目次

目次 1
表一覧 3
図一覧 5
略語及び略号一覧 7
2.7.6 個々の試験のまとめ 10
2.7.6.1 試験番号：CYH33-G201 11
2.7.6.1.1 試験デザイン及び計画 11
2.7.6.1.2 患者の内訳 16
2.7.6.1.3 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 17
2.7.6.1.4 曝露状況 19
2.7.6.1.5 有効性の結果 21
2.7.6.1.5.1 有効性の主要評価項目-ORR 21
2.7.6.1.5.2 副次的有効性評価項目 22
2.7.6.1.6 安全性の結果 26
2.7.6.1.6.1 有害事象 26
2.7.6.1.6.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 30
2.7.6.1.6.3 臨床検査値の評価 35
2.7.6.1.7 薬物動態の結果 37
2.7.6.1.7.1 PK 解析データセットに含まれる患者 37
2.7.6.1.7.2 Safety run-in パートにおけるリソバリシブ及び代謝物 I27 の血漿中濃度及び PK パラメータ 37
2.7.6.1.7.3 第 II 相パートにおけるリソバリシブ及び I27 の血漿中濃度 40
2.7.6.1.8 結論 44
2.7.6.2 試験番号：CYH33-101 第 Ia 相 45
2.7.6.2.1 試験デザイン及び計画 45
2.7.6.2.2 患者の内訳 49
2.7.6.2.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 50
2.7.6.2.3.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 50
2.7.6.2.3.2 病歴及び疾患特性 51
2.7.6.2.3.3 抗腫瘍治療歴 53
2.7.6.2.4 曝露状況 54
2.7.6.2.5 安全性の結果 54
2.7.6.2.5.1 有害事象 54
2.7.6.2.5.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 60
2.7.6.2.5.3 臨床検査値の評価 63
2.7.6.2.6 有効性の結果 66

2.7.6.2.6.1 ORR 66
2.7.6.2.6.2 DoR 67
2.7.6.2.6.3 病勢コントロール率（DCR） 68
2.7.6.2.6.4 PFS 68
2.7.6.2.6.5 CBR 70
2.7.6.2.7 薬物動態の結果 70
2.7.6.2.7.1 リソバリシブ及び代謝物 I27 の血漿中濃度 70
2.7.6.2.7.2 リソバリシブ及び I27 の PK パラメータ 72
2.7.6.2.8 結論 75
2.7.6.3 試験番号：CYH33-101 第 Ib 相コホート 5（OCCC） 76
2.7.6.3.1 試験デザイン及び計画 76
2.7.6.3.2 患者の内訳 81
2.7.6.3.3 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 81
2.7.6.3.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性 81
2.7.6.3.3.2 病歴及び疾患特性 83
2.7.6.3.3.3 抗腫瘍療法歴 83
2.7.6.3.4 曝露状況 84
2.7.6.3.5 有効性の結果 85
2.7.6.3.5.1 有効性の主要評価項目－ORR 85
2.7.6.3.5.2 有効性の副次評価項目 87
2.7.6.3.6 安全性の結果 90
2.7.6.3.6.1 有害事象 90
2.7.6.3.6.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 94
2.7.6.3.6.3 臨床検査値の評価 99
2.7.6.3.7 結論 101
2.7.6.4 試験番号：CYH33-101（コホート 5 を除く第 Ib 相の他のコホート） 103
2.7.6.5 試験番号：CYH33-G102 111
2.7.6.6 試験番号：CYH33-104 119
2.7.6.7 試験番号：CYH33-105 125
2.7.6.8 付録 131
2.7.6.8.1 個々の試験の有害事象の種類及び発現数の要約 131
2.7.6.8.1.1 CYH33-G201 試験 131
2.7.6.8.1.2 CYH33-101 試験 第 Ia 相 142
2.7.6.8.1.3 CYH33-101 試験 第 Ib 相 コホート 5（OCCC） 152
2.7.6.8.1.4 CYH33-G102 試験 161
2.7.6.8.1.5 CYH33-104 試験 166
2.7.6.8.1.6 CYH33-105 試験 167
2.7.6.8.2 死亡及び重篤な有害事象の一覧表 168

2.7.6.8.2.1 CYH33-G201 試験 168
2.7.6.8.2.2 CYH33-101 試験 第 Ia 相 184
2.7.6.8.2.3 CYH33-101 試験 第 Ib 相 コホート 5（OCCC） 194

表一覧

表 2.7.6.1-1. 患者の内訳 - CYH33-G201 試験 17
表 2.7.6.1-2. 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 - CYH33-G201 試験（FAS） 18
表 2.7.6.1-3. 曝露状況 - CYH33-G201 試験（SAS） 20
表 2.7.6.1-4. BIRC の評価に基づく ORR - CYH33-G201 試験（EAS） 21
表 2.7.6.1-5. 治験責任医師の評価に基づく ORR - CYH33-G201 試験（EAS） 22
表 2.7.6.1-6. BIRC と治験責任医師の評価間の客観的奏効の一致具合 - CYH33-G201 試験（EAS） 23
表 2.7.6.1-7. BIRC の評価による DoR 及び TTR - CYH33-G201 試験（EAS） 23
表 2.7.6.1-8. TEAE の概要 - CYH33-G201 試験（SAS） 26
表 2.7.6.1-9. 発現割合 10%以上の PT 別の TEAE 及び最高グレード - CYH33-G201 試験（SAS） 28
表 2.7.6.1-10. 発現割合 10%以上の PT 別の TRAE 及び最高グレード - CYH33-G201 試験（SAS） 29
表 2.7.6.1-11.死因別の死亡 - CYH33-G201 試験（SAS） 30
表 2.7.6.1-12. 2 例以上に発現した PT 別の SAE - CYH33-G201 試験（SAS） 31
表 2.7.6.1-13. 肺臓炎／ILD が発現した患者の一覧表 - CYH33-G201 試験 35
表 2.7.6.1-14. 日本人患者、safety run-in パートの単回及び反復投与後のリソバリシブパラメータの要約 - CYH33-G201 試験（PKS） 39
表 2.7.6.1-15. 日本人患者、safety run-in パートの単回及び反復投与後の I27 PK パラメータの要約 - CYH33-G201 試験（PKS） 39
表 2.7.6.1-16. リソバリシブの平均血漿中濃度（ng/mL） - CYH33-G201 試験（PKS）（N=80） 40
表 2.7.6.1-17. I27 の平均血漿中濃度（ng/mL） - CYH33-G201 試験（PKS）（N=80） 41
表 2.7.6.2-1. 患者の内訳 - CYH33-101 試験第 Ia 相（FAS） 50
表 2.7.6.2-2. 人口統計学的特性及びベースライン特性 - CYH33-101 試験第 Ia 相（FAS） 50
表 2.7.6.2-3. 腫瘍のベースライン特性 - CYH33-101 試験第 Ia 相（FAS） 52
表 2.7.6.2-4. 抗腫瘍療法歴 - CYH33-101 試験第 Ia 相（FAS） 53
表 2.7.6.2-5. TEAE の概要 - CYH33-101 試験第 Ia 相（SAS） 55
表 2.7.6.2-6. DLT 発現割合の要約 - CYH33-101 試験第 Ia 相（DLT 解析対象集団） 55
表 2.7.6.2-7. 発現割合 10%以上の PT 別の TEAE - CYH33-101 試験第 Ia 相（全グレード）（SAS） 56

表 2.7.6.2-8. グレード 3 以上の PT 別の TEAE - CYH33-101 試験第 Ia 相（SAS） 57
表 2.7.6.2-9. 発現割合 10%以上の PT 別の TRAE - CYH33-101 試験第 Ia 相（SAS） 59
表 2.7.6.2-10. グレード 3 以上の PT 別の TRAE - CYH33-101 試験第 I 相（SAS） 59
表 2.7.6.2-11. 死因別の死亡 - CYH33-101 試験第 Ia 相（SAS） 60
表 2.7.6.2-12. PT 別の SAE - CYH33-101 試験第 Ia 相（SAS） 61
表 2.7.6.2-13. 治験責任医師の評価に基づく ORR - CYH33-101 試験第 Ia 相（EAS） 66
表 2.7.6.2-14. DoR の解析 - CYH33-101 試験第 Ia 相（EAS） 67
表 2.7.6.2-15. 治験責任医師の評価に基づく PFS の解析 - CYH33-101 試験第 Ia 相（EAS） 69
表 2.7.6.2-16. 単回投与後のリソバリシブの PK パラメータの要約 - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS）、平均値（SD） 73
表 2.7.6.2-17. 反復投与後のリソバリシブの PK パラメータの要約 - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS）、平均値（SD） 73
表 2.7.6.2-18. 単回投与後のリソバリシブの PK パラメータ（0～72 時間の完全な濃度-時間曲線を使用）の要約 - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS）、平均値（SD） 74
表 2.7.6.3-1. 患者の内訳 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5 81
表 2.7.6.3-2. 人口統計学的特性及びベースライン特性 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（FAS） 82
表 2.7.6.3-3. 腫瘍のベースライン特性 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（FAS） 83
表 2.7.6.3-4. 抗腫瘍療法歴 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（FAS） 84
表 2.7.6.3-5. 曝露状況 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS） 84
表 2.7.6.3-6. 治験責任医師の評価に基づく ORR - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（EAS） 86
表 2.7.6.3-7. DoR の解析 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（EAS） 87
表 2.7.6.3-8. 治験責任医師の評価による PFS の解析 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（EAS） 88
表 2.7.6.3-9. TEAE の概要 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS） 90
表 2.7.6.3-10. 発現割合 10%以上の PT 別の TEAE - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS） 91
表 2.7.6.3-11. 2 例以上に発現したグレード 3 以上の PT 別の TEAE - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS） 92
表 2.7.6.3-12. 発現割合 10%以上の PT 別 TRAE - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS） 93
表 2.7.6.3-13.グレード 3 以上の PT 別の TEAE - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS） 94
表 2.7.6.3-14. 死因別の死亡 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS） 95
表 2.7.6.3-15. PT 別の SAE - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS） 96

表 2.7.6.10-1. SOC 別、PT 別及び CTCAE 最高グレード別の TEAE - CYH33-G201 試験（SAS） 131
表 2.7.6.10-2. SOC 別、PT 別及び CTCAE 最高グレード別の TRAE - CYH33-G201 試験（SAS） 138
表 2.7.6.10-3. SOC 別、PT 別及び CTCAE 最高グレード別の TEAE - CYH33-101 試験第 Ia 相（SAS） 142
表 2.7.6.10-4. SOC 別、PT 別及び CTCAE 最高グレード別の TRAE - CYH33-101 試験第 Ia 相（SAS） 148
表 2.7.6.10-5. SOC 別、PT 別及び CTCAE 最高グレード別の TEAE - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS） 152
表 2.7.6.10-6. SOC 別、PT 別及び CTCAE 最高グレード別の TRAE - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS） 157
表 2.7.6.10-7. SOC 別及び PT 別の TEAE - CYH33-G102 試験（SAS） 161
表 2.7.6.10-8. SOC 別及び PT 別の TRAE - CYH33-G102 試験（SAS） 164
表 2.7.6.10-9. SOC 別及び PT 別の TEAE - CYH33-104 試験（SAS） 166
表 2.7.6.10-10. SOC 別及び PT 別の TRAE - CYH33-104 試験（SAS） 166
表 2.7.6.10-11. SOC 別、PT 別及び CTCAE 最高グレード別の TEAE - CYH33-105 試験（SAS） 167
表 2.7.6.10-12. 治験薬最終投与後 28 日以内に死亡した患者の一覧表 - CYH33-G201 試験（SAS） 168
表 2.7.6.10-13. 重篤な有害事象の一覧表 - CYH33-G201 試験（SAS） 169
表 2.7.6.10-14. 死亡の一覧表 - CYH33-101 試験第 Ia 相（SAS） 184
表 2.7.6.10-15. 重篤な有害事象の一覧表 - CYH33-101 試験第 Ia 相（SAS） 184
表 2.7.6.10-16. 死亡の一覧表 – CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS） 194
表 2.7.6.10-17. 重篤な有害事象の一覧表 – CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS） 195

図一覧

図 2.7.6.1-1. BIRC の評価による ORR のフォレストプロット - CYH33-G201 試験（EAS） 22
図 2.7.6.1-2. BIRC の評価による DoR の Kaplan-Meier プロット - CYH33-G201 試験（EAS） 24
図 2.7.6.1-3. BIRC の評価による標的病変の径和のベースライン時からの最大変化率 - CYH33-G201 試験（EAS） 25
図 2.7.6.1-4. 単回及び反復投与後のリソバリシブの平均血漿中濃度プロファイル（平均±SD、セミロガリズム） - CYH33-G201 試験（Safety run-in パートの PK セット） 38
図 2.7.6.1-5. 単回及び反復投与後の I27 の平均濃度プロファイル（平均±SD、セミロガリズム） - CYH33-G201 試験（Safety run-in パートの PK セット） 38

図 2.7.6.1-6. リソバリシブの平均血漿中濃度-時間（線形スケール） - CYH33-G201 試験（PKS）（N=80） 41
図 2.7.6.1-7. I27 の平均血漿中濃度-時間プロファイル（線形スケール）-CYH33-G201 試験（PKS）（N=80） 42
図 2.7.6.1-8. 中国人及び日本人患者におけるリソバリシブの平均血漿中トラフ濃度-時間プロファイル（線形スケール） - CYH33-G201 試験（PKS）（N=80） 43
図 2.7.6.1-9. 中国人及び日本人患者における I27 の平均血漿中トラフ濃度-時間直線（線形スケール） - CYH33-G201 試験（PKS）（N=80） 43
図 2.7.6.2-1. 腫瘍縮小効果のスイマープロット - CYH33-101 試験第 Ia 相（EAS） 67
図 2.7.6.2-2. 標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最大変化率 - CYH33-101 試験第 Ia 相（EAS） 68
図 2.7.6.2-3. 治験責任医師の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier プロット - CYH33-101 試験第 Ia 相（EAS） 70
図 2.7.6.2-4. 単回投与後の血漿中リソバリシブ平均濃度の推移（平均値±SD、線形スケール［左］及び片対数［右］） - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS） 71
図 2.7.6.2-5. 単回投与後の血漿中 I27 平均濃度の推移（平均値±SD、線形スケール［左］及び片対数［右］） - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS） 71
図 2.7.6.2-6. 各用量における反復投与後（C1D28）の血漿中リソバリシブ平均濃度の推移（平均値±SD、線形スケール［左］及び片対数［右］） - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS） 72
図 2.7.6.2-7. 各用量における反復投与後（C1D28）の血漿中 I27 平均濃度の推移（平均値±SD、線形スケール［左］及び片対数［右］） - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS） 72
図 2.7.6.3-1. 標的病変の腫瘍径和のベースライン時からの最大変化率 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（EAS） 88
図 2.7.6.3-2. 治験責任医師の評価による PFS の Kaplan-Meier プロット - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（EAS） 89

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
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
$ARAUC_{0\text{-}24h}$	Accumulation ratio of $AUC_{0\text{-}24h}$	$AUC_{0\text{-}24h}$ 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
ATD	Accelerated titration design	加速漸増デザイン
$AUC_{0\text{-}24h}$	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24h	投与後 0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to ∞	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 last	投与後 0 時間から最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	Area under the curve at steady state	定常状態の曲線下面積
BID	Twice daily	1 日 2 回
BIRC	Blinded Independent Review Committee	盲検下独立評価委員会
BMI	Body mass index	-
BOIN	Bayesian optimal interval	ベイズ流最適区間
BOR	Best overall response	最良総合効果
BPI	Concise Pain Scale	簡易疼痛スケール
CA-125	CCancer antigen-125	がん抗原-125
CBR	Clinical benefit rate	臨床的有用率
CI	Confidence interval	信頼区間
Crcl	Calculated creatinine clearance	クレアチニンクリアランスの算出値
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	Complete response	完全奏効
CT	Computed tomography	コンピューター断層撮影法
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ctDNA	circulating tumor DNA	血中循環腫瘍 DNA
C_{trough}	Trough concentration	トラフ血中濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DCR	Disease control rate	病勢コントロール率

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）
DDR	DNA damage repair	DNA 損傷修復
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
ECHO	Echocardiography	心エコー検査
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
EOT	End of Treatment	投与終了
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCIG	Gynecologic Cancer InterGroup	婦人科がん国際研究グループ
GGT	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICF	Informed consent form	同意説明文書
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
INR	International normalized ratio	国際標準比
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬語集
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MSD	Meso Scale Discovery	-
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
mTPI	Modified toxicity probability interval	-
MUGA	Echocardiogram or multiple-gated acquisition	心エコー又はマルチゲートスキャン
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	Not evaluable	評価不能
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
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/Pharmacodynamics	疾患進行/薬力学
PDS	Pharmacodynamics analysis set	薬力学解析対象集団
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ

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）
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
PKS	PK analysis set	PK 解析対象集団
PR	Partial response	部分奏効
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	Fridericia's corrected QT interval	Fridericia の補正 QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定規準
RP2D	Recommended Phase 2 dose	第 II 相推奨用量
SAE	Serious adverse events	重篤な有害事象
SAS	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SCCI	Safety Concerns of Clinical Interest	臨床的に注目すべき安全性上の懸念
SD	Stable disease	安定
SMC	Safety monitoring committee	安全性モニタリング委員会
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T-Bil	Total Bilirubin	総ビリルビン
TdP	Torsade de pointes	トルサード ド ポアント
TEAE	Treatment-emergent adverse events	治験治療下で発現した有害事象
TG	Triglycerides	トリグリセリド
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TRA	T_{max} of total radioactivity	総放射能の T_{max}
TRAE	Treatment-related TEAE	治験薬に関連した TEAE
TTR	Time to response	奏効までの期間
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
$V_{z/F}$	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WT-1	Wilms' Tumor 1	ウィルムス腫瘍 1

2.7.6 個々の試験のまとめ

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で完了及び進行中のリソバリシブ（コード名：CYH33）の臨床試験の概要を本項で示す。

CYH33-101 試験の第 Ia 相、CYH33-101 試験の第 Ib 相コホート 5（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点の卵巣明細胞癌［OCCC］コホート 5 のみ）、CYH33-G102 試験、CYH33-104 試験、CYH33-105 試験及び CYH33-G201 試験のデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）の CSR 概要から抜粋した情報を本項で示す。なお、CYH33-101 試験の第 Ib 相コホート 5 以外は、進行中の試験であるため、治験実施計画書の概要のみを本項で示す。

<u>個々の試験の要約</u>

試験番号	区分（評価／参考）	試験デザイン	進捗状況	備考
単剤療法				
CYH33-G201	評価資料	多施設共同、非盲検、単群第 II 相試験	進行中	CSR の概要（抜粋）を示す。Full CSR は M5.3.5.1-1 を参照のこと。
CYH33-101	評価資料	多施設共同、非盲検、単群用量漸増及び用量拡大第 I 相試験	**第 Ia 相**：完了 **第 Ib 相**：進行中	**第 Ia 相**：CSR の概要（抜粋）を示す。Full CSR は M5.3.3.2-1 を参照のこと。 **第 Ib 相**：コホート 5（OCCC）のみの CSR 概要（抜粋）を示す。Full CSR は M5.3.5.1-2 を参照のこと。 第 Ib 相のコホート 5 以外の情報は、詳細は M5.3.5.4-2 治験実施計画書（V8.0、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を参照のこと。
CYH33-104	参考資料	単施設、ランダム化、非盲検、3 期間（絶食、高脂肪食及び低脂肪食）、クロスオーバーデザイン、単回投与の食事の影響試験	完了	CSR の概要（抜粋）を示す。Full CSR は M5.3.3.1-1 を参照のこと。
CYH33-105	参考資料	単施設、単回投与、非盲検、マスバランス試験	完了	CSR の概要（抜粋）を示す。Full CSR は M5.3.3.1-2 を参照のこと。
併用療法				
CYH33-G102	参考資料	非盲検、第 Ib 相試験	早期中止	CSR の概要（抜粋）を示す。Full CSR は M5.3.5.4-1 を参照のこと。

2.7.6.1 試験番号：CYH33-G201

2.7.6.1.1 試験デザイン及び計画

治験表題

再発・持続性の卵巣、卵管又は原発性腹膜明細胞癌の患者を対象とした選択的 PI3Kα 阻害剤 CYH33 の有効性及び安全性を検討する第 II 相非盲検多施設共同試験

治験実施施設

本試験は 2 ヵ国の 39 施設で実施（中国で 27 施設、日本で 12 施設）

試験期間

2021 年 10 月 6 日（最初の患者が同意説明文書［ICF］に署名した日）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）

試験目的

<u>主要目的</u>

- *PIK3CA* ホットスポット変異を有する再発・持続性の卵巣、卵管又は原発性腹膜明細胞癌患者を対象に、盲検下独立評価委員会（BIRC）による客観的奏効率（ORR）を用いてリソバリシブ（以下、本剤）の有効性を評価する。

<u>副次目的</u>

- BIRC の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）を用いて、本剤の有効性を評価する。
- 治験責任医師の評価による ORR、PFS、6 ヵ月の PFS 率、DoR、TTR 及び DCR を用いて、本剤の有効性を評価する。
- 全生存期間（OS）を評価する。
- 本剤の安全性及び忍容性を評価する。
- リソバリシブ及びその活性代謝物 I27 の薬物動態（PK）プロファイルの特徴を検討する。

<u>探索的目的</u>

- 治療効果及び薬剤耐性に関連するバイオマーカーを評価し、特定する。

試験方法

本試験は、化学療法歴のある *PIK3CA* ホットスポット変異を有する再発・持続性の卵巣、卵管又は腹膜明細胞癌患者を対象に、単剤療法としての本剤の有効性及び安全性を評価する、国際共同、多施設、非盲検、第 II 相パートであった。本剤 40 mg を 21 日サイクル（safety run-in パートのサイクル 1 は 28 日間）の 1 日 1 回（QD）連続経口投与し、疾患進行、許容できない有害事象（AE）、又は同意の撤回まで継続した。

日本では本剤 40 mg の用量で safety run-in パートを設定したが、日本以外の国／地域では、40 mg の用量で第 II 相パートへの患者の組み入れが行われた。

日本における safety run-in パートの目的は、日本人患者における本剤 40 mg の安全性及び PK プロファイルを評価することであった。本剤 40 mg の用量で日本人患者を 3 例以上組み入れることとした。最初の 3 例で用量制限毒性（DLT）を評価し、いずれも DLT を発現しなかった場合、日本は第 II 相パートに進むこととした。

患者数（計画時及び組み入れ数）

計画時：日本からは 3 例以上（*PIK3CA* ホットスポット変異の有無は問わない）を、safety run-in パートに組み入れる予定とした。第 II 相パートでは、*PIK3CA* ホットスポット変異を有する評価可能な患者約 86 例を予定した。

組み入れ数：Safety run-in パートの 4 例を含む、合計 93 例が組み入れられた。

診断及び主要な選択基準及び除外基準

1. 18 歳以上（又は、現地の法令及び規則により成年に達している）の女性患者。
2. 本人の自由意思により同意が得られた患者。
3. 再発・持続性の卵巣、卵管又は腹膜明細胞癌であることが組織学的又は細胞学的に確認された患者。腫瘍は免疫組織化学的検査[#]によるウィルムス腫瘍 1（WT-1）抗原及びエストロゲン受容体（ER）抗原の発現が陰性であるとした。適格患者は、固形がんの治療効果判定規準（RECIST）ver 1.1 による少なくとも 1 つの測定可能病変を有することとした。

   [#] 組織診又は細胞診により確定診断された場合、WT-1 及び／又は ER の部分的／弱陽性の患者を適格とした。診断が曖昧な場合、他の卵巣腫瘍と区別するため、検体中の WT-1 又は ER が陰性であることとした。M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 付録 16.1.1 の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付けの clarification letter の詳細を参照すること。
4. 治験依頼者指定の中央検査機関による *PIK3CA* の変異状態の確認のための、適切な保存もしくは新鮮腫瘍組織検体が得られた患者：
   a. 日本での safety run-in パートについては、*PIK3CA* ホットスポット変異状態にかかわらず適格とした。（患者の *PIK3CA* ホットスポット変異状態が確認されている場合は、既存の検査結果を提出して記録した。*PIK3CA* ホットスポット変異状態が不明な場合も登録可能であったが、*PIK3CA* ホットスポット変異状態の検査を登録後検体採取次第実施する必要があった。）
   b. 第 II 相パートの適格患者は *PIK3CA* ホットスポット変異があることとした。

   注：第 II 相パートでは、*PIK3CA* 変異が既に判明している患者は、本試験のスクリーニングに進むことができるが、腫瘍組織検体を採取して治験依頼者指定の中央検査機関で *PIK3CA* ホットスポット変異を確認する必要があった。

   PIK3CA ホットスポット変異状態が不明な患者の場合、*PIK3CA* ホットスポット変異を検査するため腫瘍組織を治験依頼者指定の中央検査機関に送り、本試験のスクリーニング前に結果報告を入手した。*PIK3CA* ホットスポット変異が確認されている患者のみ組み入れることとした。
5. 標準的一次化学療法（ネオアジュバント療法は一次治療としてカウントしなかった）が奏効せず、全身療法歴が 3 回以下とした（Safety run-in パートでは、全身療法歴が 3 回を超える患者も適格としたが、米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス［ECOG PS］は 0 とした）。

   注：奏効せずとは、疾患進行が確認されることと定義。
6. ECOG PS が 1 以下。

7. スクリーニングの 28 日以内の測定で、十分な臓器機能及び骨髄機能を有していることとした。
8. 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を受けている患者は不適格とした。

被験薬、用量、投与方法

本剤は含量 10 mg の錠剤（リソバリシブメシル酸塩として算出）として提供した。リソバリシブメシル酸塩錠は、軽い朝食（例：ジュース、トースト、ジャムなど）摂取 2 時間後に、40 mg QD 連続経口投与した。患者は本剤投与後 1 時間に絶食（食事を控える）することとした。リソバリシブメシル酸塩錠は mg 単位の均一量を投与し、体重又は体表面積により個別に調整しなかった。

日本の safety run-in パートの本剤の開始用量は、40 mg QD とした。用量維持又は用量漸減は、safety run-in パートで入手可能な ECG、PK、及び有効性データに加え、DLT 情報、関連するすべての毒性（DLT 及び非 DLT）に基づいて決定した。

治験実施計画書に規定した投与レジメンに忍容性がない患者には、用量変更を許可した。各減量は 10 mg ずつで、患者は本剤の減量を 2 回まで許可された。DLT 観察期間中に DLT 以外の症状を発現した safety run-in パートの患者については、サイクル 1 では投与量の変更は許容しなかった。

投与期間

本剤は各サイクル 21 日間投与され、休薬期間を設けなかった。各治療サイクルの期間は 21 日間であったが、safety run-in パートのサイクル 1 は 28 日間であった。すべての患者は、許容できない毒性、疾患進行が認められるまで、及び／又は治験責任医師の判断、もしくは患者の拒否により治療が中止されるまで、治療を受けることとした。

評価基準

<u>有効性</u>

RECIST ver 1.1 に基づき、BIRC が腫瘍評価を実施するため、造影コンピューター断層撮影法（CT）又は磁気共鳴画像法（MRI）をスクリーニング及び投与期間（6 週毎［±7 日］、24 週後以降は 9 週毎［±7 日］）中に実施した。Safety run-in パートでは、C3D1±7 日に最初の腫瘍評価を実施した。完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）の基準を満たしたすべての評価では、4 週間（+7 日）後に確定することとした。

<u>安全性</u>

AE（発現割合、種類及びグレードを含む）、血液学的検査、血液生化学検査、凝固機能、血糖代謝（空腹時血漿血糖及び C-ペプチド）並びに尿検査、身体的診察、バイタルサイン、身長、体重、12 誘導心電図、心臓画像検査（心エコー又はマルチゲートスキャン［MUGA］）及び EOCG PS により AE を評価した。さらに、C1D1 から投与終了（EOT）時までの予定来院日以外に自宅で血糖自己測定（朝の空腹時）を行うこととした。

Safety run-in パートの DLT は、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）ver 5.0 の基準に従った。サイクル 1（28 日間）の治療中に発現した治験実施計画書で規定した基準を満たす AE 又は臨床検査値異常と定義した。

PK

リソバリシブ及び代謝物である I27 の血漿中濃度測定用の血液検体を第 II 相パート及び safety run-in パートの治験実施計画書に規定された時点で採取し、バリデートされた高性能液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC/MS-MS）を用いて評価した。

バイオマーカー評価

保存もしくは新鮮腫瘍組織検体を治験依頼者指定の中央検査機関に提出し、*PIK3CA* ホットスポット変異を評価した。

C1D1 の投与前及び EOT 来院時に血中循環腫瘍 DNA（ctDNA）分析用の血液検体を採取した。PI3K のシグナル伝達ネットワーク（*ARID1A*、*PTEN*、*KRAS* など）に影響を与える遺伝子の投与前後における変化の探索的解析を、実際の臨床的必要性及び利用可能なデータに基づき実施する場合があるとした。

統計手法

評価項目

主要評価項目

- *PIK3CA* ホットスポット変異を有する患者で、RECIST ver 1.1 に基づき BIRC が評価する腫瘍の ORR。

副次的評価項目

- **有効性：**RECIST ver 1.1 に基づき BIRC が判定する PFS、6 ヵ月の PFS 率、DoR、TTR 及び DCR。RECIST ver 1.1 に基づき治験責任医師が評価する ORR、PFS、6 ヵ月の PFS 率、TTR、DoR 及び DCR。また OS である。
- **安全性：**NCI-CTCAE ver 5.0 に従った AE の種類、発現割合、持続期間、グレード及び重篤度、身体的診察、臨床検査データ、ECOG PS、バイタルサイン及び心電図変化。Safety run-in パートの本剤投与後 28 日間に DLT が認められた患者数及び割合。
- PK：血漿中濃度時間プロファイル及び導出される、本剤投与後 0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、定常状態における見かけのクリアランス（CL_{ss}/F）を含む、リソバリシブ及び I27 の基本的な PK パラメータ。

探索的目的

- PI3K/AKT/mTOR シグナル経路ネットワーク（*ARID1A*、*PTEN*、*KRAS* など）、腫瘍内微小環境及び薬剤耐性に関連するバイオマーカーの変化。

解析対象集団

スクリーニングを実施した全例集団は、ICF に署名し、スクリーニング番号が与えられたすべての患者集団とした。

最大の解析対象集団（FAS）は、本剤を 1 回以上投与されたすべての患者集団とした

安全性解析対象集団（SAS）は、本剤を 1 回以上投与されたすべての患者集団とした。
有効性解析対象集団（EAS）は、治験依頼者が指定した中央検査機関で *PIK3CA* のホットスポット変異が確認され、第 II 相推奨用量（RP2D）で本剤の投与を受けた OCCC 患者（safety run-in パートの患者を含む）で、かつ、有効なベースラインの（測定可能病変による）腫瘍評価が行われた患者集団とした。
日本における試験 safety run-in パートの薬物体内動態解析対象集団は、本剤を 1 回以上投与され、主要パラメータの推定に十分かつ有効な PK 検体を 1 日以上採取した患者集団とした。
薬物体内動態解析対象集団（PKS）は、第 II 相パートで本剤が投与され、評価可能な血漿中リソバリシブ濃度データを 1 つ以上有する患者集団とした。なお、上記を PK 評価の対象としたが、データに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱があった場合、又は重要な投与情報が欠測した場合、PKS から除外することとした。

<u>症例数設定の根拠</u>

第 II 相パートの主要評価項目を、BIRC の評価による ORR とした。本治験では、本剤の投与を受けた患者における ORR をヒストリカルな奏効率 8%と比較し評価するデザインとした。主要評価項目は、最初に *PIK3CA* エクソン 9 変異を有する患者を対象に評価し、次に、*PIK3CA* ホットスポット変異を有するすべての患者で階層的に評価した。EAS で ORR の両側正確信頼区間（CI）の下限が 8%を超える場合、十分に有効であるとみなされた。
PIK3CA ホットスポット変異を有する患者に本剤を投与した際の真の ORR を 20%と仮定し、90%以上の検出力及び両側検定の有意水準を 5%と設定した場合、ヒストリカル対照となる ORR の 8%以下という帰無仮説を棄却するためには、86 例の症例数が必要となる。同様に *PIK3CA* エクソン 9 変異を有する患者に本剤を投与した場合の真の ORR を 30%と仮定し、98%以上の検出力及び両側検定の有意水準 5%と設定した場合、ORR 8%以下という帰無仮説を棄却するためには、約 50 例の症例数が必要となる。
Safety run-in パートでは、modified toxicity probability interval（mTPI）デザインに基づき 3 例以上を組み入れることとした。本治験に組み入れる患者数は、観察された DLT 発現割合に基づき、各用量レベルの例数及び探索する用量レベルの数を決定した。

<u>有効性の解析</u>

有効性解析は EAS に基づいて実施した。
ORR は、RECIST ver 1.1 に基づく最良総合効果（BOR）が CR 又は PR であった患者の割合と定義した。BIRC が評価した ORR、及びその両側 Clopper-Pearson の 95%CI を示した。解析は階層的に実施し、最初に *PIK3CA* エクソン 9 変異を有する患者で、次に *PIK3CA* ホットスポット変異を有するすべての患者において ORR の両側正確 CI の下限が 8%を超えるかどうか評価した。
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）を推定し、Clopper-Pearson 法を用いてその両側 95%CI を求めた。
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。DoR 中央値（月）、95%CI、並びに第 1 及び第 3 四分位数を示した。
TTR は記述統計量を用いて要約した。

Time-to-event 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。事象数及び打ち切り例数（理由を含む）、OS の中央値とその 95%CI（log-log 法により算出）、並びに特定の時点（6 ヵ月など）での生存率の推定値とその 95%CI を示した。

薬物動態解析

リソバリシブ及び I27 の PK パラメータは、Phoenix WinNonlin（ver 8.4）を用いてノンコンパートメント解析法により、記述統計量を用いて要約した。

安全性解析

安全性解析は SAS を用いて実施した。

安全性データは記述統計量を用いて要約した。国際医薬用語集（MedDRA）ver 27.0 以降に従って AE をコード化した。NCI-CTCAE ver 5.0 に従い AE のグレードを判定した。本剤投与後に発現した有害事象（TEAE）は、本剤の投与開始以降から最終投与後 28 日間までに発現又は悪化した事象、もしくは試験終了までに発現した本剤の投与に関連した重篤な有害事象（SAE）と定義した。TEAE、グレード 3 以上の TEAE、SAE、休薬、減量及び中止に至った TEAE が認められた患者数及び割合を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）、治験薬投与との因果関係、及びグレード別に要約した。類似の臨床徴候／症状を表す PT をグループ化した。DLT が発現した患者を一覧表にした。臨床検査値、バイタルサイン、ECG 及び ECOG PS、及びそのベースライン時からの変化量について、記述統計量を用いて要約した。

探索的解析

バイオマーカー解析の探索的評価項目は本報告には示さず、必要と判断された場合に実施される予定である。結果については別途報告される予定である。

2.7.6.1.2 患者の内訳

患者の内訳の概要を表 2.7.6.1-1 に示す。

中国及び日本で計 300 例がスクリーニングを受け、うち 207 例がスクリーニングで不適格となった。181 例が適格基準を満たさず、4 例が同意を撤回し、22 例がその他の理由で除外された。

日本の safety run-in パートの 4 例を含む 93 例が組み入れられ本剤の投与を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で、すべての患者は 6 ヵ月以上本剤の投与を受けていたか、本剤投与又は治験を中止していた。10.8%（10 例）が本剤を投与中であり、89.2%（83 例）が本剤の投与を中止し、投与中止の主な理由は疾患進行 40.9%（38 例）、有害事象 12.9%（12 例）及び患者の申し出 12.9%（12 例）であった。

51.6%（48 例）が治験を中止し、45.2%（42 例）が死亡のため治験を中止した。

表 2.7.6.1-1. 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.

2.7.6.1.3 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を表 2.7.6.1-2 に要約する。

93 例全例がアジア人女性で、このうち 44.1%（41 例）が中国人、55.9%（52 例）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、95.7%（89 例）は 65 歳未満であった。67.7%（63 例）は、ベースライン時の ECOG PS は 0 であった。

原発部位は卵巣癌が 97.8%（91 例）で最も多く、原発性腹膜癌が 1 例、卵管癌が 1 例であった。治験の組み入れ時、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）に 3 ヵ所以上の転移部位が認められた。すべての患者は、1 つ以上の抗腫瘍治療（アジュバント療法を含む）を受けており、67.7%（63 例）が 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。78.5%（73 例）が、ベバシズマブ 69.9%（65 例）及び PARP（ポリ ADP リボースポリメラーゼ）阻害剤 20.4%（19 例）を含む分子標的療法を受けていた。

93.5%（87 例）は中央検査機関で確認した *PIK3CA* ホットスポット変異を有しており、このうち 41.9%（39 例）がエクソン 9 変異、51.6%（48 例）がエクソン 20 変異を有していた。

表 2.7.6.1-2. 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 - 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)
Location of Metastases at Baseline, n (%)			
Liver/lung/bone metastases	18 (46.2)	24 (50.0)	45 (48.4)

	Exon9 (N=39)	Exon20 (N=48)	Total (N=93)
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

2.7.6.1.4 曝露状況

本剤の曝露状況の要約を表 2.7.6.1-3 に示す。

データカットオフ時点で、本剤の投与期間の中央値は 16.10 週（範囲：1.1～85.9）であり、30.1%（28 例）は 24 週間を超える投与を受けていた。相対的投与強度は、36.6%（34 例）の患者で 80～120%であり、63.4%（59 例）で治験中の用量調節のため 80%未満であった。

表 2.7.6.1-3. 曝露状況 - 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
SD = standard deviation; Min = minimum value; Max = maximum value.
Nx = number of subjects with non-missing values; Percentage (%) = n/N * 100.
(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.
(3) Dose intensity (mg/day) = cumulative actual treatment dose/ (date of last dose of study drug – date of first dose of study drug + 1).
(4) Relative dose intensity (%) = cumulative actual treatment dose / total planned dose *100%.
Total planned dose (mg) = dose of the subject's dose group (mg) × treatment duration in days.
Subjects' dose groups were recorded on the CRF page.
Treatment duration (day) = date of last dose of study drug – date of first dose of study drug + 1. In calculation of treatment duration, the cut-off date is input as the treatment end date for subjects who weren't end of treatment before cut-off date.

用量調節

93 例中 73.1%（68 例）で減量され、69.9%（65 例）で有害事象に対する処置として減量された。45.2%（42 例）で 1 回、25.8%（24 例）で 2 回減量され、2.2%（2 例）で 2 回を超える減量が必要であった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.5.2.a）。

88 例（94.6%）で本剤の 1 回以上の休薬が必要であり、86 例（92.5%）は有害事象により休薬した。45.2%（42 例）で 2 回以下、33.3%（31 例）で 2 回超 5 回以下の休薬が必要であった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.5.2.a）。

2.7.6.1.5 有効性の結果

2.7.6.1.5.1 有効性の主要評価項目-ORR

BIRC の評価による ORR を表 2.7.6.1-4 に要約する。

EAS 84 例のうち 34.5%（29 例）で BIRC の評価で PR が確認され、41.7%（35 例）の最良効果が安定（SD）であった。BIRC の評価による ORR は 34.5%（95%CI：24.48, 45.69）であった。

エクソン 9 変異サブグループでは評価可能な患者は 38 例、エクソン 20 変異サブグループでは 46 例であった。BIRC 評価による ORR は、エクソン 9 変異サブグループでは 34.2%（95%CI：19.63, 51.35）、エクソン 20 変異サブグループでは 34.8%（95%CI：21.35, 50.25）であった。

ORR の 95%CI の下限は、エクソン 9 変異サブグループと EAS 全体ともにヒストリカルコントロールの 8%を上回り、統計的に有意に高いことが示された。

表 2.7.6.1-4. 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.

<u>サブグループ解析</u>

ベースライン時の特性が BIRC の評価による ORR に及ぼす影響を検討するため、サブグループ解析を実施した。その結果を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.2.1.3.a に要約する。BIRC の評価による ORR のフォレストプロットを図 2.7.6.1-1 に示す。

地域（中国、日本）、ベースライン時の転移数（1、2、3 以上）、全身療法の前治療ライン数（1、2、3）、ベバシズマブ投与歴の有無、PARP 阻害剤投与歴の有無を含むベースライン時の特性で、ORR に違いは認められなかった。65 歳未満は 80 例、65 歳以上は 4 例であり、症例数が少ないことから、このサブグループから明確な結論を得ることは困難であった。

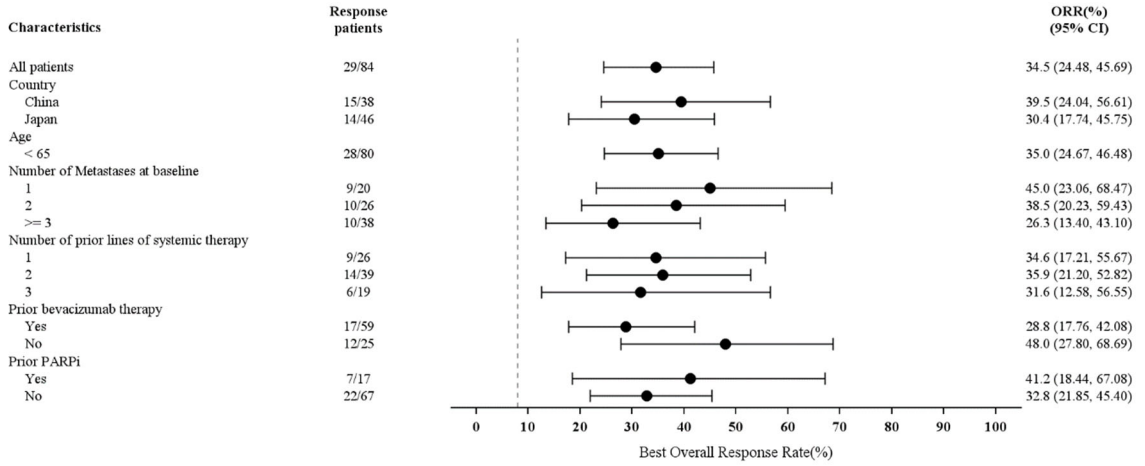


図 2.7.6.1-1. BIRC の評価による ORR のフォレストプロット - CYH33-G201 試験（EAS）
Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Figure 14.2.2.1.a

2.7.6.1.5.2 副次的有効性評価項目

治験責任医師の評価による客観的奏効率

治験責任医師の評価による ORR を表 2.7.6.1-5 に示す。

治験責任医師の評価では、CR は 2.4%（2 例）、PR は 29.8%（25 例）に認められ、ORR は 32.1%（95%CI：22.36, 43.22）であった。

エクソン 9 変異サブグループ及びエクソン 20 変異サブグループの ORR は、各々31.6%（95%CI：17.50、48.65）及び 32.6%（95%CI：19.53, 48.02）であった。

表 2.7.6.1-5. 治験責任医師の評価に基づく ORR - CYH33-G201 試験（EAS）

	Exon9 (N=38)	Exon20 (N=46)	Total (N=84)
Best Overall Response, n (%)			
Complete Response (CR)	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.

BIRC と治験責任医師間の客観的奏効の一致

BIRC と治験責任医師が評価する EAS の ORR の一致を表 2.7.6.1-6 に示し、効果判定の詳細情報を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.2.1.5.a に示す。

BIRC と治験責任医師間の奏効評価の一致は 83.3%（70 例）であった。不一致は 16.7%（14 例）であった。主な不一致は PR と SD の評価であった。9.5%（8 例）が BIRC は PR と評価したが、治験責任医師は SD と評価した。5 例が BIRC は SD と評価したが、治験責任医師は PR と評価した。残りの 1 例では BIRC は PD と評価したが、治験責任医師は PR と評価した。

表 2.7.6.1-6. BIRC と治験責任医師の評価間の客観的奏効の一致具合 - 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

BICR の評価による DoR の要約を表 2.7.6.1-7、DoR の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.1-2 に示す。

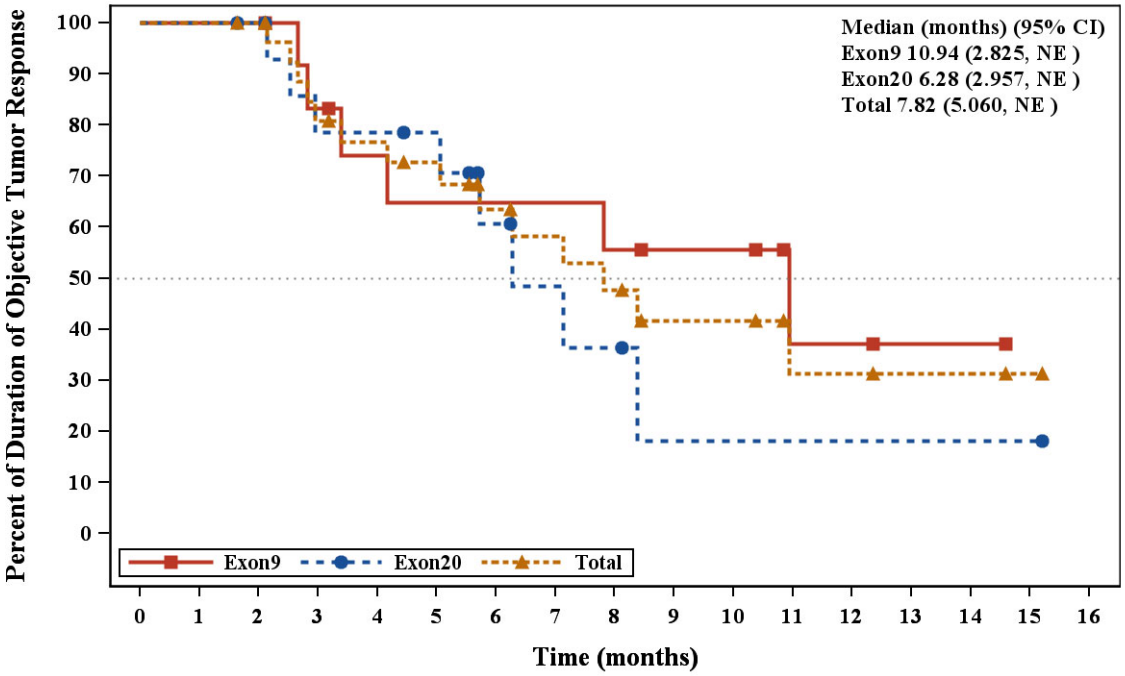
奏効例 29 例中 14 例は、奏効後、疾患進行又は死亡し、BIRC の評価による DoR の中央値は EAS 全体で 7.82 ヵ月（95%CI：5.060, NE）であった。*PIK3CA* エクソン 9 ホットスポット変異サブグループの DoR の中央値は 10.94 ヵ月（95%CI：2.825, NE）であった。

表 2.7.6.1-7. BIRC の評価による 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)

	Exon9 (N=38)	Exon20 (N=46)	Total (N=84)
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 2.7.6.1-2. BIRC の評価による 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

治験責任医師の評価による DoR は、BIRC の評価による結果と同様であった。奏効例 27 例中 16 例は、奏効後、疾患進行又は死亡し、DoR の中央値は EAS 全体で 6.28 ヵ月（95%CI：3.515, 11.269）であった。*PIK3CA* エクソン 9 ホットスポット変異サブグループの DoR の中央値は 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）。

奏効までの期間

BIRC 及び治験責任医師の評価による TTR の結果を、表 2.7.6.1-7 及び M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.2.2.2.a に要約する。

本剤の効果は速やかであり、BIRC の評価による EAS 全体の TTR の中央値は 1.48 ヵ月（範囲：1.2～9.5）、*PIK3CA* エクソン 9 ホットスポット変異サブグループでは 1.41 ヵ月（範囲：1.3～9.5）であった。

治験責任医師の評価による TTR は BIRC の評価による結果と同様であり、EAS 全体の TTR の中央値は 1.45 ヵ月（範囲：1.2～4.2）であった。

病勢コントロール率

BIRC 及び治験責任医師の評価による DCR の結果を、表 2.7.6.1-4 及び表 2.7.6.1-5 に示す。

BIRC の評価による DCR は、EAS 全体で 76.2%（95%CI：65.65, 84.81）であり、*PIK3CA* エクソン 9 ホットスポット変異を有する患者で 73.7%（95%CI：56.90, 86.60）であった。

治験責任医師の評価による DCR は、EAS 全体で 75.0%（95%CI：64.36, 83.81）であった。

腫瘍縮小

BICR 評価による標的病変の径和のベースライン時からの最大変化率のウォーターフォールプロットを、図 2.7.6.1-3 に示す。

81.0%（68 例）の患者で腫瘍縮小が認められ、50.0%（42 例）の患者では 30%以上の腫瘍縮小がみられた。

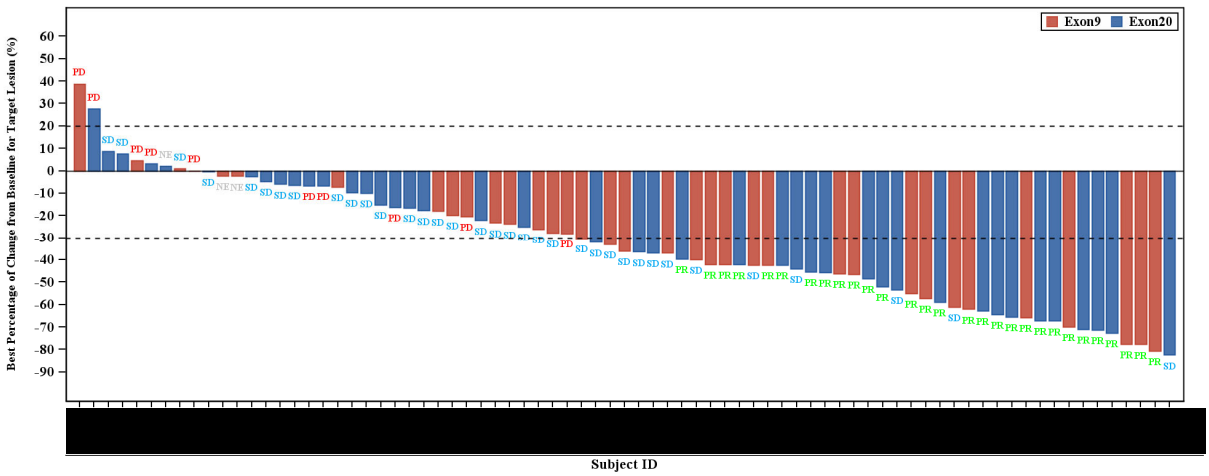


図 2.7.6.1-3. BIRC の評価による標的病変の径和のベースライン時からの最大変化率 - CYH33-G201 試験（EAS）

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Figure 14.2.3.1.a

PFS

BIRC 及び治験責任医師の評価による PFS の要約を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.2.2.3.a 及び表 14.2.2.4.a に示し、PFS の Kaplan-Meier プロットを M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR TFLs 図 14.2.1.1.a 及び図 14.2.1.2.a に示す。

84 例中 53 例が疾患進行又は死亡し、31 例は打ち切りとなった。EAS 全体の BIRC の評価による PFS の中央値は 4.86 ヵ月（95%CI：3.943, 5.979）であり、6 ヵ月時点の PFS 率は 38.07%（95%CI：26.407, 49.637）であった。*PIK3CA* エクソン 9 ホットスポット変異サブグループの PFS の中央値は 4.86 ヵ月（95%CI：2.727, 9.758）であった。

EAS 全体で、治験責任医師の評価による PFS の中央値は 4.90 ヵ月（95%CI：4.172, 6.242）であり、6 ヵ月時点の PFS 率は 39.69%（95%CI：28.216, 50.919）であった。

OS

OS の要約を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.2.2.5.a に示し、OS の Kaplan-Meier プロットを M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 図 14.2.1.3.a に示す。

データカットオフ時点で、37 例が死亡し、47 例が打ち切りとなった。OS の中央値は 14.39 ヵ月（95%CI：11.039, NE）であった。*PIK3CA* エクソン 9 ホットスポット変異サブグループの OS の中央値は 12.98 ヵ月（95%CI：8.772, NE）であった。

2.7.6.1.6 安全性の結果

2.7.6.1.6.1 有害事象

2.7.6.1.6.1.1 有害事象の簡潔な要約

TEAE の概要を表 2.7.6.1-8 に示す。

すべての患者に、本剤に関連した TEAE（TRAE）が 1 件以上発現した。83.9%（78 例）にグレード 3 以上の TEAE が発現した。このうち、72.0%（67 例）にグレード 3 以上の TRAE が認められた。59.1%（55 例）に 1 件以上の SAE が発現し、21.5%（20 例）に治験薬の中止に至った TEAE が発現した。

表 2.7.6.1-8. TEAE の概要 - CYH33-G201 試験（SAS）

	Total (N=93) n (%)
Subject with at least one TEAE	93 (100)
Treatment-related TEAEs	93 (100)
Serious TEAEs	55 (59.1)
Treatment-related serious TEAEs	36 (38.7)
Grade >=3 TEAEs	78 (83.9)
Grade 3	64 (68.8)
Grade 4	7 (7.5)
Grade 5	7 (7.5)
Treatment-related Grade >=3 TEAEs	67 (72.0)
Grade 3	61 (65.6)
Grade 4	6 (6.5)

	Total (N=93) n (%)
Grade 5	0
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
NCI-CTCAE Version 5.0.
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.
For the summarization of number of subjects (n), a subject is counted only once even if he/she reported one or more events.
A subject with multiple grades is only counted under the maximum grade.

2.7.6.1.6.1.2 有害事象の詳細

用量制限毒性

Safety run-in パートの DLT をサイクル 1 の 28 日間で評価した。40 mg QD 投与を受けた日本人患者 4 例で DLT が発現しなかったため、日本人患者に対する RP2D 用量を 40 mg QD と決定した。

TEAE

SOC 及び PT 別の TEAE の要約を付録表 2.7.6.8-1 に示す。

すべての患者で TEAE が 1 件以上発現した。発現割合 30%以上の SOC 別の TEAE は、胃腸障害（96.8%、90 例）、代謝および栄養障害（92.5%、86 例）、皮膚および皮下組織障害（83.9%、78 例）、一般・全身障害および投与部位の状態（75.3%、70 例）、血液およびリンパ系障害（66.7%、62 例）、臨床検査（64.5%、60 例）、感染症および寄生虫症（54.8%、51 例）、腎および尿路障害（45.2%、42 例）、神経系障害（41.9%、39 例）であった。

発現割合 10%以上の PT により分類した TEAE 及び最高グレードの要約を表 2.7.6.1-9 に示す。

発現割合 30%以上の全グレードの PT 別の TEAE は、高血糖（89.2%、83 例）、発疹（74.2%、69 例）、口内炎（68.8%、64 例）、悪心（59.1%、55 例）、下痢（44.1%、41 例）、疲労（44.1%、41 例）、体重減少（44.1%、41 例）、食欲減退（40.9%、38 例）、末梢性浮腫（40.9%、38 例）、貧血（37.6%、35 例）、血小板減少症（37.6%、35 例）、嘔吐（32.3%、30 例）であった。

表 2.7.6.1-9. 発現割合 10%以上の PT 別の TEAE 及び最高グレード - CYH33-G201 試験（SAS）

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

2.7.6.1.6.1.3 有害事象の解析

重症度

PT 別のグレード 3 以上の TEAE を、表 2.7.6.1-9 に示す。

グレード 3 以上の TEAE は、83.9%（78 例）で発現し、その多くはグレード 3 であり、グレード 4 及び 5 の事象は各々7.5%で報告された。発現割合 10%以上のグレード 3 以上の TEAE は発疹（34.4%、32 例）、高血糖（32.3%、30 例）、貧血（12.9%、12 例）、低カリウム血症（12.9%、12 例）であった。

TRAE

発現割合が 10%以上の TRAE（PT 別）及び最高グレードの要約を表 2.7.6.1-10 に示す。

すべての患者で TRAE が 1 件以上発現した。発現割合 30%以上の PT 別の TRAE は高血糖（89.2%、83 例）、発疹（72.0%、67 例）、口内炎（68.8%、64 例）、悪心（52.7%、49 例）、疲労（41.9%、39 例）、食欲減退（38.7%、36 例）、下痢（36.6%、34 例）、血小板減少症（35.5%、33 例）、体重減少（35.5%、33 例）であった。

表 2.7.6.1-10. 発現割合 10%以上の PT 別の TRAE 及び最高グレード - CYH33-G201 試験（SAS）

	Total (N=93)	
MedDRA Preferred Term	**Any Grade n (%)**	**Grade ≥ 3 n (%)**
Subjects with at least one event	93 (100)	67 (72.0)
高血糖	83 (89.2)	28 (30.1)
発疹	67 (72.0)	30 (32.3)
口内炎	64 (68.8)	5 (5.4)
悪心	49 (52.7)	1 (1.1)
疲労	39 (41.9)	3 (3.2)
食欲減退	36 (38.7)	5 (5.4)
下痢	34 (36.6)	6 (6.5)
血小板減少症	33 (35.5)	4 (4.3)
体重減少	33 (35.5)	7 (7.5)
末梢性浮腫	25 (26.9)	3 (3.2)
嘔吐	25 (26.9)	0
蛋白尿	24 (25.8)	1 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (16.1)	6 (6.5)
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)
顔面浮腫	14 (15.1)	2 (2.2)
好中球減少症	13 (14.0)	5 (5.4)
腹痛	10 (10.8)	1 (1.1)
貧血	10 (10.8)	1 (1.1)
高クレアチニン血症	10 (10.8)	0
低カリウム血症	10 (10.8)	5 (5.4)

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.

PT 別グレード 3 以上の TRAE の要約を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.1.11.a に示す。

グレード 3 以上の TRAE は 72.0%（67 例）で発現し、すべてグレード 3 又は 4 の事象であり、グレード 5 の TRAE は認められなかった。発現割合 5%以上のグレード 3 以上の TRAE は、発疹（32.3%、30 例）、高血糖（30.1%、28 例）、体重減少（7.5%、7 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6.5%、6 例）、下痢（6.5%、6 例）、食欲減退、低カリウム血症、好中球減少症、肺臓炎、口内炎（5.4%、各 5 例）であった。

SOC、PT 別の TRAE 及び最高グレードの要約を付録表 2.7.6.8-2 に示す。

2.7.6.1.6.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.1.6.2.1 死亡

主な死因別の死亡の要約を表 2.7.6.1-11 に示す。

データカットオフ時点で 45.2%（42 例）が死亡し、主な死因は疾患進行（32.3%、30 例）であった。

表 2.7.6.1-11.死因別の死亡 - CYH33-G201 試験（SAS）

	Total (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.

本剤の最終投与後 28 日以内に死亡した患者の一覧表を、付録表 2.7.6.8-12 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 例はグレード 5 の AE により死亡し、4 例は疾患進行により死亡した。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 の事象はなかった。本剤の最終投与後 28 日以内に死亡した患者の叙述を、M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 第 14.3.3 項に示す。

2.7.6.1.6.2.2 その他の重篤な有害事象

2 例以上に発現した PT 別の SAE の要約を表 2.7.6.1-12 に示す。PT 別の本剤と関連ありと判定された SAE を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.1.7.a に示す。

SAE は 59.1%（55 例）に発現し、発現割合が 5%以上であった事象は、発疹（8.6%、8 例）、腹水（6.5%、6 例）、肺臓炎（6.5%、6 例）及び食欲減退（5.4%、5 例）であった。

38.7%（36 例）に本剤と関連ありと判定された SAE が 1 件以上に発現した。2 例以上で発現した PT 別の本剤と関連ありと判定された SAE は、発疹（8.6%、8 例）、肺臓炎（6.5%、6 例）、食欲減退（4.3%、4 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、下痢、高血糖、末梢性浮腫及び血小板減少症（2.2%、各 2 例）であった。

肺臓炎を発現した症例に関する詳細な情報は、M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 第 12.2.3.3.7 項を参照のこと。

表 2.7.6.1-12. 2 例以上に発現した PT 別の SAE - CYH33-G201 試験（SAS）

MedDRA Preferred Term	Total (N=93) n (%)
Subjects with at least one event	55 (59.1)
発疹	8 (8.6)
肺臓炎	6 (6.5)
腹水	6 (6.5)
食欲減退	5 (5.4)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	4 (4.3)
末梢性浮腫	3 (3.2)
腹痛	3 (3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.2)
下痢	2 (2.2)
急性腎障害	2 (2.2)
胃腸出血	2 (2.2)
胸水	2 (2.2)
腸閉塞	2 (2.2)
血小板減少症	2 (2.2)
高血糖	2 (2.2)
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (2.2)

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.
For frequency counts by preferred term or CTCAE grade, multiple occurrences of the same condition in an individual are counted only once.

SAE に至った TEAE の患者一覧表を付録表 2.7.6.8-13 に示す。

本剤と関連ありと判定された SAE の叙述を、M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 第 14.3.3 項に記載する。

2.7.6.1.6.2.3 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った PT 別の TEAE 及び TRAE の要約を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.1.23.a 及び表 14.3.1.25.a に示す。

治験薬の投与中止に至った TEAE は 21.5%（20 例）で発現した。2 例以上で発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は肺臓炎（7.5%、7 例）及び発疹（3.2%、3 例）であった。

治験薬の投与中止に至った TRAE は 15 例（16.1%）で発現し、このうち発現割合が高かったのは、肺臓炎（7.5%、7 例）及び発疹（3.2%、3 例）であった。

治験薬の投与中止の理由として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／間質性肺疾患（ILD）を発現したすべての患者は、そのグレードによらず本剤の投与を中止した。治験薬の投与中止に至った 7 例の肺臓炎のうち 5 例は既往歴又は合併症の肺静脈血栓症、肺転移巣、肺感染症が認められ、当該事象の交絡因子である可能性が考えられた。6 例の転

帰は回復／軽快であり、グレード 1 の 1 例のみが未回復であった。詳細な情報については M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 第 12.2.3.3.7 項を参照のこと。

治験薬の減量に至った TEAE

治験薬の減量に至った PT 別の TEAE 及び TRAE の要約を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.1.15.a 及び表 14.3.1.17.a に示す。

治験薬の減量に至った TEAE は、69.9%（65 例）で発現した。発現割合が 5%以上の PT 別の TEAE は、高血糖（17.2%、16 例）、発疹（17.2%、16 例）、口内炎（9.7%、9 例）、疲労（7.5%、7 例）、食欲減退（6.5%、6 例）、悪心（5.4%、5 例）、末梢性浮腫（5.4%、5 例）であった。

治験薬の減量に至った TRAE は 67.7%（63 例）で発現し、発現割合が 5%以上であった事象は、高血糖（17.2%、16 例）、発疹（17.2%、16 例）、口内炎（9.7%、9 例）、疲労（7.5%、7 例）、食欲減退（6.5%、6 例）、悪心（5.4%、5 例）であった。

治験薬の休薬に至った TEAE

治験薬の休薬に至った PT 別の TEAE 及び TRAE の要約を、M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.1.19.a 及び表 14.3.1.21.a に示す。

治験薬の休薬に至った TEAE は、72.0%（67 例）で発現した。発現割合が 5%以上であった PT 別の TEAE は、発疹（21.5%、20 例）、高血糖（20.4%、19 例）、下痢（9.7%、9 例）、末梢性浮腫（6.5%、6 例）、口内炎（6.5%、6 例）、食欲減退（5.4%、5 例）であった。

治験薬の休薬に至った TRAE は 58.1%（54 例）で発現し、発現割合が 5%以上であった事象は、発疹（21.5%、20 例）、高血糖（20.4%、19 例）、下痢（8.6%、8 例）、口内炎（6.5%、6 例）、末梢性浮腫（5.4%、5 例）であった。

臨床的に注目すべき安全性上の懸念（SCCI）

高血糖、胃腸障害、皮膚障害、肺臓炎／ILD、胚・胎児毒性、血液毒性、口内炎及び浮腫などの安全性モニタリング及び特性解析により本剤の SCCI を特定した。本項では SMQ、SOC 又はグループ化した PT に基づき SCCI の評価結果を示す。その評価の検索方法は M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 第 9.7.1.7.2 項に記載する。

SCCI の TEAE 及び TRAE を M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.2.1.a 及び表 14.3.2.2.a に示す。TEAE に基づく SCCI の略述を以下に示す。

胃腸障害

胃腸障害の事象（悪心、下痢、食欲減退、嘔吐及び腹痛）は PI3Kα 阻害剤において既知の副作用であり、89.2%（83 例）で発現した。多くはグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の事象は 15.1%（14 例）で、グレード 4 及び 5 の事象は発現しなかった。多くの患者は、本剤の休薬又は減量により効果的に管理された。胃腸障害の事象による本剤の休薬、減量、中止に至った発現割

合はそれぞれ 16.9%（14 例）、15.7%（13 例）、2.4%（2 例）であった。85.5%（71 例）は回復したが、13.3%（11 例）は未回復であった。SAE は 10.8%（10 例）で発現し、多く見られたのはが食欲減退（5 例）及びが腹痛（3 例）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 以上の胃腸障害事象の初回発現までの期間の中央値は 36.0 日（範囲：6～166）、持続期間の中央値は 17.5 日（95%CI：7.00, 42.00）であった。

高血糖

高血糖は PI3Kα 阻害において知られる可逆的なオンターゲット効果であり、89.2%（83 例）で発現した。53 例（57.0%）にグレード 2 の事象が発現し、32.3%（30 例）にグレード 3 の事象が発現した。グレード 4 又は 5 の事象は発現しなかった。患者は治験期間中、定期的に血糖をモニタリングされ、高血糖が発現した場合、適切な抗糖尿病治療及び／又は治験薬の減量／休薬により高血糖を管理した。高血糖による治験薬の休薬及び減量はそれぞれ 22.9%（19 例）及び 19.3%（16 例）で行われた。高血糖により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。77.1%（64 例）は高血糖から回復し、18.1%（15 例）は未回復であった。SAE の高血糖は 4 例に発現し、その内訳は、2 例がグレード 3 の高血糖、1 例がグレード 2 のケトアシドーシス及び残りの 1 例がグレード 3 のケトーシスであった。

初回投与から高血糖及びグレード 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 4.0 日（範囲：1～85）、6.5 日（範囲：1～195）であった。最初の TEAE 及びグレード 3 以上の TEAE の持続期間の中央値は 101.0 日（95%CI：58.00, 127.00）及び 106.0 日（95%CI：44.00, 141.00）であった。

皮膚障害

皮膚障害は PI3Kα 阻害剤のオンターゲット効果である可能性があり、81.7%（76 例）で発現した。発現割合が高かった事象は、発疹（74.2%、69 例）及び皮膚乾燥（16.1%、15 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 37.6%（35 例）で発現した。グレード 4 又は 5 の事象は発現しなかった。適切な治療薬及び／又は本剤の用量変更により管理できた。治験薬の休薬、減量及び中止は、それぞれ 26.3%（20 例）、21.1%（16 例）、3.9%（3 例）であった。78.9%（60 例）は回復したが、9.2%（7 例）は未回復であった。SAE は 10.8%（10 例）で発現し、その大半（8 例）は発疹であった。

初回投与から皮膚障害の事象及びグレード 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 12.0 日（範囲：3～102）及び 13.0 日（範囲：10～232）であった。最初の TEAE 及びグレード 3 以上の TEAE の持続期間の中央値は、20.0 日（95%CI：15.00, 57.00）及び 18.0 日（95%CI：16.00, 52.00）であった。

口内炎

口内炎は 68.8%（64 例）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 は 5.4%（5 例）で発現した。グレード 4 又は 5 の事象はなかった。口内炎による治験薬の休薬及び減量はそれぞれ 7.8%（5 例）及び 14.1%（9 例）であった。口内炎により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。87.5%（56 例）は回復し、12.5%（8 例）は未回復であった。口内炎の SAE は 1 例にのみ発現した。

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。

血液毒性

血液毒性は 65.6%（61 例）で発現し、このうち発現割合が高かった事象は貧血（37.6%、35 例）、血小板減少症（37.6%、35 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 20.4%（19 例）及び 2.2%（2 例）であった。グレード 5 の事象は発現しなかった。血液毒性による治験薬の休薬及び減量に至った事象は、それぞれ 13.1%（8 例）及び 6.6%（4 例）であった。血液毒性により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。82.0%（50 例）は血液毒性から回復したが、11.5%（7 例）は未回復であった。SAE は 2.2%（2 例）で発現した。

初回投与から血液毒性及びグレード 3 以上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。最初の TEAE 及びグレード 3 以上の TEAE の持続期間の中央値は、22.0 日（95%CI：16.00, 30.00）、40.0 日（95%CI：15.00, NE）であった。

浮腫

浮腫は 46.2%（43 例）で発現し、その多くはグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 は 6.5%（6 例）で、グレード 4 及び 5 はなかった。浮腫による治験薬の休薬及び減量に至った事象はそれぞれ 14.0%（6 例）及び 16.3%（7 例）で発現した。浮腫により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。44.2%（19 例）は回復又は軽快し、53.5%（23 例）は未回復であった。SAE は 4 例で発現した。

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。

肺臓炎／ILD

肺臓炎は 8 例で発現した（表 2.7.6.1-13）。ILD は発現しなかった。治験実施計画書において肺臓炎／ILD を発現した患者は重症度にかかわらず本剤の投与を中止することとし、そのため 7 例が本剤の投与を中止した。残りの 1 例は肺臓炎と診断されるまでの間、本剤を休薬し、肺臓炎の診断評価中に疾患進行により投与を中止した。

表 2.7.6.1-13. 肺臓炎／ILD が発現した患者の一覧表 - CYH33-G201 試験

Patient ID/Age/ Country/Cohort	Preferred Term	Maximum CTCAE Grade	Caused by Risovalisib	Outcome	Action Taken with Risovalisib	SAE
[redacted]/5 /JPN/No	肺臓炎	1	Yes	Not Recovered/Resolved	Drug Interrupted	No
[redacted]/6 /JPN/Exon9	肺臓炎	1	Yes	Not Recovered/Resolved	Drug Withdrawn	No
[redacted]/4 /JPN/Exon20	肺臓炎	3	Yes	Recovered/Resolved	Drug Withdrawn	Yes
[redacted]/4 /JPN/Exon20	肺臓炎	3	Yes	Recovered/Resolved	Drug Withdrawn	Yes
[redacted]/6 /JPN/Exon9	肺臓炎	1	Yes	Recovering/Resolving	Drug Withdrawn	Yes
[redacted]/6 /JPN/Exon20	肺臓炎	3	Yes	Recovered/Resolved	Drug Withdrawn	Yes
[redacted]/6 /JPN/Exon9	肺臓炎	4	Yes	Recovered/Resolved with sequelae	Drug Withdrawn	Yes
[redacted]/4 /JPN/Exon20	肺臓炎	3	Yes	Recovered/Resolved	Drug Withdrawn	Yes

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Listing 16.2.7.8.a

肺臓炎による死亡はなかった。初回投与から肺臓炎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。

肺臓炎の症例に関する詳細な情報については M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 第 12.2.3.3.7 項を参照のこと。

胚・胎児毒性

該当する事象は報告されなかった。

2.7.6.1.6.3 臨床検査値の評価

2.7.6.1.6.3.1 血液学的検査

ほとんどの患者で血液学的パラメータにグレードの変化は認められなかったか、認められた場合でもグレード 1 又は 2 への変化であった。本剤投与後のグレードが 3 以上の血液学的検査値異常はリンパ球数減少（16.1%、15 例）、貧血（15.1%、14 例）、好中球数減少（5.4%、5 例）、血小板数減少（4.3%、4 例）、白血球数減少（1.1%、1 例）であった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.4.1.1.a）。

2.7.6.1.6.3.2 血液生化学的検査

ほとんどの患者で血液生化学的検査パラメータのグレードに変化は認められなかったか、グレード 1 又は 2 への変化であった。患者の 5%以上に認められた本剤の投与後のグレード 3 以上の生化学検査異常は高尿酸血症（22.6%、21 例）、ALT 増加（16.1%、15 例）、低カリウム血症（15.1%、14 例）、低ナトリウム血症（9.7%、9 例）、リパーゼ増加（8.6%、8 例）、AST 増加（7.5%、7 例）、低アルブミン血症（6.5%、6 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加（5.4%、5 例）であった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.4.1.2.a）。

肝機能評価

患者 3 例でトランスアミナーゼ、T-Bil 及び ALP の値は Potential Hy's Law の基準（AST 又は ALT ≥ 3 × ULN かつ T-Bil ≥ 2 × ULN）を満たし、そのうち 2 例の肝機能検査値は Hy's Law 基準を満たした（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.4.2.8.a）。

患者番号 [redacted] で、EOT 来院時に ALT/AST > 3 × ULN 及び T-Bil > 2 × ULN を認めた。当該患者は同時に ALP ≥ 2×ULN を認めた。ベースライン時に肝転移があり、これがトランスアミナーゼ及び T-Bil 異常の理由である可能性があった。

患者番号 [redacted] で、サイクル 3 中に、ALT/AST > 3 × ULN 及び T-Bil > 2 × ULN を認めた。当該患者は B 型肝炎ウイルスの診断を受け（ベースライン時には存在しなかった）、これがトランスアミナーゼ及び T-Bil 異常の理由の可能性があった。

患者番号 [redacted] には、サイクル 2 中に、ALT/AST > 3×ULN 及び T-Bil > 2×ULN を認め、ALP（> ULN）及び GGT（> 10×ULN）の増加を伴った。ALP 及び GGT の変化は、ALT/AST 及び T-Bil の変化の傾向と一致している。当該患者は、後腹膜リンパ節転移を有しており、胆道閉塞の可能性を否定できなかった。

上記の 3 例全例に交絡因子が認められた。治験期間中 Hy's Law に該当した症例は特定されなかった。

2.7.6.1.6.3.3 尿検査

多くの患者で尿検査パラメータにグレードの変化は認められなかったか、認められた場合でもグレード 1 又は 2 への変化であった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.4.1.3.a）。

2.7.6.1.6.3.4 凝固機能

多くの患者で、凝固パラメータにグレードの変化は認められなかったか、認められた場合でもグレード 1 又は 2 への変化であった。本剤投与後のグレード 3 の凝固異常が 1 例に認められたが、グレード 4 の異常は認められなかった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.4.1.4.a）。

2.7.6.1.6.3.5 バイタルサイン、心電図及び安全性に関連する他の所見

バイタルサイン

本剤投与後の特記すべきバイタルサインの異常は脈拍数及び体重の変化であった。ベースライン時から 10%以上の体重減少は 36.6%（34 例）で認められ、ベースライン時から 10%以上の増加は 10.8%（10 例）で認められた。脈拍数 100 bpm 以上及びベースライン時から 25%以上の増加は、32.3%（30 例）で認められた。その他の特記すべきバイタルサインの異常として、収縮期血圧 90 mmHg 以下及びベースライン時からの 20 mmHg 以上の低下が 4.3%（4 例）、拡張期血圧 105 mmHg 以上及びベースライン時からの 15 mmHg 以上の上昇が 7.5%（7 例）、拡張期血圧 50 mmHg 以下及びベースライン時から 15 mmHg 以上の低下が 3.2%（3 例)、体温 39.1°C 以上が 2.2%（2 例）に認められた（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.4.4.2.a）。

ECG

ベースラインからの QTcF 間隔の最大延長は患者の過半数 55.9%（52 例）で 30 ms 以下、30.1%（28 例）で 30 超～60 ms 以下であった。60 ms 超の延長は 9.7%（9 例）に認められた。17.2%（16 例）は最大 QTcF 値が 450 超 480 ms 以下であり、480 超 500 ms 以下が 4.3%（4 例）に認められ、500 ms 超は認められなかった（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.4.5.1.a）。

グレード 3 以上の TEAE 又は心電図 QT 延長の SAE の発現はなく、本事象により本剤の投与を中止した患者はいなかった。

安全性に関連する他の所見

身体検査

四肢及び皮膚を除き、身体検査で複数の患者に共通して確認された異常所見はなかった。変化はほぼ正常範囲内であり、身体所見の異常な変化はまれであった。臨床的意義のある異常である四肢及び皮膚の変化は、それぞれ 32.3%（30 例）及び 41.9%（39 例）で認められた（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.4.6.1.a）。

ECOG PS

61.3%（57 例）で ECOG PS に変化は認められなかった。18.3%（17 例）に ECOG PS の 1 段階の変化、10.8%（10 例）に 2 段階の変化、また 6.5%（6 例）に 3 段階の変化が認められた（M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs 表 14.3.4.3.1.a）。

2.7.6.1.7 薬物動態の結果

2.7.6.1.7.1 PK 解析データセットに含まれる患者

PIK3CA 変異の状態にかかわらず日本人 4 例を safety run-in パートに組み入れ、集中的 PK サンプリングを行った。全 4 例は safety run-in パートの PK セットに組み入れられ、除外された患者はいなかった。

第 II 相パートには計 89 例が組み入れられた。9 例では、リソバリシブの評価可能な血漿中濃度データが得られなかったため、第 II 相パートの PKS に含めず、計 80 例が PKS に含まれた。

2.7.6.1.7.2 Safety run-in パートにおけるリソバリシブ及び代謝物 I27 の血漿中濃度及び PK パラメータ

リソバリシブ及び代謝物 I27 の血漿中濃度

単回及び反復投与後のリソバリシブと代謝物 I27 の平均血漿中濃度プロファイルを、それぞれ図 2.7.6.1-4 及び図 2.7.6.1-5 に示す。

リソバリシブの平均濃度－時間曲線は単回及び反復投与後に同様の濃度プロファイルを示した。単回投与と比較して反復投与後のリソバリシブの濃度レベルがより高く、概して同じ傾向を示した。

代謝物 I27 の濃度プロファイルは単回及び反復投与後で同様であった。反復投与後の I27 の濃度レベルは単回投与と比較して有意に高く、その濃度差は単回又は反復投与後の各時点でほぼ同様であった。

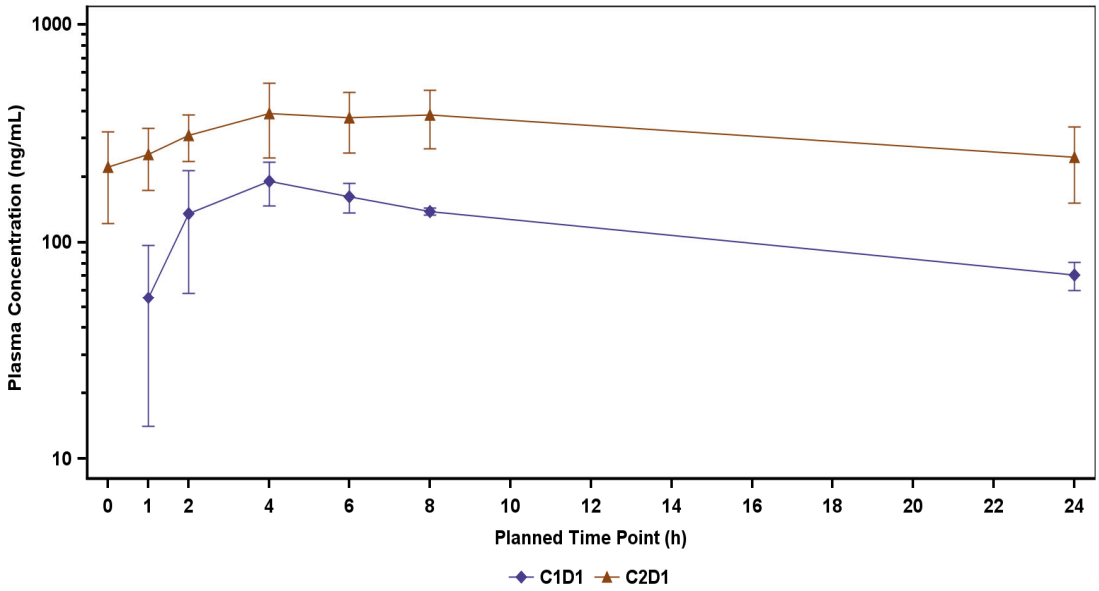


図 2.7.6.1-4. 単回及び反復投与後のリソバリシブの平均血漿中濃度プロファイル（平均±SD、セミロガリズム） - CYH33-G201 試験（Safety run-in パートの PK セット）

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 PK TFLs Figure 14.1.2

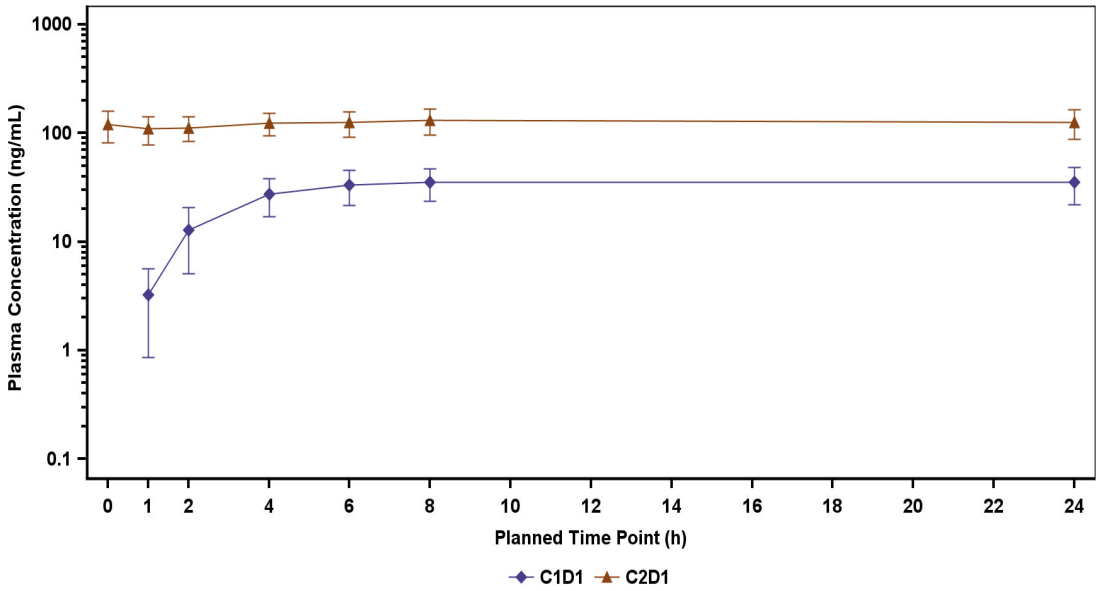


図 2.7.6.1-5. 単回及び反復投与後の I27 の平均濃度プロファイル（平均±SD、セミロガリズム） - CYH33-G201 試験（Safety run-in パートの PK セット）

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 PK TFLs Figure 14.1.4

リソバリシブ及び I27 の PK パラメータ

日本人患者を対象に本剤を単回及び反復投与したときのリソバリシブ及び I27 薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.1-14 及び表 2.7.6.1-15 に要約する。

表 2.7.6.1-14. 日本人患者、safety run-in パートの単回及び反復投与後のリソバリシブパラメータの要約 - CYH33-G201 試験（PKS）

PK Parameter (unit)	Statistic	Risovalisib (single dose) (N=4)	Risovalisib (multiple-dose) (N=4)
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	Arithmetic Mean (SD)	2700 (232)	NA
C_{max} (ng/mL)	Arithmetic Mean (SD)	196 (37.5)	NA
T_{max} (h)	Median (Min - Max)	3.92 (1.85 - 5.72)	NA
$AUC_{0-24h,ss}$ (ng·h/mL)	Arithmetic Mean (SD)	NA	7610 (2410)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	Arithmetic Mean (SD)	NA	422 (131)
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	Arithmetic Mean (SD)	NA	230 (83.4)
$C_{av,ss}$ (ng/mL)	Arithmetic Mean (SD)	NA	317 (100)
$T_{max,ss}$ (h)	Median (Min - Max)	NA	5.99 (3.92 - 8.10)
CL_{ss}/F (L/h)	Arithmetic Mean (SD)	NA	4.98 (1.97)
$R_{ac(Cmax)}$	Arithmetic Mean (SD)	NA	2.17 (0.524)
$R_{ac(AUC0-24h)}$	Arithmetic Mean (SD)	NA	2.82 (0.809)

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 PK TFLs Table 14.1.13
Note: The administration dose was 40 mg Risovalisib mesylate (equivalent to 34.48 mg Risovalisib free base). 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_{0-24h}=area under concentration-time curve from time 0 to 24 h; C_{max}=maximum observed concentration; T_{max} = time to reach maximum concentration; $AUC_{0-24h,ss}$ = area under concentration-time curve from time=0 to 24 h 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; CL_{ss}/F=Dose/$AUC_{0-2h,ss}$; $R_{ac(Cmax)}$= accumulations ratios of C_{max} (C2D1/C1D1); $R_{ac(AUC0-24h)}$= accumulation ratios of AUC_{0-24h} (C2D1/C1D1).

表 2.7.6.1-15. 日本人患者、safety run-in パートの単回及び反復投与後の I27 PK パラメータの要約 - CYH33-G201 試験（PKS）

PK parameter (unit)	Statistic	I27 single dose (n=4)	I27 multiple dose (n=4)
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	37.0 (12.8)	NA
AUC_{0-24h} (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)
$AUC_{0-24h,ss}$ (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)
$R_{ac(AUC0-24h)}$	Mean (SD)	NA	4.28 (1.23)

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 PK TFLs Table 14.1.14
Note: The administration dose was 40 mg Risovalisib mesylate (equivalent to 34.48 mg Risovalisib free base). 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_{0-24h}=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)); $AUC_{0-24h,ss}$ = area under concentration-time curve from time= 0 to 24 h 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); $R_{ac(AUC0-24h)}$= accumulation ratios of AUC_{0-24h} (C2D1/C1D1).

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

Safety run-in パートで本剤の単回及び反復投与後、代謝物 I27 の T_{max} の中央値（最小値、最大値）は、それぞれ 6.87（3.93～23.6）及び 7.85（3.92～24.0）時間であった。I27 の T_{max} にはばらつきが認められた。I27 の平均（SD）C_{max} は、それぞれ 37.0（12.8）及び 134（35.0）ng/mL であった。I27 の平均（SD）AUC_{0-24h} は、それぞれ 738（236）及び 2990（818）ng·h/mL であった。単回投与と比較した、定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24h} の I27 の蓄積比は、それぞれ 3.88（1.18）及び 4.28（1.23）ng·h/mL であった。また、その消失は未変化体であるリソバリシブと比較して緩徐であった。I27 の曝露量は、単回投与後のリソバリシブの曝露量の 20～30%であり、反復投与後には 35～45%に増加した。

2.7.6.1.7.3 第 II 相パートにおけるリソバリシブ及び I27 の血漿中濃度

第 II 相パートにおける血漿中濃度の略述

第 II 相パートでは、*PIK3CA* ホットスポット変異を有する患者 80 例を対象とした sparse PK サンプリングによる、リソバリシブの平均トラフ濃度を解析した。

患者に本剤を連続経口投与した。リソバリシブとその代謝物 I27 の平均血漿中濃度を表 2.7.6.1-16 及び表 2.7.6.1-17 に要約した。本剤の単回及び反復投与後のリソバリシブと I27 の平均血漿中濃度を図 2.7.6.1-6 及び図 2.7.6.1-7 に示す。リソバリシブとその代謝物 I27 の血漿中濃度の詳細については、M5.3.5.1-1 CYH33-G201 PK TFLs 一覧表 16.2.6.5 及び一覧表 16.2.6.6 を参照のこと。

リソバリシブの平均トラフ濃度は Day 8（C1D8）の前に定常状態に達し、C2D1 から C5D1 まで一定に維持された。

第 II 相パートでは初回投与後（C1D1）のリソバリシブの平均血漿中濃度は、safety run-in パートの C1D1 濃度に類似していたが、反復投与後のトラフ濃度（C2D1 の 107±96.72 ng/mL）は safety run-in パートの値（C2D1 の 230±83.4 ng/mL）より低かった。

表 2.7.6.1-16. リソバリシブの平均血漿中濃度（ng/mL） - CYH33-G201 試験（PKS）（N=80）

Visit	Planned Time Point (h)	Number	Number of BQL	Mean	SD	% CV
C1D1	Pre-dosing	77	77	0.000	0.000	NA
	1	8	0	45.09	49.20	109.1
	2	8	0	135.3	70.32	51.96
	4	8	0	169.8	51.16	30.13
C1D8	Pre-dosing	8	0	179.8	58.78	32.69
C1D15	Pre-dosing	7	0	134.3	146.6	109.1
	1	4	0	183.0	86.54	47.29
	2	4	0	238.2	46.57	19.56
	4	4	0	282.8	123.9	43.82
C2D1	Pre-dosing	71	20	107.0	96.72	90.42

Visit	Planned Time Point (h)	Number	Number of BQL	Mean	SD	% CV
C3D1	Pre-dosing	63	3	138.7	80.20	57.81
C4D1	Pre-dosing	54	2	141.7	69.58	49.12
C5D1	Pre-dosing	50	5	116.8	78.58	67.25
End of Treatment		48	22	34.38	70.95	206.4

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 PK TFLs Table 14.1.5

表 2.7.6.1-17. I27 の平均血漿中濃度（ng/mL） - CYH33-G201 試験（PKS）（N=80）

Visit	Planned Time Point (h)	Number	Number of BQL	Mean	SD	% CV
C1D1	Pre-dosing	77	77	0.000	0.000	NA
	1	8	2	4.303	3.943	91.62
	2	8	0	19.01	9.695	50.99
	4	8	0	30.37	8.069	26.56
C1D8	Pre-dosing	8	0	140.0	48.19	34.43
C1D15	Pre-dosing	7	0	82.53	73.54	89.10
	1	4	0	103.3	63.22	61.22
	2	4	0	125.4	84.20	67.15
	4	4	0	119.4	67.27	56.36
C2D1	Pre-dosing	71	12	61.01	57.95	94.99
C3D1	Pre-dosing	63	2	82.38	61.68	74.88
C4D1	Pre-dosing	54	1	88.65	44.63	50.34
C5D1	Pre-dosing	50	4	67.54	49.47	73.24
End of Treatment		48	21	23.91	42.53	177.9

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 PK TFLs Table 14.1.6

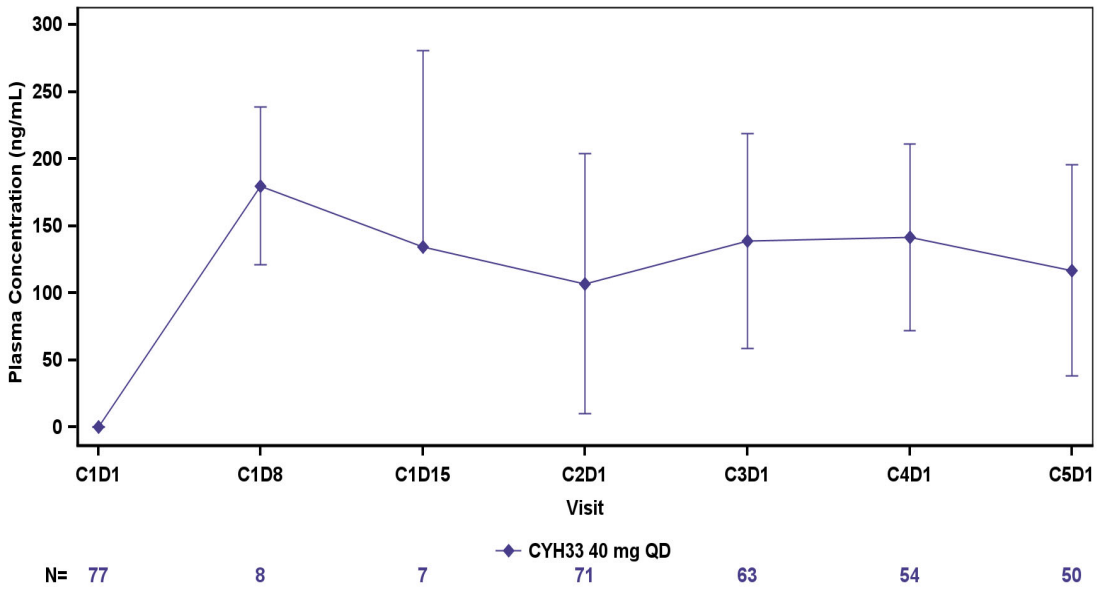


図 2.7.6.1-6. リソバリシブの平均血漿中濃度-時間（線形スケール） - CYH33-G201 試験（PKS）（N=80）

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 PK TFLs Figure 14.1.5
Note: (1) The administration dose was 40 mg Risovalisib mesylate salt (equivalent to 34.48 mg Risovalisib free base). (2) The initial dose of the subject ([redacted]) was 30 mg Risovalisib mesylate salt (equivalent to 25.86 mg Risovalisib free base), whose concentrations were not included in the statistical analysis.

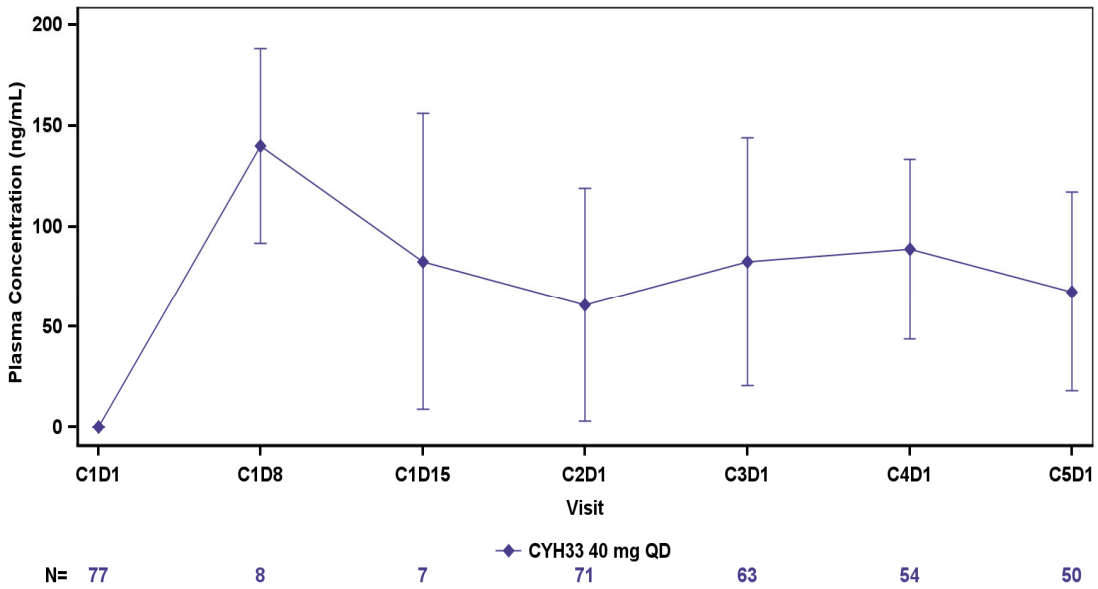


図 2.7.6.1-7. I27 の平均血漿中濃度-時間プロファイル（線形スケール）-CYH33-G201 試験（PKS） （N=80）

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 PK TFLs Figure 14.1.7
Note: (1) The administration dose was 40 mg Risovalisib mesylate salt (equivalent to 34.48 mg Risovalisib free base). (2) The initial dose of the subject ([redacted]) was 30 mg Risovalisib mesylate salt (equivalent to 25.86 mg Risovalisib free base), whose concentrations were not included in the statistical analysis.

<u>中国人と日本人患者間のリソバリシブ及び I27 の血漿中濃度の比較</u>

本剤の単回及び反復投与後の中国人及び日本人患者におけるリソバリシブ及び I27 の平均血漿中濃度を図 2.7.6.1-8 及び図 2.7.6.1-9 に示す。中国人及び日本人患者における定常状態でのリソバリシブ及び I27 のトラフ濃度は同程度であり、集団の相違はリソバリシブ及び I27 の血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。リソバリシブの血漿中濃度の要約を、M5.3.5.1-1 CYH33-G201 CSR 付録 16.1.16 表 8.1.2.2-3 及び表 8.1.2.2-4 に記載した。

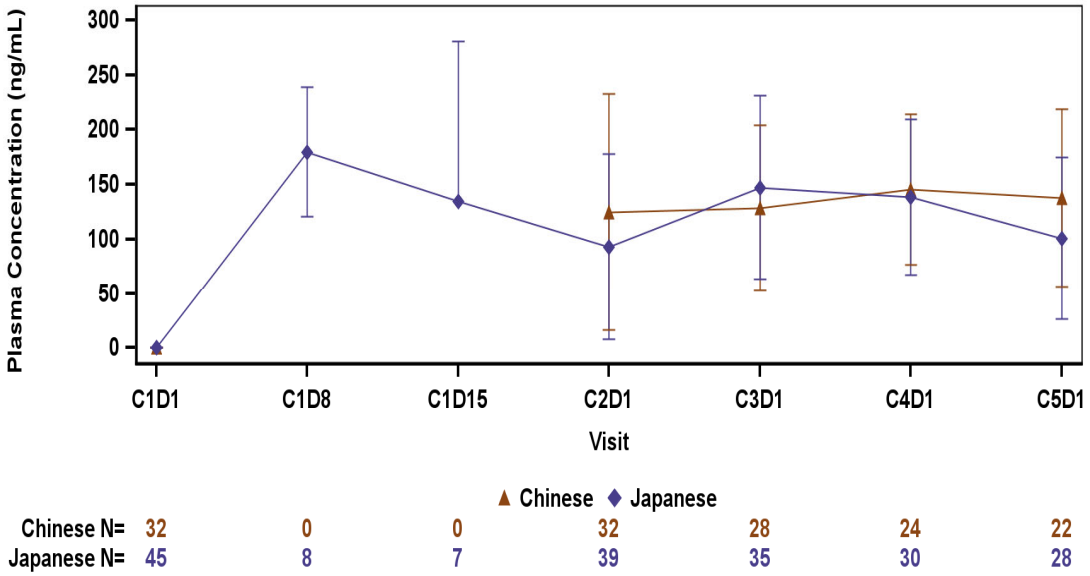


図 2.7.6.1-8. 中国人及び日本人患者におけるリソバリシブの平均血漿中トラフ濃度-時間プロファイル（線形スケール） - CYH33-G201 試験（PKS）（N=80）

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 PK TFLs Figure 14.1.17
Note: (1) There were no PK sampling points for C1D8 and C1D15 in Chinese patients. (2) The administration dose was 40 mg Risovalisib mesylate salt (equivalent to 34.48 mg Risovalisib free base). (3) The initial dose of subject ([redacted]) was 30 mg Risovalisib mesylate salt (equivalent to 25.86 mg Risovalisib free base), whose concentrations were not included in the statistical analysis.

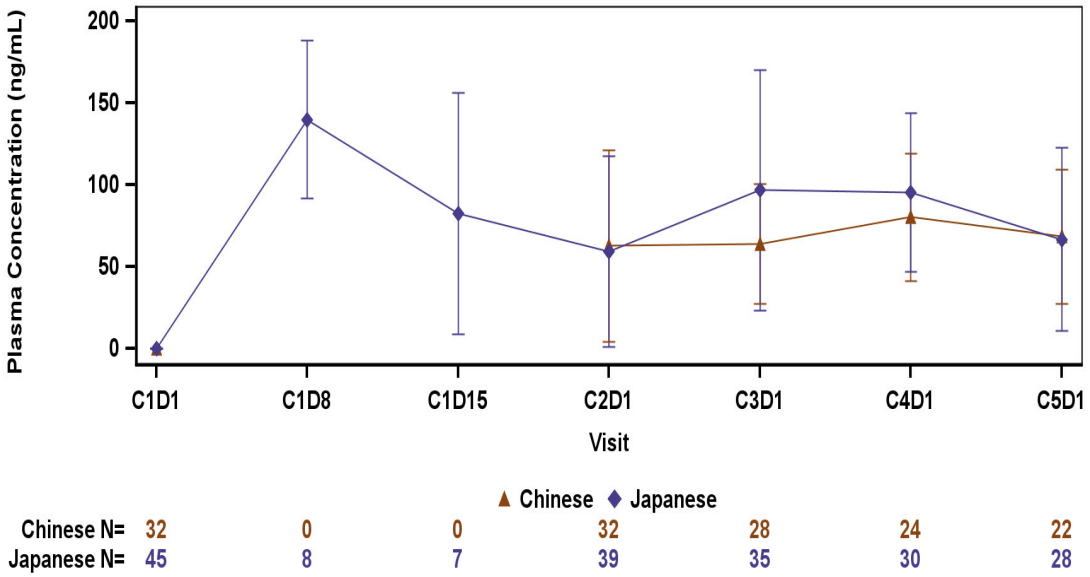


図 2.7.6.1-9. 中国人及び日本人患者における I27 の平均血漿中トラフ濃度-時間直線（線形スケール） - CYH33-G201 試験（PKS）（N=80）

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 PK TFLs Figure 14.1.19
Note: (1) There were no PK sampling points for C1D8 and C1D15 in Chinese patients. (2) The administration dose was 40 mg Risovalisib mesylate salt (equivalent to 34.48 mg Risovalisib free base). (3) The initial dose of the subject ([redacted]) was 30 mg Risovalisib mesylate salt (equivalent to 25.86 mg Risovalisib free base), whose concentrations were not included in the statistical analysis.

2.7.6.1.8 結論

本試験は主要評価項目を達成した。*PIK3CA* ホットスポット変異を有する再発・持続性の卵巣、卵管、腹膜明細胞癌患者を対象に本剤を単剤投与した結果、高い ORR 及び迅速かつ持続的な奏効を認めたことから、頑健かつ臨床的に意義のある抗腫瘍効果を示したと考える。

報告が多かった副作用はリソバリシブの作用機序及び既知の安全性プロファイルと矛盾しなかった。発現が多かった TRAE は高血糖、発疹、口内炎、悪心、下痢、食欲減退、疲労、血小板減少症であった。これらの事象は、治験薬の休薬及び／又は減量、並びに他の治療薬によりおおむね管理可能であり可逆的であった。

リソバリシブ及び I27 の平均血漿中濃度プロファイルは、safety run-in パートの日本人患者 4 例で単回投与と比較し反復投与後の方が曝露量は高かった。定常状態におけるリソバリシブ及び I27 の $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の中程度の蓄積が認められた。第 II 相パートでは日本人患者の平均血漿中トラフ濃度は、中国人患者に比し同程度であった。

全体として、*PIK3CA* ホットスポット変異を有する再発・持続性 OCCC における本剤のベネフィット・リスクプロファイルは良好であり、この患者集団に対して有望な新たな治療選択肢となることが示された。

2.7.6.2 試験番号：CYH33-101 第 Ia 相

2.7.6.2.1 試験デザイン及び計画

治験表題

進行固形癌患者を対象とした CYH33 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、単群、用量漸増及び用量拡大、第 I 相臨床試験

治験実施施設

本試験は中国の 1 施設で実施

試験期間（第 Ia 相）

2018 年 5 月 17 日（最初の患者が同意説明文書［ICF］に署名した日）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の患者の最終来院日）

試験目的（第 Ia 相）

<u>主要目的</u>

- 標準治療が無効であったか、標準治療に不耐容であった、又は現時点で標準治療が存在しない進行固形癌患者を対象にリソバリシブ（以下、本剤）を単剤で経口投与したときの安全性、忍容性及び最大耐量（MTD）を評価し第 II 相試験での推奨用量（RP2D）を決定する。

<u>副次目的</u>

- 標準治療が無効であったか、標準治療に不耐容であった、又は現時点で標準治療が存在しない進行固形癌患者を対象に、本剤を経口投与したときの予備的な有効性を評価する。
- 本剤を単回及び連続経口投与後の本剤とその代謝物（I27）の薬物動態学的（PK）特性を評価する。

試験方法

本治験は第 Ia 相及び第 Ib 相からなる。第 Ia 相は用量漸増パート及び用量拡大パートの 2 つのパートで構成され、用量漸増パートでは *PIK3CA* 変異の有無を問わず、進行固形癌患者を組み入れた。用量拡大パートでは、*PIK3CA* 変異（点変異、増幅及び欠失を含む）を有する患者のみを組み入れた。

第 Ib 相は複数コホートの用量拡大試験として実施し、*PIK3CA* 変異を保有するか変異状態が不明（組み入れ時の *PIK3CA* 変異に関する要件は癌腫によって異なる）の進行固形癌患者を対象に、第 Ia 相で決定した RP2D を投与したときの本剤の安全性、忍容性及び予備的有効性を評価した。

<u>用量漸増パート</u>

毒性モニタリング及び用量漸増方針の決定のため、加速漸増デザイン（ATD）及び modified toxicity probability interval 2（mTPI2）デザインを採用した。開始用量レベルは 1 mg QD とし、評価可能な男性患者 1 例を組み入れる。1 mg は低用量であるため、多くの患者が治療用量以下の用量レベルに曝露されることを避けるため、ATD による用量漸増を行う。1 mg 投与群の安全性と PK データに基づき、SMC はその後の治療用量レベルごとに男性患者 1 例の組み入れが可能かを評価し、決定する。その後、男性患者の PK データに基づき、SMC は女性患者の用量レベルを決定し、PK パラメータの性差を評価するため、女性患者 1 例を組み入れる。ATD の段階で最初

に設定された 2 つの用量群は、1 mg と 5 mg であった。これらの用量群の DLT 観察期間中にグレード 2 以上の治験薬に関連した AE が発現しなかった場合、次の用量群では用量を 100%増加できることとした。グレード 2 以上の AE が認められた場合は、mTPI2 デザインに移行する。mTPI2 期に移行後は、各用量レベルに 3 例以上の評価可能患者（性別を問わず）を組み入れることとした。次の用量群の用量、投与頻度、及び患者数は、前用量群から得られた安全性及び PK データに基づき安全性モニタリング委員会（SMC）が決定する。用量漸増は MTD が決定されるまで継続する。MTD は、第 Ia 相において DLT 発現割合が 33%未満となる最大用量と定義した。

第 Ia 相用量漸増パートでは単回投与期と連続投与期の 2 つの投与期を実施した。単回投与期（Day 1～7）では、Day 1 に絶食下（投与前後 2 時間以上絶食）で本剤を単回経口投与し、Day 7 まで観察した。観察期間中（Day 1～7）に DLT が発現しなかった場合、連続投与期に移行する。連続投与期（サイクル 1 から開始）では、28 日間を 1 サイクルとして本剤を空腹時（投与前後 2 時間以上絶食）に 1 日 1 回（QD）経口投与し、疾患進行、不耐容な毒性の発現、同意の撤回、治験責任医師の判断による投与中止又は死亡まで投与を継続した。最初の 3 用量群の PK データに基づき、SMC はその後の患者に単回投与期を実施する必要性、又は必要な期間を決定した。

<u>用量拡大パート</u>

第 Ia 相用量漸増パートで選定した安全かつ有効と考えられる用量を用いて、用量拡大パートを実施した（用量漸増パートも継続可能とした）。SMC は PK/PD モデルによる有効量の予測を参考に、いずれの用量でも必要に応じて用量拡大パートへの移行を決定した。第 Ia 相用量拡大パートでは、*PIK3CA* 変異を有する進行固形癌患者を組み入れた。組み入れる患者数は、完全奏効（CR）、部分奏効（PR）及び安定（SD）の割合、並びに安全性及び忍容性データに基づき、SMC が決定した。用量拡大パート実施中に複数用量群がある場合、各用量群の割付比は客観的奏効率（ORR）の比に可能な限り近くなるようにした。

用量漸増パートと拡大パートを合わせ、第 Ia 相試験には約 60 例の組み入れを予定した。RP2D は、第 Ia 相試験の安全性、有効性及び PK/PD データに基づいて、SMC により決定された。RP2D は必要に応じて第 Ib 相試験中に調整可能とした。

患者数（計画時及び組み入れ数）

<u>計画時：</u>CYH33-101 試験第 Ia 相の用量漸増パートでは 1～240 mg QD の範囲の用量漸増を計画した。ATD 期では各用量レベルにつき約 1 例、mTPI2 期では各用量レベルに 3 例以上を組み入れた。用量漸増パートと用量拡大パートを合わせ、第 Ia 相全体で約 60 例の組み入れを想定した。

<u>組み入れ数：</u>第 Ia 相全体で実際に組み入れた患者数は 51 例であった。内訳は、用量漸増パート 19 例、用量拡大パート 32 例であった。

主な選択基準及び除外基準（第 Ia 相）

<u>分子学的スクリーニングのための選択基準：</u>

· 第 Ia 相用量拡大パートへの組み入れ条件として、*PIK3CA* 変異の診断エビデンスを有すること。

臨床スクリーニングのための主な選択基準及び除外基準：

1. 臨床スクリーニング用 ICF に署名していること。
2. 18 歳以上の男性又は女性。
3. 組織診又は細胞診により局所進行又は転移性固形腫瘍が確認され、標準治療が無効であるか、標準治療に不耐容である、又は現時点で標準治療が存在しない患者（化学療法又はその他の標準治療を拒否した患者も含む）。
4. ECOG PS が 0 又は 1 であること。
5. 予測される生存期間が 12 週間以上であること。
6. 組み入れ時に錠剤の嚥下が可能であること。
7. 固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ver 1.1）に基づき、測定可能病変を 1 つ以上有すること。
8. 十分な臓器機能及び造血系機能を有する。
9. 抗腫瘍治療歴が治験実施計画書に規定されたウォッシュアウト期間を満たしていない患者、及び PI3K 阻害薬による前治療が無効であった患者は除外した。

被験薬、用量及び投与方法

本剤を含量 1、10、50 mg（リソバリシブメシル酸塩として算出）の錠剤として提供した。
本剤は空腹時（投与前後 2 時間以上絶食）に経口投与した。
第 Ia 相用量漸増パートでは、本剤を 1、5、10、20、40、60 mg の 6 用量で投与した。第 Ia 相用量拡大パートでは、20、30、40 mg の 3 用量で投与した（いずれもリソバリシブメシル酸塩として算出）。単回投与期では、Day 1 に本剤を空腹時単回経口投与した。連続投与期では、28 日間を 1 サイクルとして本剤を空腹時に 1 日 1 回（QD）経口投与した。

投与期間

単回投与期には治験薬を 1 回投与した。連続投与期の各投与サイクルは 28 日間とした。すべての患者に対し、疾患進行、許容できない毒性、死亡、治験責任医師の判断による中止、又は患者による同意撤回のいずれかに該当するまで、治験薬の投与を継続した。

評価基準（第 Ia 相）

安全性

- DLT 発現例の数及び割合：DLT 評価対象例のうち、初回投与から 28 日以内（単回投与期の投与から 35 日以内）に DLT が発現した患者の数及び割合。（第 Ia 相用量漸増パートのみ対象）。
- TEAE の発現割合、種類及び重症度（NCI-CTCAE ver 4.03 に従ってグレード分類）。治験薬に関連した AE、SAE、治験薬に関連した SAE、グレード 3 以上の AE、及び投与中止に至った AE。
- 最終投与後 28 日以内に発現した死亡事象の頻度及び理由。
- NCI-CTCAE ver 4.03 に従ってグレード分類した安全性に関する臨床検査。
- バイタルサイン、ECG、身体診察及び ECOG PS。

有効性

スクリーニング期間及び投与期間中（連続投与期の C1D1 から起算し、投与後 6 週間±7 日ごと）に、CT 又は MRI による腫瘍評価（RECIST ver 1.1）を実施した。CR 又は PR の評価から 6 週間後（±7 日）に確定することとした。

薬物動態

単回投与期から参加する患者：

- 単回投与期には、投与前（15 分以内）並びに投与後 0.5、1、2、4、8、12、24、36、48、72 時間に血液検体を採取した。
- 連続投与期には、C1D1、C1D8、C1D15、C1D28 の投与前（15 分以内）及び C1D28 の投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24 時間に血液検体を採取した。

連続投与期に直接参加する患者：

- C1D1、C1D8、C1D15、C1D28 の投与前（15 分以内）及び C1D1、C1D28 の投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24 時間に血液検体を採取した。

本剤及びその代謝物 I27 の血漿中濃度は、バリデーション済みの高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いて、指定の中央検査機関で評価した。

統計手法（第 Ia 相）

評価項目

主要評価項目：

- TEAE の種類及び発現割合、並びに CTCAE ver 4.03 による毒性グレード評価。臨床検査値、ECG、心臓画像検査（心エコー又はマルチゲートスキャン［MUGA］）、身体診察所見（バイタルサイン、体重、ECOG PS を含む）等
- 用量漸増パートの各用量レベルで DLT 観察期間中に DLT が発現した患者の数及び割合（DLT 観察期間は初回投与後 28 日以内、又は単回投与期から開始の場合は 35 日以内［単回投与期の 7 日間+連続投与期サイクル 1 の 28 日間］）
- MTD が認められなかった場合、PK/PD データ、安全性及び予備的有効性に基づいて RP2D を決定する。

副次評価項目：

- ORR、PFS、DoR、DCR、CBR 等の有効性評価項目
- $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、V_z/F、CL/F、ARC_{max}、$ARAUC_{0\text{-}24h}$ を含む本剤及び I27 の PK パラメータ

解析対象集団

- **DLT 解析対象集団（第 Ia 相用量漸増パートのみ）：**初回投与後 28 日以内（又は単回投与期から開始の場合は 35 日以内）に DLT を発現した患者、又は予定通りに初回投与を受け、連続投与期サイクル 1 の 28 日間に予定投与回数の 75%以上を受けた患者
- **最大解析対象集団（FAS）：**本剤を 1 回以上投与されたすべての患者。FAS はベースラインデータの解析に用いた。
- **有効性解析対象集団（EAS）：**本剤を 1 回以上投与されベースラインの腫瘍評価及びベースライン後の腫瘍評価データを 1 つ以上有するすべての患者

- **安全性解析対象集団（SAS）**：本剤を 1 回以上投与されたすべての患者
- **PK 解析対象集団（PKS）**：本剤を少なくとも 1 回投与され、主要パラメータの推定に十分かつ有効な PK 検体を 1 日以上採取した患者

症例数設定の根拠

第 Ia 相には約 60 例を組み入れることとした。実際の患者数や用量設定は、得られた安全性データ及び／又は PK/PD モデリングのシミュレーションデータに基づき、SMC が検討し、決定することとした。

安全性解析

安全性の解析は SAS を用いて実施した。

DLT 解析は DLT 解析対象集団を用い、第 Ia 相用量漸増パートのみで実施した。DLT 発現例の数及び割合を基本語（PT）別に要約した。

安全性データは記述統計量を用いて要約した。MedDRA ver. 26.0 以降に従って AE をコード化した。AE の重症度を CTCAE ver. 4.03 に従いグレードで分類した。TEAE は治験薬の投与開始から最終投与後 28 日までに発現、もしくは悪化した AE、又は試験終了時までに発現した SAE と定義した。TEAE、グレード 3 以上の TEAE、SAE、また、休薬、減量、投与中止に至った TEAE を発現した患者の数及び割合を器官別大分類（SOC）及び PT 別、治験薬との因果関係別、並びにグレード別に要約した。類似の臨床徴候／症状を表す PT は事前に定めた規則に従ってグループ化した。臨床検査値、バイタルサイン、ECG、及び ECOG PS、並びにそれらのベースライン時からの変化量について、記述統計量を用いて要約した。血糖値は CTCAE ver. 4.03 で数値に基づいてグレード判定を行い、投与期間中の最高グレードとベースライン時のグレードに基づいて記述統計量を示した。

有効性解析

ORR は治験責任医師が RECIST ver. 1.1 に従って CR 又は PR と判定した患者の割合と定義した。なお、CR 及び PR を 42 ± 7 日間隔で実施した 2 回目の腫瘍評価で確認する必要があった。ORR は記述的に解析し、Clopper-Pearson の 95%信頼区間（CI）を算出した。また PFS 及び DoR を Kaplan-Meier 法を用いて解析し、DCR 及び CBR について記述的な統計解析を実施した。

薬物動態解析

PKS を用いてノンコンパートメント解析法（Phoenix WinNonlin, ver 8.4）により投与群別に PK 解析を実施した。記述統計量を用いて PK パラメータを要約した。

2.7.6.2.2　患者の内訳

患者内訳の概要を表 2.7.6.2-1 及び M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs 表 14.1.2 に示す。

本治験の第 Ia 相では 71 例をスクリーニングし、51 例の進行固形癌患者を登録し本剤を投与した（用量漸増パート 19 例、用量拡大パート 32 例）。患者はすべて中国人であり、中国の Sun Yat-sen University Cancer Center で組み入れられた。

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、51 例全例が治験薬の投与を中止していた。主な中止理由は疾患進行（56.9%、29 例）、患者の自発的な中止（21.6%、11 例）、AE（11.8%、6 例）、DLT 事象（5.9%、3 例）及び治験責任医師の判断（3.9%、2 例）であった。

表 2.7.6.2-1. 患者の内訳 - CYH33-101 試験第 Ia 相（FAS）

	1-10 mg (N=4)	20 mg (N=6)	30 mg (N=12)	40 mg (N=24)	60 mg (N=5)	Total (N=51)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Enrolled	4 (100)	6 (100)	12 (100)	24 (100)	5 (100)	51 (100)
Treated	4 (100)	6 (100)	12 (100)	24 (100)	5 (100)	51 (100)
Treatment Discontinued	4 (100)	6 (100)	12 (100)	24 (100)	5 (100)	51 (100)
Reasons for Treatment Discontinued						
Tumor Evaluation Progressive Disease	4 (100)	6 (100)	6 (50.0)	11 (45.8)	2 (40.0)	29 (56.9)
The Subject / Guardian Decided to Withdraw	0	0	4 (33.3)	6 (25.0)	1 (20.0)	11 (21.6)
Adverse Event	0	0	2 (16.7)	4 (16.7)	0	6 (11.8)
DLT	0	0	0	1 (4.2)	2 (40.0)	3 (5.9)
Investigator Decision	0	0	0	2 (8.3)	0	2 (3.9)
Study Discontinued	4 (100)	6 (100)	12 (100)	24 (100)	5 (100)	51 (100)
Reasons for Study Discontinued						
The Subject / Guardian Decided to Withdraw	0	4 (66.7)	10 (83.3)	19 (79.2)	5 (100)	38 (74.5)
Study End-Point Reached	4 (100)	2 (33.3)	0	3 (12.5)	0	9 (17.6)
Death	0	0	1 (8.3)	1 (4.2)	0	2 (3.9)
Lost to Follow-Up	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
New Anti-Neoplasm Treatment	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.0)

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs Table14.1.2
Note: All percentages are calculated based on the number of enrolled subjects except for treatment ongoing, treatment discontinued and reasons for treatment discontinuation which are calculated based on the number of treated subjects.

2.7.6.2.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

2.7.6.2.3.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.2-2 に要約する。

登録された 51 例のうち、22 例は男性（43.1%）、29 例は女性（56.9%）であった。年齢の中央値は 54.0 歳（範囲：26～73 歳）であり、65 歳未満が 44 例（86.3%）、65 歳以上 75 歳未満が 7 例（13.7%）であった。62.7%（32 例）の患者でベースラインの ECOG PS は 1 であった。

表 2.7.6.2-2. 人口統計学的特性及びベースライン特性 - CYH33-101 試験第 Ia 相（FAS）

	Risovalisib Ia(Dose Escalation)				Risovalisib Ia(Dose Expansion)			
	1-10 mg (N=4)	20 mg (N=2)	40 mg (N=8)	60 mg (N=5)	20 mg (N=4)	30 mg (N=12)	40 mg (N=16)	Total (N=51)
Gender, n (%)								
Male	3 (75.0)	1 (50.0)	6 (75.0)	3 (60.0)	2 (50.0)	4 (33.3)	3 (18.8)	22 (43.1)
Female	1 (25.0)	1 (50.0)	2 (25.0)	2 (40.0)	2 (50.0)	8 (66.7)	13 (81.3)	29 (56.9)
Race, n (%)								
Asian	4 (100)	2 (100)	8 (100)	5 (100)	4 (100)	12 (100)	16 (100)	51 (100)
Age (years)								
n	4	2	8	5	4	12	16	51
Mean (SD)	57.5 (7.72)	50.5 (4.95)	47.1 (14.22)	53.0 (15.02)	55.5 (8.70)	55.5 (9.40)	51.0 (10.64)	52.5 (10.90)
Median	59.0	50.5	43.5	61.0	54.0	54.5	52.0	54.0

	Risovalisib Ia(Dose Escalation)				Risovalisib Ia(Dose Expansion)			
	1-10 mg (N=4)	20 mg (N=2)	40 mg (N=8)	60 mg (N=5)	20 mg (N=4)	30 mg (N=12)	40 mg (N=16)	Total (N=51)
Q1, Q3	52.0, 63.0	47.0, 54.0	38.0, 60.0	46.0, 61.0	49.0, 62.0	51.0, 62.0	45.0, 58.5	46.0, 61.0
Min, Max	47, 65	47, 54	26, 68	30, 67	47, 67	34, 70	30, 73	26, 73
Age group (years), n (%)								
< 65	3 (75.0)	2 (100.0)	7 (87.5)	4 (80.0)	3 (75.0)	10 (83.3)	15 (93.8)	44 (86.3)
≥ 65 and < 75	1 (25.0)	0	1 (12.5)	1 (20.0)	1 (25.0)	2 (16.7)	1 (6.3)	7 (13.7)
Height at Baseline (cm) (1)								
n	4	2	8	5	4	12	16	51
Mean (SD)	164.3 (2.99)	161.5 (14.85)	165.3 (12.60)	162.2 (8.70)	162.0 (2.94)	158.8 (5.84)	159.5 (7.86)	161.2 (8.10)
Median	165.0	161.5	165.5	164.0	162.0	159.5	160.5	161.0
Q1, Q3	162.5, 166.0	151.0, 172.0	160.5, 174.0	157.0, 165.0	159.5, 164.5	154.0, 163.0	155.0, 163.5	156.0, 165.0
Min, Max	160, 167	151, 172	141, 181	151, 174	159, 165	150, 169	143, 173	141, 181
Weight at Baseline (kg) (1)								
n	4	2	8	5	4	12	16	51
Mean (SD)	59.90 (3.551)	52.25 (4.596)	57.25 (10.240)	57.38 (7.260)	60.93 (8.962)	58.10 (11.164)	56.41 (11.047)	57.50 (9.587)
Median	60.65	52.25	59.40	54.50	59.90	59.50	55.60	55.80
Q1, Q3	57.45, 62.35	49.00, 55.50	48.90, 64.25	52.30, 62.30	53.75, 68.10	47.60, 65.30	53.15, 59.25	52.30, 63.50
Min, Max	55.0, 63.3	49.0, 55.5	41.6, 71.3	50.3, 67.5	52.0, 71.9	42.0, 77.5	38.6, 79.1	38.6, 79.1
BMI (kg/m^2) (2)								
n	4	2	8	5	4	12	16	51
Mean (SD)	22.25 (1.891)	20.15 (1.909)	21.04 (3.499)	21.92 (3.314)	23.20 (3.293)	23.14 (4.899)	22.00 (2.657)	22.15 (3.410)
Median	22.65	20.15	21.55	21.20	23.55	23.35	22.00	22.20
Q1, Q3	20.85, 23.65	18.80, 21.50	17.95, 23.85	20.30, 22.30	20.50, 25.90	18.25, 27.40	20.65, 23.70	19.70, 24.20
Min, Max	19.7, 24.0	18.8, 21.5	16.3, 25.3	18.5, 27.3	19.3, 26.4	16.5, 30.4	17.2, 26.4	16.3, 30.4
Screening ECOG Performance Status, n (%)								
0	1 (25.0)	1 (50.0)	7 (87.5)	1 (20.0)	3 (75.0)	3 (25.0)	3 (18.8)	19 (37.3)
1	3 (75.0)	1 (50.0)	1 (12.5)	4 (80.0)	1 (25.0)	9 (75.0)	13 (81.3)	32 (62.7)

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs Table14.1.5
Note: 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.

2.7.6.2.3.2 病歴及び疾患特性

疾患特性及び分子生物学的診断の要約を表 2.7.6.2-3 に示す。

第 Ia 相試験に組み入れられたすべての患者は再発進行固形癌を有していた。患者 51 例における主な腫瘍型は、結腸直腸癌（10 例、19.6%）、卵巣癌（6 例、11.8%）、乳癌（6 例、11.8%）、子宮頚部癌（6 例、11.8%）、子宮内膜癌（5 例、9.8%）、上咽頭癌（5 例、9.8%）、その他の固形癌（13 例、25.5%）であった。病理組織型は腺癌が 19 例（37.3%）と最も多かった。初回診断時の病期は、III 期及び IV 期 26 例（50.9%）と過半数を占めた。試験への登録時の病期は、IV 期が 78.4%（40 例）と大部分を占めた、再発腫瘍の残存が 62.7%（32 例）で認められた。初回診断から治験薬初回投与までの期間の中央値は 26.7 ヵ月（範囲：15.7～48.5）であった。ベースライン時点で 3 ヵ所以上の転移が 60.8%（31 例）で認められた。

第 Ia 相用量漸増パートでは、*PIK3CA* 変異の有無は不明であったが、用量拡大パートでは全 32 例が *PIK3CA* 変異を有する固形癌の患者であった。そのうち 41.2%（21 例）が *PIK3CA* ホットスポット変異、19.6%（10 例）が *PIK3CA* 非ホットスポット変異、1 例が変異型不明であった。用量拡大パートの患者で最も多かった *PIK3CA* 変異は E545K 変異であった（19.6%、10 例）。その他の *PIK3CA* ホットスポット変異は、E542K 変異が 4 例（7.8%）、H1047R 変異が 3 例（5.9%）、H1047L 変異が 2 例（3.9%）、E545A、Q546R が各 1 例であった。

表 2.7.6.2-3. 腫瘍のベースライン特性 - CYH33-101 試験第 Ia 相（FAS）

	Risovalisib Ia (Dose Escalation)				**Risovalisib Ia (Dose Expansion)**			
	1-10 mg (N=4)	**20 mg (N=2)**	**40 mg (N=8)**	**60 mg (N=5)**	**20 mg (N=4)**	**30 mg (N=12)**	**40 mg (N=16)**	**Total (N=51)**
Tumor Diagnosis, n (%)								
Breast Cancer	0	0	0	0	1(25.0)	4 (33.3)	1 (6.3)	6 (11.8)
Ovarian Cancer	0	0	0	0	0	1 (8.3)	5 (31.3)	6 (11.8)
Cervical Cancer	0	0	1 (12.5)	1 (20.0)	0	2 (16.7)	2 (12.5)	6 (11.8)
Endometrial Cancer	0	0	0	0	0	0	5 (31.3)	5 (9.8)
Colorectal Cancer	0	0	3 (37.5)	3 (60.0)	1 (25.0)	3 (25.0)	0	10(19.6)
Nasopharynx Cancer	1 (25.0)	1 (50.0)	3 (37.5)	0	0	0	0	5 (9.8)
Other	3 (75.0)	1 (50.0)	1 (12.5)	1 (20.0)	2 (50.0)	2 (16.7)	3 (18.8)	13(25.5)
Histological Type, n (%)								
Squamous Cell Carcinoma	1 (25.0)	1 (50.0)	0	1 (20.0)	1 (25.0)	1 (8.3)	2 (12.5)	7 (13.7)
Adenocarcinoma	1 (25.0)	0	2 (25.0)	3 (60.0)	1 (25.0)	6 (50.0)	6 (37.5)	19(37.3)
Clear Cell Carcinoma	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (2.0)
Other	2 (50.0)	1(50.0)	6 (75.0)	1 (20.0)	2 (50.0)	5 (41.7)	7 (43.8)	24(47.1)
Initial Stage, n (%)								
I	0	0	1 (12.5)	0	0	2 (16.7)	1 (6.3)	4 (7.8)
II	0	0	1 (12.5)	0	0	2 (16.7)	0	3 (5.9)
III	1 (25.0)	2 (100)	1 (12.5)	3 (60.0)	0	4 (33.3)	6 (37.5)	17(33.3)
IV	1 (25.0)	0	2 (25.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	2 (16.7)	2 (12.5)	9 (17.6)
Unknown	2 (50.0)	0	3 (37.5)	1 (20.0)	3 (75.0)	2 (16.7)	7 (43.8)	18(35.3)
Current Stage, n (%)								
III	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (2.0)
IV	4 (100)	2 (100)	8 (100)	5 (100)	4 (100)	12 (100)	5 (31.3)	40(78.4)
Unknown	0	0	0	0	0	0	10(62.5)	10(19.6)
Time Since Initial Diagnosis to Initial Dose Administered (Months) (1)								
n	4	2	8	5	4	12	16	51
Mean (SD)	31.18 (9.4)	70.15 (29.2)	36.98 (22.3)	30.68 (17.6)	45.18 (48.7)	50.94 (65.2)	27.39 (15.9)	38.13 (37.4)
Median	32.95	70.15	34.5	28.5	24.7	24.55	25.2	26.7
Q1, Q3	23.65, 38.70	49.50, 90.80	19.25, 51.45	14.60, 47.70	18.45, 71.90	13.30, 69.20	14.75, 41.25	15.70, 48.50
Min, Max	19.2, 39.6	49.5, 90.8	10.4, 75.0	12.7, 49.9	13.5, 117.8	1.2, 230.9	6.3, 53.6	1.2, 230.9
Number of Metastases at Baseline, n (%)								
1	0	0	2 (25.0)	1 (20.0)	0	1 (8.3)	4 (25.0)	8 (15.7)
2	1 (25.0)	1 (50.0)	3 (37.5)	1 (20.0)	0	2 (16.7)	4 (25.0)	12(23.5)
3	2 (50.0)	1 (50.0)	3 (37.5)	1 (20.0)	2 (50.0)	3 (25.0)	6 (37.5)	18(35.3)
>3	1 (25.0)	0	0	2 (40.0)	2 (50.0)	6 (50.0)	2 (12.5)	13(25.5)
Status of Primary Tumor at Study Entry, n (%)								
Unresected	2 (50.0)	1 (50.0)	3 (37.5)	2 (40.0)	1 (25.0)	2 (16.7)	3 (18.8)	14(27.5)
Resected, No residual or Recurrent Tumor	0	0	1 (12.5)	1 (20.0)	0	1 (8.3)	0	3 (5.9)
Resected, Presence of Residual of Recurrent Tumor	1 (25.0)	1 (50.0)	4 (50.0)	1 (20.0)	3 (75.0)	9 (75.0)	13(81.3)	32(62.7)

	Risovalisib Ia (Dose Escalation)				Risovalisib Ia (Dose Expansion)			
	1-10 mg (N=4)	**20 mg (N=2)**	**40 mg (N=8)**	**60 mg (N=5)**	**20 mg (N=4)**	**30 mg (N=12)**	**40 mg (N=16)**	**Total (N=51)**
Resected, Status of Residual Tumor	1 (25.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	2 (3.9)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
***PIK3CA* Mutation Type**								
Hotspot Mutation[a]					4 (100)	11(91.7)	6(37.5)	21(41.2)
Non-hotspot Mutation[b]					0	0	10(62.5)	10(19.6)
Other[c]					0	1 (8.3)	0	1 (2.0)
***PIK3CA* Hotspot Mutation Type**								
E545A					0	0	1 (6.3)	1 (2.0)
E545K					4 (100)	4 (33.3)	2 (12.5)	10(19.6)
E542K					0	3 (25.0)	1 (6.3)	4 (7.8)
Q546R					0	0	1 (6.3)	1 (2.0)
H1047L					0	2 (16.7)	0	2 (3.9)
H1047R					0	2 (16.7)	1 (6.3)	3 (5.9)

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs Table14.1.6.1 and Table14.1.6.2
Note: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category; Percentage (%) = n/N * 100.
(1) Time Since Diagnosis (months) = (date of first dose of study drug – date of histologic/pathologic confirmation + 1)/30.4375
[a]Hotspot point mutations occurred in Exon 9 and Exon 20 of *PIK3CA*, including E542K, E545A, E545D, E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R, H1047Y.
[b]Alteration of *PIK3CA* other than hotspot point mutation, including non-hotspot point mutation, amplification, and INDEL, etc.
[c]Unknown local results (mutation type is unknown).

2.7.6.2.3.3 抗腫瘍治療歴

患者が以前に受けた抗腫瘍治療歴の要約を表 2.7.6.2-4 に示す。

すべての患者が 1 ライン以上の全身抗腫瘍療法を受けていた。内訳は、1～2 ラインが 30 例（58.8%）、3 ラインが 10 例（19.6%）、4 ライン以上が 11 例（21.6%）であった。主な前治療の種類は化学療法（100%、51 例）、分子標的療法（52.9%、27 例）、免疫療法（29.4%、15 例）であった。

表 2.7.6.2-4. 抗腫瘍療法歴 - CYH33-101 試験第 Ia 相（FAS）

	1-10 mg (N=4) n (%)	**20 mg (N=6) n (%)**	**30 mg (N=12) n (%)**	**40 mg (N=24) n (%)**	**60 mg (N=5) n (%)**	**Total (N=51) n (%)**
Subjects received any prior diagnostic or therapeutic procedures						
Yes	3 (75.0)	5 (83.3)	12 (100)	23 (95.8)	4 (80.0)	47 (92.2)
No	1 (25.0)	1 (16.7)	0	1 (4.2)	1 (20.0)	4 (7.8)
Purpose of procedure						
Diagnostic only	0	1 (16.7)	2 (16.7)	4 (16.7)	1 (20.0)	8 (15.7)
Therapeutic only	0	1 (16.7)	0	1 (4.2)	0	2 (3.9)
Diagnostic and therapeutic	3 (75.0)	3 (50.0)	10 (83.3)	18 (75.0)	3 (60.0)	37 (72.5)
Subjects received any radiotherapy for tumor						
Yes	2 (50.0)	2 (33.3)	4 (33.3)	12 (50.0)	3 (60.0)	23 (45.1)
No	2 (50.0)	4 (66.7)	8 (66.7)	12 (50.0)	2 (40.0)	28 (54.9)
Subjects received any prior systemic anti-tumor therapy						
Yes	4 (100)	6 (100)	12 (100)	24 (100)	5 (100)	51 (100)

	1-10 mg (N=4) n (%)	20 mg (N=6) n (%)	30 mg (N=12) n (%)	40 mg (N=24) n (%)	60 mg (N=5) n (%)	Total (N=51) n (%)
No	0	0	0	0	0	0
Number of prior lines of therapy						
1L	1 (25.0)	1 (16.7)	7 (58.3)	5 (20.8)	0	14 (27.5)
2L	2 (50.0)	0	2 (16.7)	10 (41.7)	2 (40.0)	16 (31.4)
3L	1 (25.0)	2 (33.3)	0	4 (16.7)	3 (60.0)	10 (19.6)
>= 4L	0	3 (50.0)	3 (25.0)	5 (20.8)	0	11 (21.6)
Treatment Type						
Chemotherapy	4 (100)	6 (100)	12 (100)	24 (100)	5 (100)	51 (100)
Immunotherapy	1 (25.0)	4 (66.7)	3 (25.0)	6 (25.0)	1 (20.0)	15 (29.4)
Targeted therapy	1 (25.0)	4 (66.7)	7 (58.3)	12 (50.0)	3 (60.0)	27 (52.9)
Biotherapy	0	1 (16.7)	1 (8.3)	0	0	2 (3.9)
Other	1 (25.0)	1 (16.7)	2 (16.7)	1 (4.2)	1 (20.0)	6 (11.8)

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs Table14.1.12
Note: N=number of subjects in the analysis population, n=number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.

2.7.6.2.4 曝露状況

SAS における曝露状況を解析し、用量レベル別の本剤の曝露の要約を M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs 表 14.3.5.1 に示した。

本剤の投与期間の中央値は 6.3 週（範囲：0.4～71.9）であった、投与期間の内訳は 8 週未満が 29 例（56.9%）、8 週以上 16 週未満が 12 例（23.5%）、16 週以上 24 週未満が 5 例（9.8%）、24 週以上 48 週未満が 3 例（5.9%）、48 週以上が 2 例（3.9%）であった。相対用量強度の中央値は 90.59%（範囲：30.00～100.00）であった。37 例（72.5%）は概ね予定用量の本剤の投与を受け、相対用量強度は 80%～120%であった。

用量変更

用量変更は 20 mg 以上の群で行われた。8 例（15.7%）が 1 回以上の減量を必要とした。40 例（78.4%）が本剤の休薬を 1 回以上必要とした。うち 15 例（29.4%）では 5 回を超える休薬が必要であった（M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs 表 14.3.5.2）

2.7.6.2.5 安全性の結果

2.7.6.2.5.1 有害事象

2.7.6.2.5.1.1 有害事象の概要

TEAE の概要を表 2.7.6.2-5 に示す。

全 51 例の患者に 1 件以上の TEAE が発現し、49 例（96.1%）に 1 件以上の TRAE が発現した。患者の多く（74.5%、38 例）にグレード 3 以上の TEAE が発現した。このうち 33 例（64.7%）でグレード 3 以上の TRAE が報告された。17 例（33.3%）に SAE が 1 件以上発現し、7 例（13.7%）に治験薬に関連した SAE が発現した。9 例（17.6%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現し、休薬及び減量に至った TEAE はそれぞれ 37 例（72.5%）及び 8 例（15.7%）で報告された。死亡に至った TEAE は報告されなかった。

表 2.7.6.2-5. TEAE の概要 - CYH33-101 試験第 Ia 相（SAS）

	1-10 mg (N=4) n (%)	20 mg (N=6) n (%)	30 mg (N=12) n (%)	40 mg (N=24) n (%)	60 mg (N=5) n (%)	Total (N=51) n (%)
Subject with at least one TEAE	4(100)	6(100)	12 (100)	24 (100)	5(100)	51 (100)
Treatment-related TEAEs	3(75.0)	6(100)	12 (100)	23 (95.8)	5(100)	49 (96.1)
Serious TEAEs	0	1(16.7)	3 (25.0)	12 (50.0)	1(20.0)	17 (33.3)
Treatment-related serious TEAEs	0	0	1 (8.3)	5 (20.8)	1(20.0)	7 (13.7)
Grade >=3 TEAEs	0	3(50.0)	9 (75.0)	21 (87.5)	5 (100)	38 (74.5)
Grade 3	0	3(50.0)	8(66.7)	18 (75.0)	5 (100)	34 (66.7)
Grade 4	0	0	1 (8.3)	3 (12.5)	0	4 (7.8)
Treatment-related Grade >=3 TEAEs	0	2(33.3)	7 (58.3)	19 (79.2)	5 (100)	33 (64.7)
Grade 3	0	2(33.3)	7 (58.3)	18 (75.0)	5 (100)	32 (62.7)
Grade 4	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
TEAEs leading to drug interrupted	0	2(33.3)	10 (83.3)	21 (87.5)	4(80.0)	37 (72.5)
TRAEs leading to drug interrupted	0	2(33.3)	10 (83.3)	19 (79.2)	4(80.0)	35 (68.6)
TEAEs leading to dose reduced	0	1(16.7)	0	7 (29.2)	0	8 (15.7)
TRAEs leading to dose reduced	0	1(16.7)	0	7 (29.2)	0	8 (15.7)
TEAEs leading to drug discontinuation	0	0	2 (16.7)	5 (20.8)	2(40.0)	9 (17.6)
TRAEs leading to drug discontinued	0	0	1 (8.3)	3 (12.5)	2(40.0)	6 (11.8)
TEAEs leading to death	0	0	0	0	0	0

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs Table 14.3.1.1
NCI-CTCAE Version 4.03.
N=number of subjects in the analysis population, n=number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.
For the summarization of number of subjects (n), a subject is counted only once even if he/she reported one or more events.
A subject with multiple grades is only counted under the maximum grade.

2.7.6.2.5.1.2 有害事象の要約

<u>用量制限毒性</u>

DLT 発現割合を表 2.7.6.2-6 に示す。

DLT 解析対象集団は 15 例であった。合計 3 例に DLT が発現した。

40 mg QD 群では DLT 評価可能例 5 例中 1 例に DLT 事象（グレード 3 の高血糖）が発現し、DLT 発現割合は 20.0%であった。60 mg QD 群では、DLT 評価可能例 4 例中 2 例に DLT 事象（グレード 3 の悪心及びグレード 3 の高血糖）が発現し、DLT 発現割合は 50.0%であった。よって DLT の発現割合が 33%未満である最高用量として定義される MTD は 40 mg QD に決定した。

表 2.7.6.2-6. DLT 発現割合の要約 - CYH33-101 試験第 Ia 相（DLT 解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	1 mg (N=1) n (%)	5 mg (N=1) n (%)	10 mg (N=2) n (%)	20 mg (N=2) n (%)	40 mg (N=5) n (%)	60 mg (N=4) n (%)	Total (N=15) n (%)
Subjects with at least one DLT	0	0	0	0	1 (20.0)	2 (50.0)	3 (20.0)
高血糖	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (25.0)	2 (13.3)

MedDRA Preferred Term	1 mg (N=1) n (%)	5 mg (N=1) n (%)	10 mg (N=2) n (%)	20 mg (N=2) n (%)	40 mg (N=5) n (%)	60 mg (N=4) n (%)	Total (N=15) n (%)
悪心	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (6.7)

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs Table 14.3.2.1
DLT = Dose-Limiting Toxicity;
N=number of subjects in the DLT analysis set; n = number of subjects in the specified category;
Percentage (%) = n/N * 100.
For the summarization of number of subjects (n), a subject is counted only once for each system organ class and preferred even if he/she reported one or more events.
DLTs are classified according to MedDRA version 26.0.

TEAE

SOC 及び PT 別の最高グレードの TEAE の要約を付録表 2.7.6.8-3 に示した。

すべての患者に 1 件以上の TEAE が発現した。SOC 別の主な TEAE（発現割合 20%以上）は代謝および栄養障害（96.1%、49 例）、臨床検査（72.5%、37 例）、胃腸障害（70.6%、36 例）、血液およびリンパ系障害（52.9%、27 例）、一般・全身障害及び投与部位の状態（49.0%、25 例）、腎および尿路障害（47.1%、24 例）、神経系障害（27.5%、14 例）、皮膚および皮下組織障害（27.5%、14 例）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（25.5%、13 例）であった。

全体で発現割合 10%以上の PT 別の TEAE の要約を表 2.7.6.2-7 に示す。

グレードを問わない主な TEAE（発現割合 20%以上）は高血糖（92.2%、47 例）、食欲減退（47.1%、24 例）、低アルブミン血症（45.1%、23 例）、悪心（41.2%、21 例）、体重減少（41.2%、21 例）、貧血（39.2%、20 例）、低ナトリウム血症（31.4%、16 例）、嘔吐（31.4%、16 例）、下痢（29.4%、15 例）、蛋白尿（29.4%、15 例）、疲労（25.5%、13 例）、高クレアチニン血症（25.5%、13 例）、低カリウム血症（25.5%、13 例）、末梢性浮腫（25.5%、13 例）及び発疹（25.5%、13 例）であった。TEAE は主に 20 mg 以上の用量群で発現し、20～40 mg の用量群では明らかな違いは認められなかった。60 mg でも AE の発現割合に著明な増加は認められず、これは症例数が少なかったこと、及び DLT が発現した患者は早期に投与を中止したため投与期間が短かったことによるものと考えられた。

表 2.7.6.2-7. 発現割合 10%以上の PT 別の TEAE - CYH33-101 試験第 Ia 相（全グレード）（SAS）

MedDRA Preferred Term	1-10 mg (N=4) n (%)	20 mg (N=6) n (%)	30 mg (N=12) n (%)	40 mg (N=24) n (%)	60 mg (N=5) n (%)	Total (N=51) n (%)
Subjects with at least one event	4 (100)	6 (100)	12 (100)	24 (100)	5 (100)	51 (100)
高血糖	2 (50.0)	6 (100)	11 (91.7)	23 (95.8)	5 (100)	47 (92.2)
食欲減退	0	3 (50.0)	4 (33.3)	15 (62.5)	2 (40.0)	24 (47.1)
低アルブミン血症	2 (50.0)	4 (66.7)	5 (41.7)	11 (45.8)	1 (20.0)	23 (45.1)
体重減少	0	2 (33.3)	5 (41.7)	11 (45.8)	3 (60.0)	21 (41.2)
悪心	0	3 (50.0)	6 (50.0)	11 (45.8)	1 (20.0)	21 (41.2)
貧血	2 (50.0)	4 (66.7)	4 (33.3)	10 (41.7)	0	20 (39.2)
低ナトリウム血症	0	3 (50.0)	6 (50.0)	7 (29.2)	0	16 (31.4)
嘔吐	0	3 (50.0)	3 (25.0)	9 (37.5)	1 (20.0)	16 (31.4)

MedDRA Preferred Term	1-10 mg (N=4) n (%)	20 mg (N=6) n (%)	30 mg (N=12) n (%)	40 mg (N=24) n (%)	60 mg (N=5) n (%)	Total (N=51) n (%)
下痢	1 (25.0)	2 (33.3)	2 (16.7)	7 (29.2)	3 (60.0)	15 (29.4)
蛋白尿	1 (25.0)	2 (33.3)	3 (25.0)	8 (33.3)	1 (20.0)	15 (29.4)
低カリウム血症	0	3 (50.0)	4 (33.3)	6 (25.0)	0	13 (25.5)
末梢性浮腫	0	1 (16.7)	4 (33.3)	8 (33.3)	0	13 (25.5)
疲労	0	1 (16.7)	3 (25.0)	9 (37.5)	0	13 (25.5)
高クレアチニン血症	0	2 (33.3)	6 (50.0)	5 (20.8)	0	13 (25.5)
発疹	0	1 (16.7)	3 (25.0)	8 (33.3)	1 (20.0)	13 (25.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (25.0)	2 (33.3)	4 (33.3)	3 (12.5)	0	10 (19.6)
顔面浮腫	0	1 (16.7)	4 (33.3)	4 (16.7)	0	9 (17.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (16.7)	4 (33.3)	3 (12.5)	0	8 (15.7)
尿潜血陽性	1 (25.0)	0	0	6 (25.0)	1 (20.0)	8 (15.7)
腹痛	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	3 (12.5)	2 (40.0)	8 (15.7)
血小板減少症	0	2 (33.3)	3 (25.0)	3 (12.5)	0	8 (15.7)
心電図ＱＴ延長	0	1 (16.7)	3 (25.0)	2 (8.3)	0	6 (11.8)
口内炎	0	1 (16.7)	0	5 (20.8)	0	6 (11.8)
白血球減少症	1 (25.0)	0	1 (8.3)	4 (16.7)	0	6 (11.8)
浮動性めまい	0	0	0	5 (20.8)	1 (20.0)	6 (11.8)
頭痛	0	1 (16.7)	1 (8.3)	4 (16.7)	0	6 (11.8)

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs Table 14.3.1.16
MedDRA version 26.0.
N=number of subjects in the analysis population, n=number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.
For frequency counts by system organ class or preferred term, multiple occurrences of the same condition in an individual are counted only once.

2.7.6.2.5.1.3 有害事象の解析

重症度

グレード 3 以上の TEAE の PT 別の要約を表 2.7.6.2-8 に示す。

本治験で発現した TEAE は CTCAE ver 4.03 に基づいてグレード分類した。グレード 3 以上の TEAE は全体で 74.5%（51 例中 38 例）に発現した。各用量群における発現割合は 20 mg 群 50%（6 例中 3 例）、30 mg 群 75%（12 例中 9 例）、40 mg 群 87.5%（24 例中 21 例）、60 mg 群 100%（5 例中 5 例）であった。

グレード 3 以上の主な PT 別の TEAE（全体での発現割合 5%以上）は、高血糖（60.8%、31 例）、末梢性浮腫（7.8%、4 例）及び発疹（7.8%、4 例）であった。

表 2.7.6.2-8. グレード 3 以上の PT 別の TEAE - CYH33-101 試験第 Ia 相（SAS）

MedDRA Preferred Term	1-10 mg (N=4) n (%)	20 mg (N=6) n (%)	30 mg (N=12) n (%)	40 mg (N=24) n (%)	60 mg (N=5) n (%)	Total (N=51) n (%)
Subjects with at least one event	0	3 (50.0)	9 (75.0)	21 (87.5)	5 (100)	38 (74.5)
高血糖	0	2 (33.3)	7 (58.3)	17 (70.8)	5 (100)	31 (60.8)
末梢性浮腫	0	0	0	4 (16.7)	0	4 (7.8)
発疹	0	0	1 (8.3)	3 (12.5)	0	4 (7.8)
低カリウム血症	0	0	0	2 (8.3)	0	2 (3.9)

MedDRA Preferred Term	1-10 mg (N=4) n (%)	20 mg (N=6) n (%)	30 mg (N=12) n (%)	40 mg (N=24) n (%)	60 mg (N=5) n (%)	Total (N=51) n (%)
食欲減退	0	0	0	2 (8.3)	0	2 (3.9)
下痢	0	0	0	1 (4.2)	1 (20.0)	2 (3.9)
肺炎	0	0	0	2 (8.3)	0	2 (3.9)
胸水	0	0	0	2 (8.3)	0	2 (3.9)
低カルシウム血症	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
低ナトリウム血症	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.0)
低マグネシウム血症	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
低リン血症	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
糖尿病性ケトーシス	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.0)
イレウス	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.0)
上部消化管出血	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
口内炎	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
悪心	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (2.0)
消化管穿孔	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
腹部膨満	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
単径ヘルニア	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.0)
浮腫	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.0)
疲労	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
顔面浮腫	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
蜂巣炎	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
尿管閉塞	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
腎水瘤	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
高クレアチニン血症	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.0)
心電図ＱＴ延長	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.0)
血中ビリルビン増加	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.0)
リンパ球減少症	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
白血球減少症	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
貧血	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
浮動性めまい	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
頭痛	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
急性心不全	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
高血圧	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.0)

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs Table 14.3.1.6
MedDRA version 26.0.
N=number of subjects in the analysis population, n=number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.
For frequency counts by system organ class or preferred term, multiple occurrences of the same condition in an individual are counted only once.

TRAE

TRAE の要約（最高グレード、SOC 及び PT 別）を付録表 2.7.6.8-4 に示した。

全体の発現割合が 10%以上であったグループ化された PT 別の TRAE の要約を表 2.7.6.2-9 に示す。グレード 3 以上であったグループ化された PT 別の TRAE の要約を表 2.7.6.2-10 に示す。

全体の 96.1%（49 例）に 1 件以上の TRAE が発現した。グレードを問わない PT 別の主な TRAE（全体の発現割合 10%以上）は、高血糖（90.2%、46 例）、食欲減退（41.2%、21 例）、悪心（37.3%、19 例）、体重減少（37.3%、19 例）、下痢（29.4%、15 例）、末梢性浮腫（25.5%、13 例）、嘔吐（25.5%、13 例）、疲労（21.6%、11 例）、顔面浮腫（17.6%、9 例）、発疹（17.6%、9 例）、血小板減少症（13.7%、7 例）、貧血（11.8%、6 例）、低ナトリウム血症（11.8%、6 例）、口内炎（11.8%、6 例）であった。TRAE は主に 20 mg 以上の用量群で発現した。

グレード 3 以上の TRAE は 64.7%（33 例）で報告された。グレード 4 の低カリウム血症が 1 例で報告され、グレード 5 の TRAE は報告されなかった。グループ化された PT 別のグレード 3 以上の主な TRAE（2 例以上に発現）は、高血糖（60.8%、31 例）、末梢性浮腫（7.8%、4 例）、下痢（3.9%、2 例）及び発疹（3.9%、2 例）であった。

表 2.7.6.2-9. 発現割合 10%以上の PT 別の TRAE - CYH33-101 試験第 Ia 相（SAS）

MedDRA Preferred Term	1-10 mg (N=4) n (%)	20 mg (N=6) n (%)	30 mg (N=12) n (%)	40 mg (N=24) n (%)	60 mg (N=5) n (%)	Total (N=51) n (%)
Subjects with at least one event	3 (75.0)	6 (100)	12 (100)	23 (95.8)	5 (100)	49 (96.1)
高血糖	2 (50.0)	5 (83.3)	11 (91.7)	23 (95.8)	5 (100)	46 (90.2)
食欲減退	0	3 (50.0)	4 (33.3)	12 (50.0)	2 (40.0)	21 (41.2)
悪心	0	3 (50.0)	6 (50.0)	9 (37.5)	1 (20.0)	19 (37.3)
体重減少	0	2 (33.3)	4 (33.3)	10 (41.7)	3 (60.0)	19 (37.3)
下痢	1 (25.0)	2 (33.3)	2 (16.7)	7 (29.2)	3 (60.0)	15 (29.4)
嘔吐	0	3 (50.0)	3 (25.0)	6 (25.0)	1 (20.0)	13 (25.5)
末梢性浮腫	0	1 (16.7)	4 (33.3)	8 (33.3)	0	13 (25.5)
疲労	0	1 (16.7)	3 (25.0)	7 (29.2)	0	11 (21.6)
顔面浮腫	0	1 (16.7)	4 (33.3)	4 (16.7)	0	9 (17.6)
発疹	0	1 (16.7)	2 (16.7)	6 (25.0)	0	9 (17.6)
血小板減少症	0	1 (16.7)	3 (25.0)	3 (12.5)	0	7 (13.7)
低ナトリウム血症	0	0	4 (33.3)	2 (8.3)	0	6 (11.8)
口内炎	0	1 (16.7)	0	5 (20.8)	0	6 (11.8)
貧血	1 (25.0)	1 (16.7)	0	4 (16.7)	0	6 (11.8)

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs Table 14.3.1.17
MedDRA version 26.0.
N=number of subjects in the analysis population, n=number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.
For frequency counts by system organ class or preferred term, multiple occurrences of the same condition in an individual are counted only once.

表 2.7.6.2-10. グレード 3 以上の PT 別の TRAE - CYH33-101 試験第 I 相（SAS）

MedDRA Preferred Term	1-10 mg (N=4) n (%)	20 mg (N=6) n (%)	30 mg (N=12) n (%)	40 mg (N=24) n (%)	60 mg (N=5) n (%)	Total (N=51) n (%)
Subjects with at least one event	0	2 (33.3)	7 (58.3)	19 (79.2)	5 (100)	33 (64.7)
高血糖	0	2 (33.3)	7 (58.3)	17 (70.8)	5 (100)	31 (60.8)
末梢性浮腫	0	0	0	4 (16.7)	0	4 (7.8)
下痢	0	0	0	1 (4.2)	1 (20.0)	2 (3.9)
発疹	0	0	0	2 (8.3)	0	2 (3.9)
低カリウム血症	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)

MedDRA Preferred Term	1-10 mg (N=4) n (%)	20 mg (N=6) n (%)	30 mg (N=12) n (%)	40 mg (N=24) n (%)	60 mg (N=5) n (%)	Total (N=51) n (%)
糖尿病性ケトーシス	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.0)
食欲減退	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
浮腫	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.0)
疲労	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
顔面浮腫	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
口内炎	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
悪心	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (2.0)
腹部膨満	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
リンパ球減少症	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
白血球減少症	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
浮動性めまい	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
高クレアチニン血症	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
心電図ＱＴ延長	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.0)

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs Table 14.3.1.7
MedDRA version 26.0.
N=number of subjects in the analysis population, n=number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.
For frequency counts by system organ class or preferred term, multiple occurrences of the same condition in an individual are counted only once.

2.7.6.2.5.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、その他の SAE、DLT の叙述を M5.3.3.2-1 CYH33-101 Ia CSR 16.3.4 項に示す。

2.7.6.2.5.2.1 死亡

死因別の死亡を表 2.7.6.2-11 に要約する。

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、第 Ia 相試験では 2 例（3.9%、2 例）が死亡していた。治験責任医師の判定による死因は、進行乳癌（2%、1 例）及び不明（2%、1 例）であった。最終投与後 28 日以内の死亡は 1 例であった。TEAE による死亡はなかった。

表 2.7.6.2-11. 死因別の死亡 - CYH33-101 試験第 Ia 相（SAS）

	1-10 mg (N=4) n (%)	20 mg (N=6) n (%)	30 mg (N=12) n (%)	40 mg (N=24) n (%)	60 mg (N=5) n (%)	Total (N=51) n (%)
Subjects with death	0	0	1(8.3)	1(4.2)	0	2(3.9)
Primary reason of death						
Unknown	0	0	0	1(4.2)	0	1(2.0)
Other: ADVANCED LEFT BREAST CANCER	0	0	1(8.3)	0	0	1(2.0)
Deaths within 28 days of last dose						
Unknown	0	0	0	1(4.2)	0	1(2.0)

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs Table 14.3.3.1
N=number of subjects in the analysis population, n=number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.

死亡例の一覧を付録表 2.7.6.8-14 に示した。

2.7.6.2.5.2.2 重篤な有害事象

SAE の要約を表 2.7.6.2-12 に示す。治験薬に関連した SAE の要約を M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs 表 14.3.1.5 に示す。

SAE は 17 例（33.3%）で報告され多くの SAE は 1 例での発現であった。2 例以上に発現した SAE（PT 別）は発疹（7.8%、4 例）、肺炎（5.9%、3 例）、胸水（3.9%、2 例）であった。

治験薬に関連した SAE は 17 例中 7 例で認められた。2 例（3.9%）で報告された発疹を除き、その他の治験薬に関連した SAE は各 1 例で報告された。用量群別の治験薬に関連した SAE の発現状況は 30 mg 群 1 例（8.3%、12 例中 1 例）、40 mg 群 5 例（20.8%、24 例中 5 例）、60 mg 群 1 例（20%、5 例中 1 例）であった。多くの SAE は併用薬及び／又は用量変更により管理可能かつ可逆的であった。

表 2.7.6.2-12. PT 別の SAE - CYH33-101 試験第 Ia 相（SAS）

MedDRA Preferred Term	1-10 mg (N=4) n (%)	20 mg (N=6) n (%)	30 mg (N=12) n (%)	40 mg (N=24) n (%)	60 mg (N=5) n (%)	Total (N=51) n (%)
Subjects with at least one event	0	1 (16.7)	3 (25.0)	12 (50.0)	1 (20.0)	17 (33.3)
発疹	0	0	1 (8.3)	3 (12.5)	0	4 (7.8)
肺炎	0	0	0	3 (12.5)	0	3 (5.9)
胸水	0	0	0	2 (8.3)	0	2 (3.9)
イレウス	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.0)
上部消化管出血	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
下痢	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
消化管穿孔	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
単径ヘルニア	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.0)
糖尿病性ケトーシス	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.0)
食欲減退	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
高血糖	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (2.0)
胸膜炎	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
尿管閉塞	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
腎水瘤	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
高クレアチニン血症	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.0)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
浮腫	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.0)
消化管ストーマ合併症	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (2.0)
急性心不全	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.0)

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs Table 14.3.1.4
MedDRA version 26.0.
N=number of subjects in the analysis population, n=number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.
For frequency counts by system organ class or preferred term, multiple occurrences of the same condition in an individual are counted only once.

SAE の者一覧を付録表 2.7.6.8-15 に示す。

2.7.6.2.5.2.3 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE 及び TRAE が報告された患者を M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs 表 14.3.1.14 及び表 14.3.1.15 に示す。

9 例（17.6%）が TEAE により、また 6 例（11.8%）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 TRAE は高血糖の 2 例（3.9%）のほかは、各 1 例で認められ、その内訳は悪心、浮腫、末梢性浮腫、腹部膨満及び発疹（各 2.0%）であった。

減量に至った TEAE

治験薬の減量に至った TEAE 及び TRAE を SOC 及び PT 別に M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs 表 14.3.1.10 及び表 14.3.1.11 に示す。

治験薬の減量に至った TEAE は 8 例（15.7%、8 例）で報告され、いずれも TRAE と判定された。2 例以上に認められた減量に至った TRAE は、疲労（3.9%、2 例）、末梢性浮腫（3.9%、2 例）であった。その他の減量に至った TRAE は QT 延長、浮動性めまい、口内炎、体重減少で、各 1 例のみに認められた。20 mg 群の 1 例にベースラインから 60 ms 超の QTcF 延長が認められたが、QTcF 間隔の最大値は 500 ms 未満であり、症状は認められず、治験責任医師はこの患者について用量を 10 mg に減量した。患者の症状が改善後は、有効性維持のため、治験責任医師は 15 mg に増量した。他の 7 例は 40 mg 群であり、用量は最終的に 4 例で 30 mg、3 例で 20 mg に減量された。

休薬に至った TEAE

休薬に至った TEAE 及び TRAE を SOC 及び PT 別に M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs 表 14.3.1.12 及び表 14.3.1.13 に示した。

休薬に至った TEAE は 37 例（72.5%）に認められた。最も高頻度に認められた休薬に至った TEAE は高血糖（60.8%、31 例）であり、20 mg 以上の群で認められ、20、30、40、60 mg 群における発現割合はそれぞれ 33.3%、75.0%、66.7%、80%であった。2 例以上に認められたその他の休薬に至った有害事象（PT 別）は発疹（9.8%、5 例）、下痢（5.9%、3 例）、頭痛（5.9%、3 例）、末梢性浮腫（5.9%、3 例）、嘔吐（5.9%、3 例）、浮動性めまい（3.9%、2 例）、疲労（3.9%、2 例）、高クレアチニン血症（3.9%、2 例）、悪心（3.9%、2 例）、肺炎（3.9%、2 例）であった。その他の休薬に至った TEAE は各 1 例で報告された。

休薬に至った TRAE は 35 例（68.6%）に認められた。2 例以上に認められた休薬に至った TRAE（PT 別）は、高血糖（60.8%、31 例）、発疹（5.9%、3 例）、下痢（5.9%、3 例）、末梢性浮腫（5.9%、3 例）、嘔吐（5.9%、3 例）、疲労（3.9%、2 例）であった。その他の休薬に至った TRAE は各 1 例で報告された。

臨床的に注目すべき安全性上の懸念（SCCI）

SCCI に該当する TEAE 及び TRAE を M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs 表 14.3.1.20 及び表 14.3.1.21 に要約した。

高血糖

全体の 47 例（92.2%）が高血糖関連事象を発現し、いずれも TRAE であった。このうち 47 例（92.2%、46 例）は高血糖を発現し、尿中ケトン体陽性、糖尿病性ケトーシス、尿中ブドウ糖が各 1 例で報告された。高血糖は CTCAE ver 4.03 でグレード 3 が 60.8%（31 例）、グレード 2 が 17.6%（9 例）、グレード 1 が 13.7%（7 例）に認められた。グレード 4 又は 5 の事象は報告されなかった。SAE は 3.9%（2 例）で報告された。治験薬の休薬及び投与中止に至った高血糖は、それぞれ 63.8%（30 例）及び 4.3%（2 例）で報告され、高血糖発現後に 29.8%（14 例）で投与量の変更はなく、高血糖による減量が行われた患者はいなかった。高血糖は適切な糖尿病治療薬により概ね管理可能であった。患者の多く（74.5%、35 例）は回復又は軽快したが、12 例（25.5%）は未回復であった。

皮膚障害

皮膚障害は全体の 27.5%（14 例）で認められ、19.6%（10 例）は TRAE であった。2 例以上に見られた皮膚障害は発疹（25.5%、13 例）、そう痒症（7.8%、4 例）及び皮膚乾燥（3.9%、2 例）であった。その他の皮膚障害は各 1 例のみで報告された。グレード 3 以上の事象は 7.8%（4 例）に認められ、いずれもグレード 3 の発疹であり、グレード 4 又は 5 の事象は認められなかった。4 例（7.8%）が SAE として報告された。皮膚障害を発現した 14 例中 1 例（7.1%）で治験薬の投与を中止し、5 例（35.7%）が休薬し、7 例（50.0%）は発疹の発現後に用量の変更を行わず、減量した患者はいなかった。皮膚障害は適切な薬物療法により概ね管理可能であった。患者のうち 10 例（71.4%）が回復したが、4 例（28.6%）は未回復であった。

肺臓炎

治験薬に関連した治験薬の休薬に至った肺臓炎（グレード 1 の ILD）が 1 例に発現した。転帰は未回復であった。

2.7.6.2.5.3 臨床検査値の評価

2.7.6.2.5.3.1 血液学的検査

血液学的検査値の CTCAE グレードに基づくシフトテーブルを用量レベル別に M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs 表 14.3.4.1.1 に示す。患者の多くで血液学的パラメータにグレード変化はないか 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。5 例でリンパ球数減少がベースラインのグレード 1 又は 2 からベースライン後にグレード 3 又は 4 に変化し、1 例で貧血がベースラインのグレード 2 からベースライン後にグレード 3 に変化した。

2.7.6.2.5.3.2 血液生化学検査

血液生化学検査値の CTCAE グレードに基づくシフトテーブルを用量レベル別に M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs 表 14.3.4.1.2 に示す。患者の多くで血液生化学パラメータにグレード変化はないか 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。2 例以上で報告された投与開始後のグレード 3 又は 4 の血液生化学検査異常は低ナトリウム血症（5.9%、3 例）、低カリウム血症（3.9%、2 例）、アルカリホスファターゼ増加（3.9%、2 例）、低リン酸血症（3.9%、2 例）であった。

肝機能検査

肝機能検査結果の要約を M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs 表 14.3.4.3.1 に示す。

本試験の第 Ia 相では投与開始後に ALT/AST が ULN の 3 倍以上となった、T-Bil が ULN の 2 倍以上となった、及び ALP が ULN の 2 倍以上となった患者はおらず、Hy's Law の基準又は Potential Hy's Law の基準に該当する患者は報告されなかった。20 mg 群の 1 例（患者 [redacted]）でベースライン後に ULN の 3 倍以上の ALT/AST 及び ULN の 2 倍以上の T-Bil が認められ、30 mg 群の 1 例（患者 [redacted]）でベースライン後に ULN の 3 倍以上の ALT/AST 及び ULN の 1.5 倍以上の T-Bil が認められた。いずれの患者もベースラインの肝機能に異常（ALT、AST 又は T-Bil）及び多発性肝転移が認められていた。肝酵素増加及びビリルビン増加は、治験責任医師により本剤と関連なしと判断された。

2.7.6.2.5.3.3 尿検査

尿検査値の CTCAE グレードに基づくシフトテーブルを用量レベル別に M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs 表 14.3.4.1.3 に示す。多くの患者で尿検査パラメータにグレード変化はないか 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。ベースライン後、グレード 3 又は 4 への変化はなかった。

2.7.6.2.5.3.4 凝固機能検査

凝固機能検査値の CTCAE グレードに基づくシフトテーブルを用量レベル別に M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs 表 14.3.4.1.4 に示す。多くの患者で、凝固パラメータにグレード変化はないか 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。ベースライン後、グレード 3 又は 4 への変化はなかった。

2.7.6.2.5.3.5 空腹時血中血糖値

ほとんどの患者で空腹時の血中血糖値がベースライン時の正常から治験薬投与後に臨床的意義のある異常となった。例外はベースラインで臨床的意義のある異常であった 4 例及び治験薬投与後に正常であった 4 例（1～10 mg 群の 2 例、20 mg 群の 1 例及び 30 mg 群の 1 例）であった。

CTCAE グレードに基づくシフトテーブルを用量レベル別に M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs 表 14.3.4.1.5 に示した。ほとんどの患者において、空腹時の血中血糖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、変化後のグレードは 2 以下であった。14 例で高血糖グレード

がベースラインの 0 又は 1 からベースライン後に 3 に変化した。内訳は、20 mg 群が 6 例中 2 例（33.3 %）、30 mg 群が 12 例中 1 例（8.3%）、40 mg 群が 24 例中 9 例（37.5%）、60 mg 群が 5 例中 2 例（40.0%）であった。グレード 4 は報告されなかった。

2.7.6.2.5.3.6 バイタルサイン、心電図及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン

治験薬投与後の特記すべきバイタルサイン値を M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs 表 14.3.4.5.2 に示す。治験投与後特記すべき著明なバイタルサインの異常は、脈拍数上昇及び体重減少であった。ベースライン時に対する 10%以上の体重減少が 14 例（27.5%）で認められ、脈拍数が 100 bpm 以上かつベースラインから 25%以上の増加となった事象が 10 例（19.6%）で認められた。この他に特記すべきバイタルサインの異常として拡張期血圧 105 mmHg 以上かつベースラインから 15 mmHg 以上の上昇、10%異常の体重増加が 2 例（3.9%）で報告された。

ECG

QTcF 間隔のベースラインからの変化量について用量レベル別に集計した要約を M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs 表 14.3.4.6.3 に示す。QTcF のベースラインからの最大延長が 11 例（21.6%）で 30 ms 超 60 ms 以下となり、5 例（9.8%）で 60 ms 超となった。治験薬投与後、6 例（11.8%）で新たに QTcF 最大値が 450 ms 超 480 ms 以下となり、2 例で新たに 480 ms 超 500 ms 以下となった。治験薬投与後に QTcF 最大値が新たに 500 ms を超えた患者はいなかった。

安全性に関連するその他の観察項目

心エコー図又は MUGA

心エコー図又は MUGA の臨床評価において、ベースライン時に正常若しくは臨床的意義がない異常から、ベースライン後に臨床的意義のある異常へ変化した患者はほとんどいなかった。ベースライン時の正常から臨床的意義のある異常への変化が 2 例で認められた（M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs 表 14.3.4.8.1）。

身体的診察

身体的診察で一貫性のある異常は認められず、変化は概ね臨床的意義のない異常で、臨床的意義のある異常への変化はまれであった（M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs 表 14.3.4.7.1）。

ECOG パフォーマンスステータス

すべての患者でベースライン時の ECOG PS は 0 又は 1 であった。治験薬投与後の値が欠測であった 4 例を除き、多くの患者で PS に変化はないか（62.7%、32 例）、1 段階の変化であった（27.4%、14 例）。40 mg 群の 1 例にベースライン時の 0 からベースライン後に 2 へ変化した（M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs 表 14.3.4.4.1）。

2.7.6.2.6 有効性の結果

2.7.6.2.6.1 ORR

治験責任医師判定による BOR、ORR、DCR 及び CBR を表 2.7.6.2-13 に要約する。腫瘍縮小効果のスイマープロットを図 2.7.6.2-1 に示す。

第 Ia 相の EAS は 42 例であった。全体の ORR は 14.3%（6 例、95%CI：5.43, 28.54）であり、CR が 1 例、PR が 5 例であった。また、SD が 17 例であった。奏効例のうち、5 例は *PIK3CA* 変異を有し、1 例は *PIK3CA* 遺伝子の状態が不明であった。第 Ia 相用量漸増パートでは、40 mg 群の 1 例（*PIK3CA* 遺伝子の状態が不明）のみが確定 PR を達成した。第 Ia 相用量拡大パートでは、5 例で確定奏効（CR1 例、PR4 例）が認められ、確定 ORR は 20 mg、30 mg 及び 40 mg 群でそれぞれ 25%（4 例中 1 例）、11.1%（9 例中 1 例）及び 25%（12 例中 3 例）であった。

リソバリシブの単剤療法は、卵巣癌、乳癌、子宮内膜癌、結腸直腸癌など複数の癌腫で 20 mg から 40 mg の用量で予備的な有効性を示した。

表 2.7.6.2-13. 治験責任医師の評価に基づく ORR - CYH33-101 試験第 Ia 相（EAS）

	Risovalisib Ia (Dose Escalation)				**Risovalisib Ia (Dose Expansion)**			**Total**
	1-10 mg (N=4)	**20 mg (N=2)**	**40 mg (N=7)**	**60 mg (N=4)**	**20 mg (N=4)**	**30 mg (N=9)**	**40 mg (N=12)**	**(N=42)**
BOR, n (%)								
CR	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1(2.4)
PR	0	0	1(14.3)	0	1(25.0)	1(11.1)	2(16.7)	5(11.9)
SD	1(25.0)	0	2(28.6)	1(25.0)	1(25.0)	6(66.7)	6(50.0)	17(40.5)
PD	3(75.0)	2(100)	3(42.9)	3(75.0)	2(50.0)	2(22.2)	2(16.7)	17(40.5)
NE	0	0	1(14.3)	0	0	0	1 (8.3)	2(4.8)
ORR (CR+PR[a]), n (%)	0	0	1(14.3)	0	1(25.0)	1(11.1)	3(25.0)	6(14.3)
95%CI[b]	(0.00, 60.24)	(0.00, 84.19)	(0.36, 57.87)	(0.00, 60.24)	(0.63, 80.59)	(0.28, 48.25)	(5.49, 57.19)	(5.43, 28.54)
DCR (CR+PR+SD[c]), n (%)	1(25.0)	0	3(42.9)	1(25.0)	2(50.0)	7(77.8)	9(75.0)	3(54.8)
95%CI[b]	(0.63, 80.59)	(0.00, 84.19)	(9.90, 81.59)	(0.63, 80.59)	(6.76, 93.24)	(39.99, 97.19)	(42.81, 94.51)	(38.67, 70.15)
CBR (CR+PR+SD[d]), n (%)	0	0	1(14.3)	0	2 (50.0)	1(11.1)	3(25.0)	7 (16.7)
95%CI[b]	(0.00, 60.24)	(0.00, 84.19)	(0.36, 57.87)	(0.00, 60.24)	(6.76, 93.24)	(0.28, 48.25)	(5.49, 57.19)	(6.97, 31.36)

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs Table14.2.1.4.1
The tumor assessment is based on RECIST 1.1 criteria.
BOR=Best Overall Response, CR= Complete Response, PR= Partial Response, SD=Stable Disease, PD= Progressive Disease, NE= Not Evaluable, ORR=Objective Response Rate, DCR=Disease Control Rate, CBR=Clinical Benefit Rate
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 second 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.

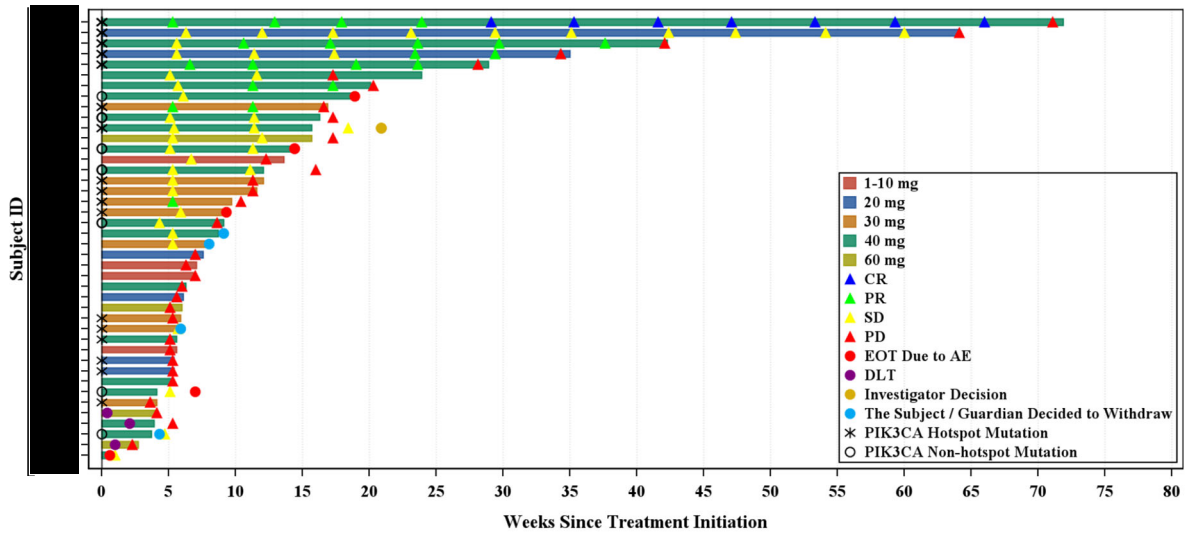


図 2.7.6.2-1. 腫瘍縮小効果のスイマープロット - CYH33-101 試験第 Ia 相（EAS）

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs Figure14.2.1.6.1
PIK3CA gene status of unmarked patients are unknown, because of not being tested in Phase Ia dose escalation part.

2.7.6.2.6.2 DoR

DoR の解析結果を表 2.7.6.2-14 に示す。奏効例 6 例における DoR の中央値は 3.81 ヵ月（95%CI：2.103, NE）であった。第 Ia 相用量拡大パートでは、40 mg 群の奏効例 3 例における DoR の中央値は 7.29 ヵ月（95%CI：4.994, NE）であった。

表 2.7.6.2-14. DoR の解析 - CYH33-101 試験第 Ia 相（EAS）

	Risovalisib Ia (Dose Escalation)				Risovalisib Ia (Dose Expansion)			Total
	1-10 mg (N=4)	20 mg (N=2)	40 mg (N=7)	60 mg (N=4)	20 mg (N=4)	30 mg (N=9)	40 mg (N=12)	(N=42)
Subjects with events, n (%)	0	0	1 (14.3)	0	1 (25.0)	1 (11.1)	3 (25.0)	6 (14.3)
PD	0	0	1 (14.3)	0	1 (25.0)	1 (11.1)	3 (25.0)	6 (14.3)
DoR (m) [a]								
Median (95%CI)	NA (NE, NE)	NA (NE, NE)	2.10 (NE, NE)	NA (NE, NE)	2.53 (NE, NE)	2.63 (NE, NE)	7.29 (4.994, NE)	3.81 (2.103, NE)
Q1, Q3	NA, NA	NA, NA	2.10,2.10	NA, NA	2.53,2.53	2.63,2.63	4.99,15.18	2.53, 7.29
Min, Max	NA, NA	NA, NA	2.10,2.10	NA, NA	2.53,2.53	2.63,2.63	4.99,15.18	2.10,15.18

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs Table14.2.1.2.1
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/confirmed objective response * 100.
The summary only includes subjects with objective responses after receiving study drug.
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.
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.

2.7.6.2.6.3 病勢コントロール率（DCR）

全用量群における DCR の結果を表 2.7.6.2-13 に示した。評価可能例 42 例において、全体の DCR（CR+PR+SD［5 週間以上持続］）は 54.8%（42 例中 23 例、95%CI：38.67, 70.15）であった。第 Ia 相用量拡大パートでは、20 mg、30 mg 及び 40 mg 群の DCR はそれぞれ 50%（4 例中 2 例）、77.8%（9 例中 7 例）及び 75%（12 例中 9 例）であった。

腫瘍縮小

標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最良変化による腫瘍縮小効果を図 2.7.6.2-2 に示す。

21 例（50%）で標的病変サイズがベースラインから縮小した。7 例（16.7%）（20 mg 群 1 例、30 mg 群 2 例、40 mg 群 4 例）で標的病変の径和がベースライン時から 30%以上縮小した。40 mg 群の 1 例では標的病変と非標的病変の両方が完全に消失し、CR が達成された。

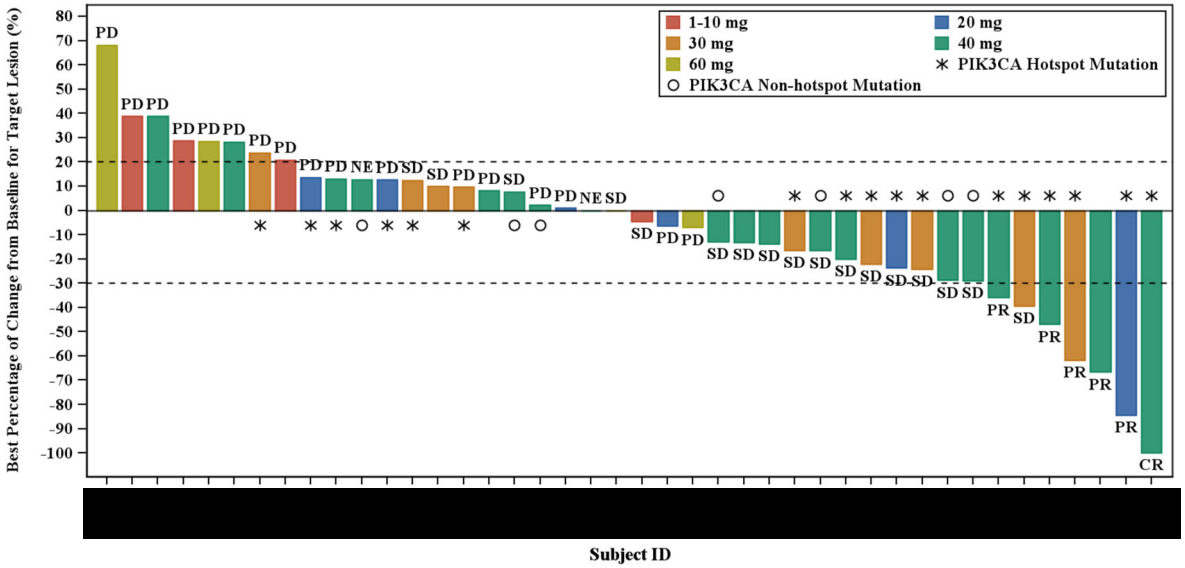


図 2.7.6.2-2. 標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最大変化率 - CYH33-101 試験第 Ia 相（EAS）

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs Figure14.2.1.4
PIK3CA gene status of unmarked patients are unknown, because of not being tested in Phase Ia dose escalation part.

2.7.6.2.6.4 PFS

EAS を用いて治験責任医師判定による PFS を解析した結果を表 2.7.6.2-15 に示す。PFS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.2-3 に示す。

42 例中 33 例（78.6%）で PFS イベントが認められ、うち 32 例が PD、1 例が死亡であった。PFS の中央値は 2.6 ヵ月（95%CI：1.380, 3.811）であった。用量拡大パートでは 20 mg 群、30 mg 群及び 40 mg 群における PFS の中央値は、それぞれ 4.55 ヵ月（95%CI：1.216, NE）、2.6 ヵ月（95%CI：0.821, 3.187）及び 6.47 ヵ月（95%CI：1.971, NE）であった。40 mg 群の PFS は他の用量群と比較して長かった。

表 2.7.6.2-15. 治験責任医師の評価に基づく PFS の解析 - CYH33-101 試験第 Ia 相（EAS）

	Risovalisib Ia (Dose Escalation)				Risovalisib Ia (Dose Expansion)			Total
	1-10 mg (N=4)	20 mg (N=2)	40 mg (N=7)	60 mg (N=4)	20 mg (N=4)	30 mg (N=9)	40 mg (N=12)	(N=42)
Subjects with events, n (%)	4 (100)	2 (100)	5 (71.4)	4 (100)	4 (100)	7 (77.8)	7 (58.3)	33 (78.6)
PD	4 (100)	2 (100)	5 (71.4)	4 (100)	4 (100)	6 (66.7)	7 (58.3)	32 (76.2)
Death	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (2.4)
Subjects censored, n (%)	0	0	2 (28.6)	0	0	2 (22.2)	5 (41.7)	9 (21.4)
No PD, no Death	0	0	2 (28.6)	0	0	2 (22.2)	4 (33.3)	8 (19.0)
Missed two consecutive assessments	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.4)
Progression-free survival (months) [a]								
Median (95%CI)	1.53 (1.183, NE)	1.45 (1.281, NE)	1.38 (1.216, NE)	1.07 (0.526, NE)	4.55 (1.216, NE)	2.60 (0.821, 3.187)	6.47 (1.971, NE)	2.60 (1.380, 3.811)
Q1, Q3	1.31, 2.22	1.28, 1.61	1.22, 3.98	0.74, 2.58	1.22, 11.32	2.40, 3.19	3.68, 9.69	1.22, 3.98
Min, Max	1.18, 2.83	1.28, 1.61	0.23+, 4.67	0.53, 3.98	1.22, 14.75	0.82, 3.81	1.08+, 16.36	0.23+, 16.36

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs Table 14.2.1.1.1
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.
Progression-Free survival (PFS) is defined as time from the first dose of study treatment to disease progression or death, whichever is earlier.
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.

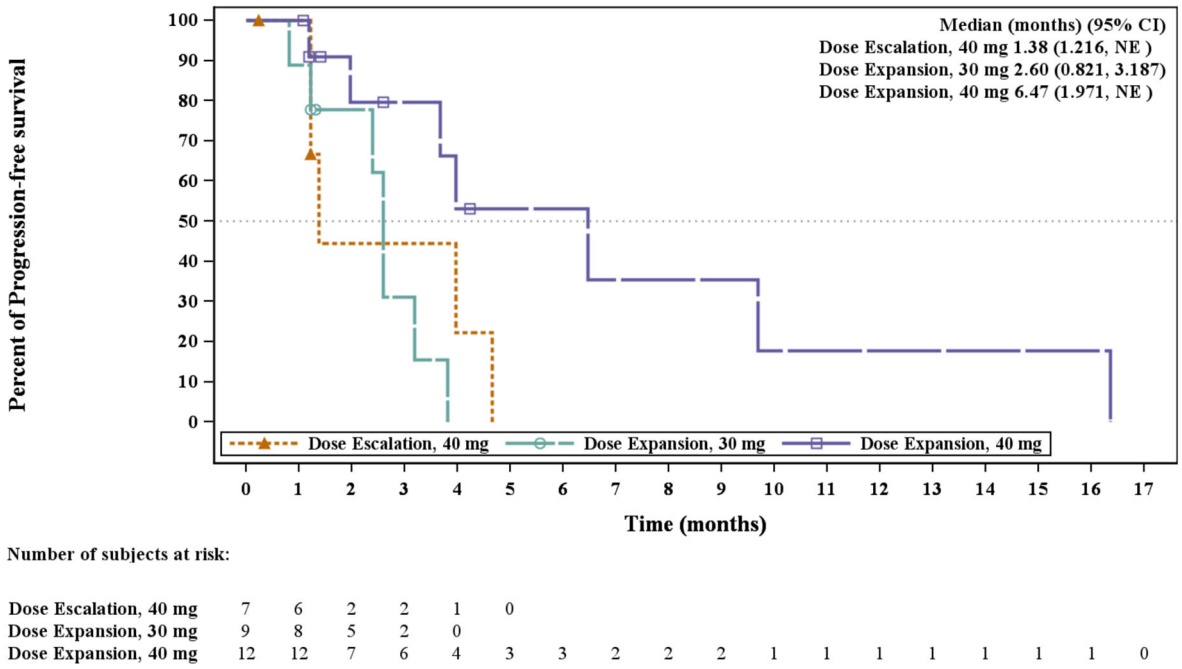


図 2.7.6.2-3. 治験責任医師の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier プロット - CYH33-101 試験 第 Ia 相（EAS）

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 TFLs Figure14.2.1.1.1

2.7.6.2.6.5 CBR

全用量群における CBR の結果を表 2.7.6.2-13 に示した。評価可能例 42 例において、全体の CBR（CR+PR+SD［23 週間以上持続］）は 16.7%（42 例中 7 例、95%CI：6.97, 31.36）であった。この 7 例には、奏効例 6 例（ORR の項参照）に加え、第 Ia 相用量拡大パート 20 mg 群の 1 例が含まれる。この患者（患者番号 [redacted]）は最良効果が SD であり、23 週間以上持続した。6[redacted] 歳男性で、*PIK3CA* E545K 変異を伴う進行尿路上皮癌（IV 期）と診断された。組み入れ前に初回腫瘍手術を受け、その後補助化学療法を受けた。再発後、患者は化学療法（1st ライン）、免疫療法（2nd ライン、3rd ライン）、放射線療法を含む抗癌治療を受けた。疾患進行により本治験に参加し、本剤 20 mg QD の投与を受けた。最良効果は SD であり、標的病変サイズがベースラインから 23.76%縮小し、PFS は 14.75 ヵ月であった。

2.7.6.2.7 薬物動態の結果

固形癌患者 36 例を対象に単回及び反復投与（C1D28）時の PK を評価した。各用量群の内訳は、1 mg（1 例）、5 mg（1 例）、10 mg（2 例）、20 mg（6 例）、30 mg（12 例）、40 mg（9 例）、60 mg（5 例）であり、full sampling により PK 検体を採取し、リソバリシブ及び I27 の PK を評価した。

2.7.6.2.7.1 リソバリシブ及び代謝物 I27 の血漿中濃度

本剤 1～60 mg を単回投与したときのリソバリシブ及び代謝物 I27 の平均血漿中濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.2-4 及び図 2.7.6.2-5 に示す。

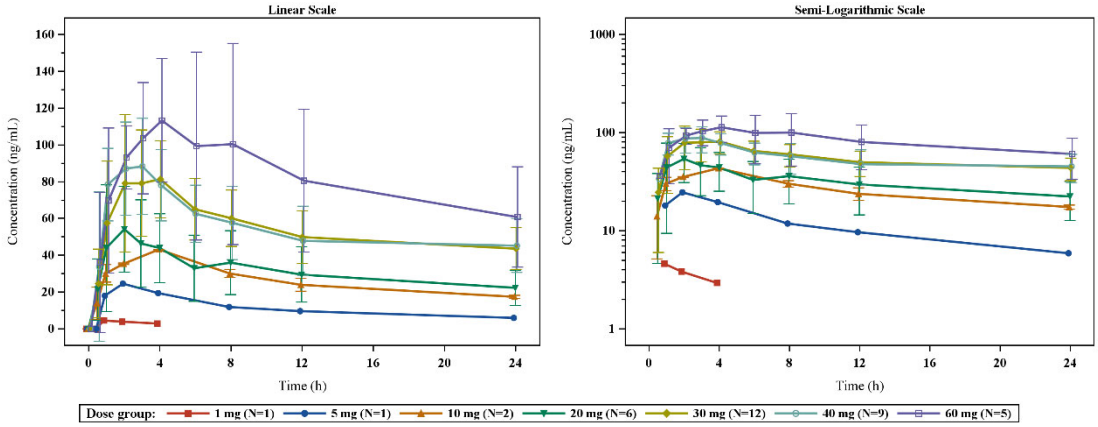


図 2.7.6.2-4. 単回投与後の血漿中リソバリシブ平均濃度の推移（平均値±SD、線形スケール［左］及び片対数［右］） - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS）

Source: M5.3.3.2-1CYH33-101_Ia_PK_TFLs Figure 1.1

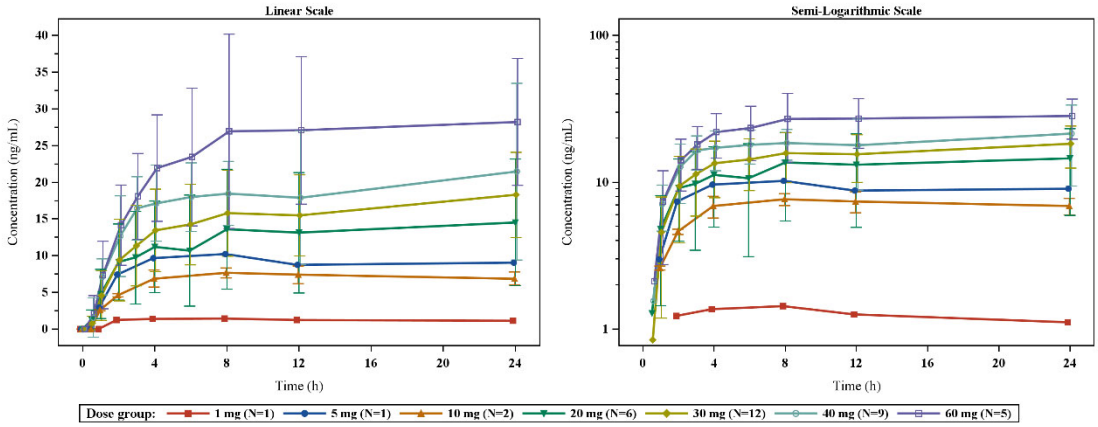


図 2.7.6.2-5. 単回投与後の血漿中 I27 平均濃度の推移（平均値±SD、線形スケール［左］及び片対数［右］） - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS）

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101_Ia_PK_TFLs Figure 1.2

リソバリシブの用量増加に伴い、リソバリシブ及び I27 の平均濃度は増加した。リソバリシブは速やかに吸収され最高濃度に達した。I27 の最高濃度到達時間はリゾバリシブよりも遅く、濃度-時間曲線は全体的に平坦であり、緩徐な減少を示した。このことから、I27 の消失はリソバリシブよりも遅いことが示唆された。

1～60 mg の反復投与後（C1D28）におけるリソバリシブ及び I27 の平均濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.2-6 及び図 2.7.6.2-7 に示す。

1～60 mg の用量で反復投与（C1D28）したとき、リソバリシブの平均血漿中濃度は QD 投与の最高 24 時間後まで定量可能であり、平均血漿中濃度は用量の増加に伴って増加した。

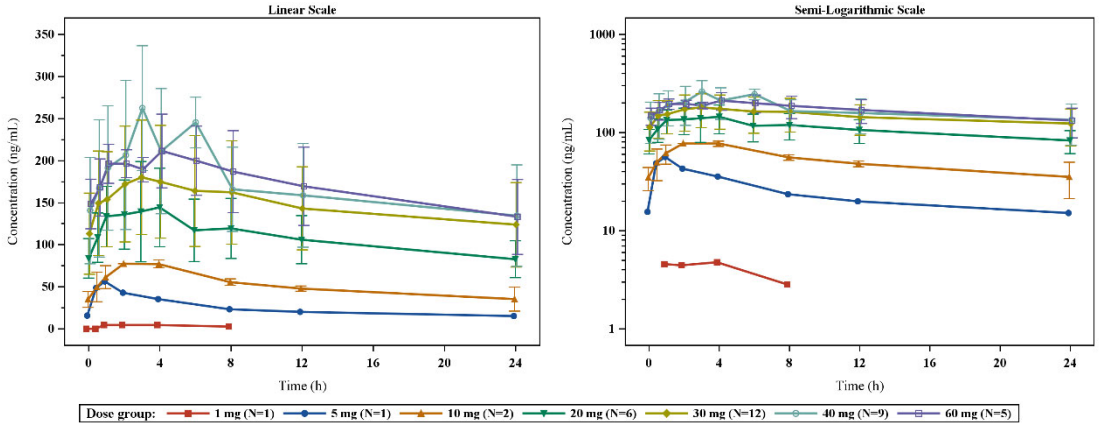


図 2.7.6.2-6. 各用量における反復投与後（C1D28）の血漿中リソバリシブ平均濃度の推移（平均値±SD、線形スケール［左］及び片対数［右］） - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS）
Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101_Ia_PK_TFLs Figure 1.3

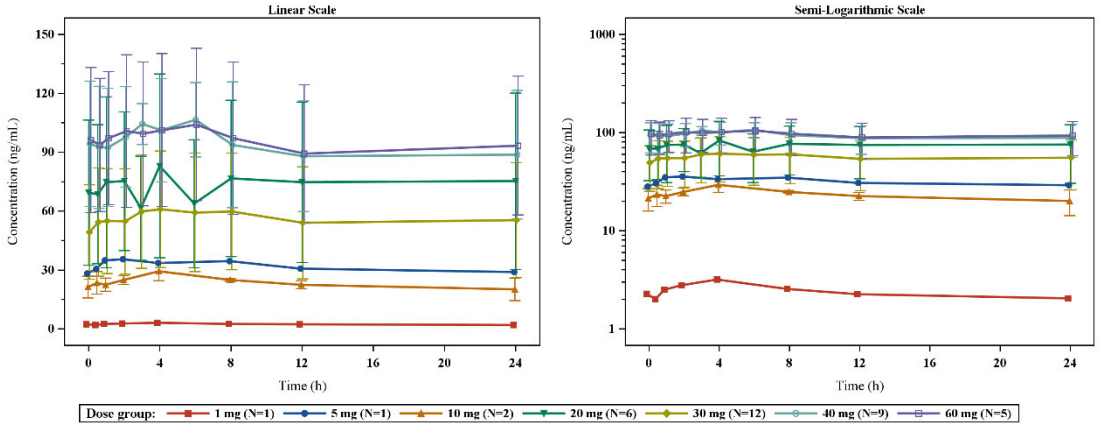


図 2.7.6.2-7. 各用量における反復投与後（C1D28）の血漿中 I27 平均濃度の推移（平均値±SD、線形スケール［左］及び片対数［右］） - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS）
Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101_Ia_PK_TFLs Figure 1.4

リソバリシブ及び I27 のトラフ濃度をそれぞれ M5.3.3.2-1 PK TFLs Figure 1.7 及び Figure 1.8 に示した。Day 8、15 及び 28 にリソバリシブ及び I27 のトラフ濃度は一定であったことから、Day 8 までに定常状態に達したことが示唆された。

2.7.6.2.7.2 リソバリシブ及び I27 の PK パラメータ

リソバリシブを単回及び反復投与後のリソバリシブの PK パラメータをそれぞれ表 2.7.6.2-16、表 2.7.6.2-17、表 2.7.6.2-18 に要約する。

表 2.7.6.2-16. 単回投与後のリソバリシブの PK パラメータの要約 - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS）、平均値（SD）

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(0.141)	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 (34.6)	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)

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101_Ia_PK_TFLs Table 2.5
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.

表 2.7.6.2-17. 反復投与後のリソバリシブの PK パラメータの要約 - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS）、平均値（SD）

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)

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101_Ia_PK_TFLs Table 2.7
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.

表 2.7.6.2-18. 単回投与後のリソバリシブの PK パラメータ（0～72 時間の完全な濃度-時間曲線を使用）の要約 - CYH33-101 試験第 Ia 相（PKS）、平均値（SD）

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)	Arithmetic Mean (SD)	4.60 (NA)	24.6 (NA)	43.1 (0.141)	65.7 (NA)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Arithmetic Mean (SD)	12.1 (NA)	323 (NA)	950 (85.6)	1970 (NA)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	Arithmetic Mean (SD)	NC	421 (NA)	1080 (141)	2190 (NA)
$\%AUC_{ex}$ (%)	Arithmetic Mean (SD)	NC	23.2 (NA)	11.7 (3.49)	9.73 (NA)
Kel (1/h)	Arithmetic Mean (SD)	NC	0.0390 (NA)	0.0408 (0.0188)	0.0334 (NA)
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic Mean (SD)	NC	17.8 (NA)	19.0 (8.77)	20.8 (NA)
V_z/F (L)	Arithmetic Mean (SD)	NC	263 (NA)	214 (72.1)	236 (NA)
CL/F (L/h)	Arithmetic Mean (SD)	NC	10.2 (NA)	8.05 (1.06)	7.88 (NA)
MRT (h)	Arithmetic Mean (SD)	NC	24.4 (NA)	28.7 (10.2)	31.7 (NA)

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101_Ia_PK_TFLs Table 2.9
The table is only applied for a single dose at 1 to 20mg.
N = number of subjects in the specified study population; n=number of subjects in the specified group.
Mean= Arithmetic mean; SD = standard deviation; Min= minimum; Max= maximum; NC=not calculated;
AUC_{0-t} = area under concentration-time curve from time=0 to t;
AUC_{0-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; $\%AUC_{ex}$ = $(AUC_{0-inf} – AUC_{0-t})/AUC_{0-t}*100$; Kel-Elimination rate constant; $t_{1/2}$= Ln(2)/kel; V_z/F = Dose/(AUC_{0-inf} *Kel); MRT = AUMC/AUC; CL/F=Dose/AUC_{0-inf}.

Phoenix WinNonlin（ver. 8.4）を用いたノンコンパートメント解析により、リソバリシブ及び I27 の PK パラメータを算出し、M5.3.3.2-1 CYH33-101-Ia-PK-TFLs 表 2-1、表 2-2、表 2-3、表 2-4 に要約した。リソバリシブメシル酸塩から遊離型リソバリシブへの用量換算係数は 1.16 であった（例えば、リソバリシブメシル酸塩 10 mg は、PK パラメータの算出に使用した遊離型 8.62 mg に相当する）。

本剤の経口投与後、リソバリシブの吸収は速やかであり、1～60 mg の用量範囲で T_{max} の中央値は 1～4 時間であった。I27 の T_{max} の中央値には 2～24 時間とばらつきがみられた。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_{0-24h}）は用量依存的に増加した。反復投与後のリソバリシブ曝露量の患者間変動は中程度（50%未満）であった。

4 例に 5～20 mg を単回投与時の全濃度推移データ（0～72 時間）から算出したリソバリシブの $t_{1/2}$ の平均値は約 19.2 時間、見かけの全身クリアランスの平均値は 7.88～10.2 L/h であった。

リソバリシブの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の平均蓄積比（Day 28/Day 1）は、それぞれ約 1.03～3.25 及び 1.99～4.33 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 6.99～13.3 L/h の範囲であった。

用量比例性に関するパワーモデルを用いた解析では、単回投与後のリソバリシブの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の傾き（β）（90%CI）は、それぞれ 0.768（0.621, 0.916）及び 0.734（0.505, 0.963）であり、反復投与後はそれぞれ 0.850（0.681, 1.018）及び 0.730（0.493, 0.966）であった。

単回と反復投与後のいずれでも、本剤の用量増加に伴い、リソバリシブの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）の増加は用量比をわずかに下回った。

2.7.6.2.8 結論

本第 Ia 相ヒト初回投与試験では、固形癌患者を対象に本剤 1～60 mg QD 経口投与を検討し、40 mg QD を MTD と結論付けた。本剤の安全性プロファイルはその推定作用機序及び既存の PI3Kα 阻害剤と一貫していた。最も多く認められた TEAE 及びグレード 3 以上の TEAE は、PI3Kα 阻害によるオンターゲット毒性と考えられる高血糖であった。本剤の有害作用は概ね可逆的であり併用療法等により管理可能であった。

PIK3CA 変異を有する複数の固形癌に対して、本剤は 20～40 mg QD の用量で予備的有効性を示し、40 mg QD では低用量群と比較してより高い抗腫瘍効果が認められた。

本剤の単回及び反復投与後、1～60 mg の用量範囲でリソバリシブ及び代謝物 I27 の血漿中濃度を測定し、PK パラメータを評価した。本剤の用量増加に伴う曝露量の増加は、用量比をわずかに下回った。リソバリシブの半減期は 19 時間であり、1 日 1 回投与が適切であることが支持された。定常状態ではリソバリシブの中等度の蓄積が認められた。

これらの優れた抗腫瘍効果、管理可能な安全性プロファイル及び PK プロファイルに基づき、第 Ia 相試験では 40 mg QD が本剤の RP2D として暫定的に確立され、*PIK3CA* 変異を有する進行固形癌患者を対象とした第 Ib 相 CYH33-101 試験でさらに評価が行われた。

2.7.6.3 試験番号：CYH33-101 第 Ib 相コホート 5（OCCC）

2.7.6.3.1 試験デザイン及び計画

治験表題

進行固形癌患者を対象とした CYH33 の安全性、忍容性、PK 及び予備的有効性を評価する多施設共同、非盲検、単群、用量漸増及び用量拡大、第 I 相臨床試験

治験実施医療機関

本試験は中国の 33 施設で実施した。

試験期間（第 Ib 相）

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の患者の同意説明文書［ICF］に署名した日）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）。

開発の相

第 Ia/Ib 相（本項では第 Ib 相のコホート 5［卵巣明細胞癌、OCCC］を記載した）

試験目的（第 Ib 相）

<u>主要目的</u>

- 標準治療が無効であったか、標準治療に不耐容であった、又は標準治療がない、*PIK3CA* 変異を有する又は変異状況不明の進行固形癌患者を対象に、リソバリシブ（以下、本剤）の予備的な有効性を評価する。

<u>副次目的</u>

- 標準治療が無効であったか、標準治療に不耐容であった、又は標準治療がない、*PIK3CA* 変異を有する又は変異状況不明の進行固形癌患者を対象に、本剤の安全性及びその他の有効性パラメータを評価する。
- リソバリシブ及び I27 の薬物動態（PK）特性を評価する。
- PI3K 経路の阻害が糖代謝に及ぼす下流作用を評価する。

<u>探索的目的</u>

- 本剤の治療効果に関連するバイオマーカーの状態をベースラインで評価する。
- 本剤の薬力学的（PD）特性を評価する。

試験方法

CYH33-101 試験は、標準治療が無効であったか、標準治療に不耐容であった、又は標準治療がない進行固形癌患者を対象に、本剤の単剤療法を評価する多施設共同、非盲検、単群、第 I 相臨床試験である。本治験は、第 Ia 相（用量漸増及び用量拡大パート）と、第 Ib 相（複数コホートの用量拡大パートのみ）の 2 段階から構成される。

第 Ib 相では、標準治療が無効であったか、標準治療に不耐容であった、又は標準治療がない進行固形癌患者を対象に、本剤の予備的有効性、安全性及び PK/PD 特性を複数の拡大コホートで評価した。*PIK3CA* 変異を有する再発／持続性 OCCC（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。*PIK3CA* のホットスポット変異を有する患者はコホート 5-1 に、非ホットスポット変異を有する患者はコホート 5-2 にそれぞれ組み入れた。本項では、コホート 5 のデータのみ記載する。

コホート 5-1 には評価可能な患者約 30 例を組み入れる計画とした。コホート 5-2 では Simon の 2 段階デザインを採用し、第 1 段階では最大 14 例の評価可能な患者を組み入れた。14 例中 CR 又は PR（未確定も含む）を達成した患者が 2 例未満の場合、コホート 5-2 への組み入れは中止することとした。一方、2 例以上が CR 又は PR を達成した場合、第 2 段階に追加で 20 例を組み入れ、コホート 5-2 に計 34 例を組み入れることとした。

本剤は RP2D で 1 日 1 回（QD）、28 日を 1 サイクルとして空腹時（投与の前後 2 時間以上絶食）に経口投与した。投与は疾患進行、許容できない毒性、同意の撤回、治験責任医師の判断による投与中止、又は死亡まで継続した。

治験依頼者は、安全性又は予備的有効性データ及び組み入れ戦略に基づき、第 Ib 相の各コホートの群間症例数を調整することとした。

患者数（計画時及び組み入れ数）

計画時：第 Ib 相では計 202～298 例を組み入れる予定であり、試験デザインに従い、コホート 5 には約 44 例又は 64 例の患者を組み入れる予定であった。

組み入れ数：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフ日時点で、第 Ib 相は進行中であり、152 例が組み入れられた。このうちコホート 5 には OCCC 患者 42 例が組み入れられた。コホート 5-2 は、予備的有効性データが有望ではなかったため、早期に中止された。

主な選択及び除外基準（第 Ib 相）

分子学的スクリーニングのための選択基準：

第 Ib 相では、*PIK3CA* 変異を裏付けるエビデンスの提示が求められた（頭頸部扁平上皮癌、食道及び胃食道接合部扁平上皮癌については必須ではないが、後向き解析のため腫瘍組織検体の提出が必要であった）。*PIK3CA* 変異の存在を証明する報告がない患者については、分子学的スクリーニング用の腫瘍組織検体を治験依頼者が指定した中央検査機関に提出した。

注：*PIK3CA* のホットスポット変異とは、*PIK3CA* のエクソン 9（ヘリカルドメイン）又はエクソン 20（キナーゼドメイン）に位置する変異を指す。主なホットスポット変異には、エクソン 9 の E542K、E545A、E545D、E545G、E545K、Q546E、Q546R、並びにエクソン 20 の H1047L、H1047R、H1047Y が含まれる。

臨床スクリーニングのための主な選択及び除外基準：

1. 臨床スクリーニング用 ICF に署名していること。
2. 18 歳以上の男性又は女性。
3. 局所進行又は転移性の乳癌、卵巣癌（卵管癌及び原発性腹膜癌を含むが、OCCC は除く）、子宮内膜癌、子宮頸癌、頭頸部扁平上皮癌、食道及び胃食道接合部扁平上皮癌、OCCC（卵管及び原発性腹膜明細胞癌を含む）の患者で、標準治療が無効であったか、標準治療に不耐容であった、又は標準治療がない者（化学療法又は他の標準治療を拒否した患者を含む）。

コホート 5：

- 組織学的又は細胞学的に再発もしくは持続性 OCCC、卵管明細胞癌、又は原発性腹膜明細胞癌と診断された患者。

・ 診断に疑いがある場合は、免疫組織化学的検査により腫瘍内のウィルムス腫瘍 1（WT-1）抗原及びエストロゲン受容体（ER）抗原の発現陰性を確認する必要がある。

4. ECOG PS が 0 又は 1。
5. 予測平均余命が 12 週間以上。
6. RECIST ver 1.1 に基づき、1 つ以上の測定可能病変を有することとした（コホート 5 については、測定可能病変がなくても Gynecologic Cancer InterGroup［GCIG］基準に基づき登録可能）。
7. 十分な臓器機能又は造血系機能を有する。
8. PI3K 阻害薬による前治療が無効であった患者は除外した。

被験薬、用量、投与方法

本剤は 10 mg 及び 20 mg（リソバリシブメシル酸塩として算出）の錠剤として提供された。本剤は第 Ia 相で決定された RP2D で朝食 2 時間後に経口投与された。治験薬服用後は 2 時間以上の絶食が求められた（すなわち、投与前後 2 時間は絶食）。

用量 40 mg QD が本剤の RP2D として第 Ia 相で暫定的に確立され、これを第 Ib 相でさらに評価した。

投与期間

各投与サイクルは 28 日間とした。すべての患者に対し、疾患進行、許容できない毒性、死亡、治験責任医師の判断による試験中止、又は患者による同意撤回のいずれかに該当するまで、投与を継続する計画であった。

評価基準（第 Ib 相）

有効性

RECIST ver 1.1 に基づいて腫瘍評価を実施するため、CT 又は MRI をスクリーニング及び投与期間中（6 週間±7 日ごと）に実施した。CR 又は PR が認められた場合、6 週間（±7 日）後に確定することとした。

ベースライン時に測定可能病変のない卵巣癌（OCCC を含む）患者については、血清中のがん抗原 125（CA-125）レベルを測定し、GCIG 基準に従って有効性を評価した。

PK

リソバリシブ及びその代謝物（I27）の血漿中濃度測定用の血液検体を治験実施計画書で規定された時点で採取し、バリデーション済みの高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて評価した。

安全性

安全性は、（1）すべての AE のモニタリング及び記録（発現割合、種類、及び重症度を含む）、（2）血液学的検査、血液生化学検査、凝固機能検査、及び尿検査の定期的モニタリング、（3）身体的診察、バイタルサイン、身長、体重、ECG、心臓画像検査（心エコー又はマルチゲート収集法［MUGA］）、ECOG PS の定期的測定により評価した。AE の評価は NCI-CTCAE ver 4.03 に従った。

薬力学

リン酸化 AKT（pAKT/総 AKT）値測定用の血液検体を治験実施計画書に規定された時点で採取した。血液検体から血小板を分離し、TRAP-6 で刺激後、タンパク質溶解を行った。タンパク質溶解物中の pAKT/AKT 比を Meso Scale Discovery（MSD）法で測定した。

<u>バイオマーカー</u>

治験薬の初回投与前に全血検体を採取し、指定の中央検査機関において血中循環腫瘍 DNA（ctDNA）検体中のバイオマーカー（*PIK3CA*、*PTEN*、*KRAS*、*BRAF*、*AKT*、*ARIDA1*、*TP53* 等）の変異の有無を後向きに評価した。

<u>糖代謝バイオマーカー</u>

PK 検体の採取時点に合わせて血液検体を採取し、本剤の PI3K シグナル伝達経路に及ぼす作用及び糖代謝に対する潜在的影響を評価するため、血糖値及び C-ペプチド濃度（測定可能な場合）を測定した。

統計手法（第 Ib 相）

<u>評価項目</u>

主要評価項目：

- RECIST ver 1.1 に基づいて評価した ORR とした。

副次評価項目：

- PFS、DoR、DCR、CBR、OS。
- TEAE の種類及び発現割合、並びに NCI-CTCAE ver 4.03 に従ったグレード評価。臨床検査値、ECG、心臓画像検査（心エコー又はマルチゲートスキャン［MUGA］）、身体的診察所見（バイタルサイン、体重、ECOG PS を含む）等。
- 本剤とその代謝物（I27）の PK パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-24h}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}）、T_{max}、$t_{1/2}$、V_z/F、CL/F、C_{trough} 等）。
- 治療前後の空腹時血糖値の変化量。

探索的評価項目：

- 初回投与前 ctDNA 検体におけるバイオマーカー（*PIK3CA*、*PTEN*、*KRAS*、*BRAF*、*AKT*、*ARIDA1*、*TP53* 等）の変異
- 末梢血血小板中のリン酸化 AKT 及び総 AKT 濃度のベースラインから投与後までの薬力学的変化

<u>症例数設定の根拠</u>

第 Ib 相には 202～298 例を組み入れることとした。コホート 5-1（*PIK3CA* ホットスポット変異 OCCC）では約 30 例、コホート 5-2（*PIK3CA* 非ホットスポット変異 OCCC）では Simon の 2 段階デザインに基づき 14 例又は 34 例のいずれかに設定することとした。

<u>解析対象集団</u>

- **最大解析対象集団（FAS）：**本剤を少なくとも 1 回投与されたすべての患者。FAS はベースラインデータの解析で用いた。
- **有効性解析対象集団（EAS）：**本剤を 1 回以上投与され、ベースライン時の腫瘍評価及び本剤投与後の腫瘍評価データを 1 つ以上有するすべての患者。EAS は有効性の解析で使用

し、定義は標的集団ごとに調整可能であった。例えば、ベースライン時で測定可能病変を1つ以上有することが求められるなど。

- **安全性解析対象集団（SAS）：**本剤を少なくとも1回投与されたすべての患者。
- **PK解析対象集団（PKS）：**本剤を1回以上投与され、評価可能なPKデータが1つ以上得られているすべての患者。PK評価の結果に重大な影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がある患者は、PKSから除外することとした。
- **薬力学解析対象集団（PDS）：**本剤を1回以上投与され、評価可能な薬力学データが得られている（薬力学データの解析に影響を及ぼす重大な治験実施計画書違反がない）すべての患者。

<u>有効性解析</u>

有効性解析はEASに基づいて実施した。

ORRは、RECIST ver 1.1に従って評価したBORがCR又はPRであり、その後の42（±7）日以内の腫瘍評価でCR及びPRが確認された患者の割合と定義した。ORRは記述的に解析し、Clopper-Pearsonの95%信頼区間（CI）を算出した。

DCR（CR、PR又はSDが5週間以上持続した場合）及びCBR（CR、PR又はSDが23週間以上持続した場合）は記述的に解析し、95%CIをClopper-Pearson法により算出した。

DoR、PFS及びOSはKaplan-Meier法を用いて解析し、中央値（月）及び95%CIを報告した。それぞれKaplan-Meier生存曲線を作成した。

<u>薬物動態解析</u>

リソバリシブ及びI27の濃度データを用いて母集団PK解析を実施した。

<u>安全性解析</u>

安全性データは記述統計量を用いて要約した。AEはMedDRA ver 26.0以降に従ってコード化した。AEの重症度はNCI-CTCAE ver 4.03に従い判定した。TEAEは治験薬の投与開始から最終投与後28日までに発現もしくは悪化したAE、又は試験終了時までに発現したSAEと定義した。TEAE、グレード3以上のTEAE、SAE、並びに休薬、減量及び投与中止に至ったTEAEが発現した患者の数及び割合を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別、治験薬との因果関係別、並びにグレード別に要約した。類似の臨床徴候／症状を表すPTは、事前に定めた規則に従ってグループ化した。臨床検査値、バイタルサイン、ECG、ECOG PS、並びにそれらのベースライン時からの変化量について、記述統計量を用いて要約した。血糖値はNCI-CTCAE ver 4.03に従って数値のみに基づいてグレード判定を行い、投与期間中の最高グレードについて、ベースライン時のグレードに従って記述統計量を示した。

<u>薬力学及びバイオマーカー解析</u>

第Ib相では、探索的評価項目として、末梢血血小板におけるリン酸化AKTレベルの薬力学的変化、及びctDNA検体におけるバイオマーカーの変異状態が設定された。OCCC患者から末梢血血小板検体は採取されなかったため、本項においてPD解析は実施しなかった。ctDNA検査結果の解析は、必要に応じて実施する予定である。

2.7.6.3.2 患者の内訳

コホート 5 の患者の内訳を表 2.7.6.3-1 に示す。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で、42 例をコホート 5 に組み入れ、41 例が 1 回以上本剤の投与を受けていた。41 例中 1 例（2.4%）が投与を継続中であり、40 例が投与を中止した。投与中止の主な理由は疾患進行（53.7%、22 例）及び AE（19.5%、8 例）であった。

38 例が治験を中止し、59.5%（25 例）の患者が死亡のため治験を中止した。

表 2.7.6.3-1. 患者の内訳 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5

	Total (N=42) n (%)
Enrolled	42 (100)
Untreated	1 (2.4)
Treated	41 (97.6)
Treatment Ongoing	1 (2.4)
Treatment Discontinued	40 (97.6)
Reasons for Treatment Discontinued	
Tumor Evaluation Progressive Disease	22 (53.7)
Adverse Event	8 (19.5)
The Subject / Guardian Decided to Withdraw	6 (14.6)
Investigator Decision	2 (4.9)
The Duration of Treatment Interruption Exceed the Windows That Protocol Defined	2 (4.9)
Study Ongoing	4 (9.5)
Study Discontinued	38 (90.5)
Reasons for Study Discontinued	
Death	25 (59.5)
Lost to Follow-Up	8 (19.0)
The Subject / Guardian Decided to Withdraw	3 (7.1)
Study End-Point Reached	2 (4.8)

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib cohort 5 TFLs Table 14.1.2
All percentages are calculated based on the number of enrolled, subjects except for treatment ongoing, treatment discontinued and reasons for treatment discontinuation which are calculated based on the number of treated subjects.

41 例のうち、*PIK3CA* にホットスポット変異を有する 35 例（85.4%）はコホート 5-1 に組み入れられ、非ホットスポット変異を有する 6 例（14.6%）はコホート 5-2 に組み入れられた。

2.7.6.3.3 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

2.7.6.3.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.3-2 に要約する。

41 例はすべて中国のアジア人女性で、年齢の中央値は 49.0 歳（範囲：30～64 歳）であった。75.6%（31 例）の患者のベースライン時の ECOG PS は 1 であった。

表 2.7.6.3-2. 人口統計学的特性及びベースライン特性 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（FAS）

	Hotspot Mutation (N=35)	Non-Hotspot Mutation (N=6)	Total (N=41)
Gender, n (%)			
Female	35 (100)	6 (100)	41 (100)
Race, n (%)			
Asian	35 (100)	6 (100)	41 (100)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	35 (100)	6 (100)	41 (100)
Age (years)			
n	35	6	41
Mean (SD)	49.3 (7.19)	45.3 (7.89)	48.7 (7.33)
Median	49.0	48.5	49.0
Q1, Q3	45.0, 53.0	44.0, 50.0	45.0, 52.0
Min, Max	32, 64	30, 51	30, 64
Age group (years), n (%)			
< 65	35 (100)	6 (100)	41 (100)
Height at Baseline (cm) (1)			
n	35	6	41
Mean (SD)	157.7 (4.41)	159.3 (4.59)	158.0 (4.42)
Median	158.0	157.5	158.0
Q1, Q3	155.0, 162.0	157.0, 165.0	155.0, 162.0
Min, Max	148, 168	154, 165	148, 168
Weight at Baseline (kg) (1)			
n	35	6	41
Mean (SD)	54.00 (9.824)	60.68 (16.220)	54.98 (10.984)
Median	53.00	54.80	53.60
Q1, Q3	47.40, 58.50	51.50, 60.00	48.70, 58.50
Min, Max	36.0, 87.3	50.0, 93.0	36.0, 93.0
BMI (kg/m^2) (2)			
n	35	6	41
Mean (SD)	21.64 (3.438)	23.77 (5.366)	21.95 (3.771)
Median	22.10	21.90	22.10
Q1, Q3	19.20, 23.40	20.60, 24.30	19.70, 23.40
Min, Max	14.8, 33.3	19.7, 34.2	14.8, 34.2
Smoking Status at Baseline, n (%)			
Never	35 (100)	6 (100)	41 (100)
Alcohol Using Status at Baseline, n (%)			
Former	1 (2.9)	0	1 (2.4)
Never	34 (97.1)	6 (100)	40 (97.6)
Congestive Heart-failure ≥ Grade 3 according to NYHA within the past 6 months, n (%)			
No	28 (80.0)	6 (100)	34 (82.9)
Not Applicable	7 (20.0)	0	7 (17.1)
Hepatitis B Virus Surface Antigen at Baseline, n (%)			
Negative	32 (91.4)	5 (83.3)	37 (90.2)
Positive	3 (8.6)	1 (16.7)	4 (9.8)
Hepatitis C Virus Antibody at Baseline, n (%)			
Negative	34 (97.1)	6 (100)	40 (97.6)
Positive	1 (2.9)	0	1 (2.4)
HIV Antibody at Baseline, n (%)			
Negative	35 (100)	6 (100)	41 (100)
Screening ECOG Performance Status, n (%)			
0	8 (22.9)	1 (16.7)	9 (22.0)
1	26 (74.3)	5 (83.3)	31 (75.6)
2	1 (2.9)	0	1 (2.4)

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib cohort 5 TFLs Table 14.1.5.1

Note: BMI = body mass index; NYHA = New York Heart Association; 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) = weight at baseline (kg) / (height at baseline (cm) / 100).

2.7.6.3.3.2 病歴及び疾患特性

疾患特性の要約を表 2.7.6.3-3 に示す。

本コホートに組み入れた 41 例は、すべて組織学的に OCCC と診断された。組み入れ時点で 31 例（75.6%）には残存再発腫瘍が認められ、36 例（87.8%）には 1 ヵ所以上の転移部位が存在し、21 例（51.2%）には 3 ヵ所以上の転移部位が認められた。

表 2.7.6.3-3. 腫瘍のベースライン特性 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（FAS）

	Hotspot Mutation (N=35)	Non-Hotspot Mutation (N=6)	Total (N=41)
Tumor Diagnosis, n (%)			
OVARIAN CANCER	35 (100)	6 (100)	41 (100)
Histological Type, n (%)			
Clear Cell Carcinoma	35 (100)	6 (100)	41 (100)
Initial Stage by TNM, n (%)			
I	12 (34.3)	1 (16.7)	13 (31.7)
II	1 (2.9)	1 (16.7)	2 (4.9)
III	14 (40.0)	2 (33.3)	16 (39.0)
IV	5 (14.3)	2 (33.3)	7 (17.1)
Unknown	3 (8.6)	0	3 (7.3)
Current Stage by TNM, n (%)			
III	2 (5.7)	0	2 (4.9)
IV	15 (42.9)	4 (66.7)	19 (46.3)
Unknown	18 (51.4)	2 (33.3)	20 (48.8)
Time Since Initial Diagnosis to Initial Dose Administered (Months) (1)			
n	35	6	41
Mean (SD)	25.61 (27.386)	19.53 (19.017)	24.72 (26.219)
Median	19.40	14.60	18.10
Q1, Q3	9.10, 28.80	6.40, 19.20	9.10, 28.80
Min, Max	3.0, 147.5	5.8, 56.6	3.0, 147.5
Number of Metastases at Baseline, n (%)			
0	5 (14.3)	0	5 (12.2)
1	5 (14.3)	0	5 (12.2)
2	7 (20.0)	2 (33.3)	9 (22.0)
3	5 (14.3)	1 (16.7)	6 (14.6)
>3	12 (34.3)	3 (50.0)	15 (36.6)
Status of Primary Tumor at Study Entry, n (%)			
Resected, No residual or Recurrent Tumor	7 (20.0)	2 (33.3)	9 (22.0)
Resected, Presence of Residual of Recurrent Tumor	28 (80.0)	3 (50.0)	31 (75.6)
Unknown	0	1 (16.7)	1 (2.4)

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib cohort 5 TFLs Table 14.1.6.1
Note: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category;
Percentage (%) = n/N * 100.
(1) Time Since Diagnosis (months) = (date of first dose of study drug – date of histologic/pathologic confirmation + 1)/30.4375

2.7.6.3.3.3 抗腫瘍療法歴

患者が以前に受けた抗腫瘍療法の要約を表 2.7.6.3-4 に示す。

40 例（97.6%）は 1 ライン以上の抗腫瘍療法歴があり、32 例（78.0%）は 2 ライン以上の抗腫瘍療法歴があった。主な抗腫瘍療法は化学療法（97.6%、40 例）であり、次いでベバシズマブ（63.4%、26 例）及び PARP 阻害薬（17.1%、7 例）を含む分子標的療法（78.0%、32 例）が多かった。

表 2.7.6.3-4. 抗腫瘍療法歴 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（FAS）

	Total (N=41) n (%)
Subjects received any prior diagnostic or therapeutic procedures	
Yes	41 (100)
Purpose of procedure	
Diagnostic and therapeutic	41 (100)
Subjects received any radiotherapy for tumor	
Yes	7 (17.1)
No	34 (82.9)
Subjects received any prior systemic anti-tumor therapy	
Yes	41 (100)
Number of prior lines of therapy	
Adjuvant	1 (2.4)
1L	8 (19.5)
2L	13 (31.7)
3L	14 (34.1)
>= 4L	5 (12.2)
Treatment Type	
Chemotherapy	40 (97.6)
Immunotherapy	6 (14.6)
Targeted therapy	32 (78.0)
Bevacizumab	26 (63.4)
PARP inhibitor	7 (17.1)
Biotherapy	1 (2.4)
Other	6 (14.6)

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib cohort 5 TFLs Table 14.1.12
Note: N=number of subjects in the analysis population, n=number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.

2.7.6.3.4 曝露状況

SAS を対象に曝露状況を解析した。本剤の曝露状況の要約を表 2.7.6.3-5 に示す。

データカットオフ時点で、本剤の投与期間の中央値は 12.30 週（範囲：0.6～106.0）であり、12 例（29.3%）が 24 週以上であった。相対用量強度の中央値は 69.88%（範囲：25.46～100.00）であった。18 例（43.9%）で相対用量強度は 80%～120%であった。

表 2.7.6.3-5. 曝露状況 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS）

	Total (N=41)
Treatment duration (weeks) (1)	
n	41
Mean (SD)	22.97 (26.488)
Median	12.30
Q1, Q3	5.40, 24.30
Min, Max	0.6, 106.0
Category of treatment duration (weeks)	
< 8	13 (31.7)

	Total (N=41)
>= 8 and < 16	10 (24.4)
>= 16 and < 24	6 (14.6)
>= 24 and < 48	6 (14.6)
>= 48	6 (14.6)
Cumulative actual treatment dose (mg) (2)	
n	41
Mean (SD)	4349.8 (4562.05)
Median	3090.0
Q1, Q3	1040.0, 6350.0
Min, Max	160, 19250
Actual dose intensity (mg/day) (3)	
n	41
Mean (SD)	29.31 (8.540)
Median	28.00
Q1, Q3	24.60, 37.10
Min, Max	10.2, 40.0
Relative dose intensity (%) (4)	
n	41
Mean (SD)	73.265 (21.3700)
Median	69.880
Q1, Q3	61.420, 92.860
Min, Max	25.46, 100.00
Category of relative dose intensity, n (%)	
< 80%	23 (56.1)
80% to 120%	18 (43.9)

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib cohort 5 TFLs Table 14.3.5.1
SD = standard deviation; Min = minimum value; Max = maximum value.
Percentage (%) = n/N * 100.
(1) Treatment duration (weeks) = (date of last dose of study drug – date of first dose of study drug + 1) / 7.
(2) Cumulative actual treatment dose = total amount of actual exposure doses (mg) during the treatment period.
(3) Actual dose intensity (mg/day) = Cumulative actual treatment dose/ (date of last dose of study drug – date of first dose of study drug + 1).
(4) Relative dose intensity (%) = cumulative actual dose/ total planned dose *100%.
Total planned dose (mg) = dose of the subject's dose group (mg) × treatment duration in days.
Subjects' dose groups were recorded on the CRF page.
Treatment duration (days) = date of last dose of study drug – date of first dose of study drug + 1. In calculation of treatment duration, the date of last dose is imputed by the cut-off date for subjects still on treatment by cut-off date. The duration is censored in KM analysis.

用量調節

25 例（61.0%）が 1 回以上の減量を必要とした。16 例（39.0%）は 1 回、9 例（22.0%）は 2 回の減量が行われた。41 例が 1 回以上の休薬を必要とした（M5.3.5.1-2 CYH33-101 TFLs 表 14.3.5.2）。

2.7.6.3.5 有効性の結果

2.7.6.3.5.1 有効性の主要評価項目－ORR

治験責任医師の判定による BOR を表 2.7.6.3-6 に示す。

コホート 5-1 の評価可能例 28 例のうち、2 例（7.1%）が CR、7 例（25.0%）が PR、15 例（53.6%）が SD の最良効果をそれぞれ達成し、ORR は 32.1%（95%CI：15.88, 52.35）であった。*PIK3CA* のエクソン 9 ホットスポット変異を有する患者の ORR は 50.0%（95%CI：23.04,

76.96）、エクソン 20 ホットスポット変異を有する患者の ORR は 14.3%（95%CI：1.78, 42.81）であった。

PIK3CA に非ホットスポット変異を有するコホート 5-2 の患者に奏効は認められなかった。

表 2.7.6.3-6. 治験責任医師の評価に基づく ORR - 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 (%)**	**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)

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib cohort 5 TFLs Table 14.2.1.4.1
The tumor assessment is based on RECIST 1.1 criteria.
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.
[a]: ORR is defined as the proportion of patients with a confirmed complete response (CR) or partial response (PR) as evaluated according to RECIST v1.1.
[b]: CI is calculated using exact Clopper-Pearson method.
[c]: DCR is defined as the proportion of patients with confirmed CR, PR and SD lasting for ≥ 5 weeks.
[d]: CBR is defined as the proportion of patients with confirmed CR, PR and SD lasting for ≥ 23 weeks.

<u>サブグループ解析</u>

年齢（65 歳未満、65 歳以上）、標的病変サイズ（60 mm 以下、60 mm 超）、及び抗腫瘍療法歴（3 ライン以下、3 ライン超）を含むベースライン時の特性が ORR に及ぼす影響を検討するため、サブグループ解析を実施した。結果を M5.3.5.1-2 CYH33-101 TFLs 表 14.2.1.5.1、表 14.2.1.5.3、表 14.2.1.5.4、表 14.2.1.5.5、及び表 14.2.1.5.6 に要約した。

有効性はすべてのサブグループで一貫して認められた。ベースライン時の標的病変サイズが 60 mm 以下及び 60 mm 超の患者はそれぞれ 16 例及び 12 例で、ORR はそれぞれ 37.5%（95%CI：15.20, 64.57）及び 25.0%（95%CI：5.49, 57.19）であった。ベースライン時の前治療数は、3 ライン以下が 24 例、3 ライン超が 4 例であり、ORR はそれぞれ 25.0%（95%CI：9.77, 46.71）及び 75.0%（95%CI：19.41, 99.37）であった。全患者がベースライン時に 65 歳未満であった。

2.7.6.3.5.2 有効性の副次評価項目

奏効期間

DoR の要約を表 2.7.6.3-7 に示す。

コホート 5-1 の奏効例 9 例のうち、7 例は奏効後に疾患進行又は死亡が認められ、DoR の中央値は 10.12 ヵ月（95%CI：2.004, 19.450）であった。CR の 1 例（患者 [redacted]）は治験薬投与を継続中であり、データカットオフ時点で DoR は 19.98 ヵ月であった。

表 2.7.6.3-7. DoR の解析 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（EAS）

	Exon9 (N=7) n (%)	Exon20 (N=2) n (%)	Total (N=9) n (%)
Subjects with events, n (%)	7 (100)	0	7 (77.8)
PD	5 (71.4)	0	5 (55.6)
Death	2 (28.6)	0	2 (22.2)
Subjects censored, n (%)	0	2 (100)	2 (22.2)
No PD, no Death	0	1 (50.0)	1 (11.1)
Missed two consecutive assessments	0	1 (50.0)	1 (11.1)
Duration of objective tumor response (months) [a]			
Median (95%CI)	10.12 (2.004, 19.450)	NA (NE, NE)	10.12 (2.004, 19.450)
Q1, Q3	2.79, 19.45	NA, NA	2.79, 19.45
Min, Max	2.00, 19.98	1.38+, 1.51+	1.38+, 19.98

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib cohort 5 TFLs Table 14.2.1.2.1
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.
The summary only includes subjects with objective responses.
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.
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.

病勢コントロール率及び臨床的有用率

DCR 及び CBR の結果を表 2.7.6.3-6 に示す。

コホート 5-1 及び 5-2 の DCR は、それぞれ 85.7%（95%CI：67.33, 95.97）及び 75.0%（95%CI：19.41, 99.37）であった。コホート 5-1 のうち、*PIK3CA* のエクソン 9 ホットスポット変異を有する患者及びエクソン 20 ホットスポット変異を有する患者では、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。

コホート 5-1 及び 5-2 の CBR はそれぞれ 42.9%（95%CI：24.46, 62.82）及び 0 であった。コホート 5-1 のうち、*PIK3CA* のエクソン 9 ホットスポット変異を有する患者及びエクソン 20 ホットスポット変異を有する患者では、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。

腫瘍縮小

標的病変サイズのベースラインからの最大変化率を、ウォーターフォールプロットを用いて図 2.7.6.3-1 に示す。

コホート 5-1 の 11 例（39.3%）及びコホート 5-2 の 1 例（25%）の患者では、30%以上の腫瘍サイズ縮小が認められた。

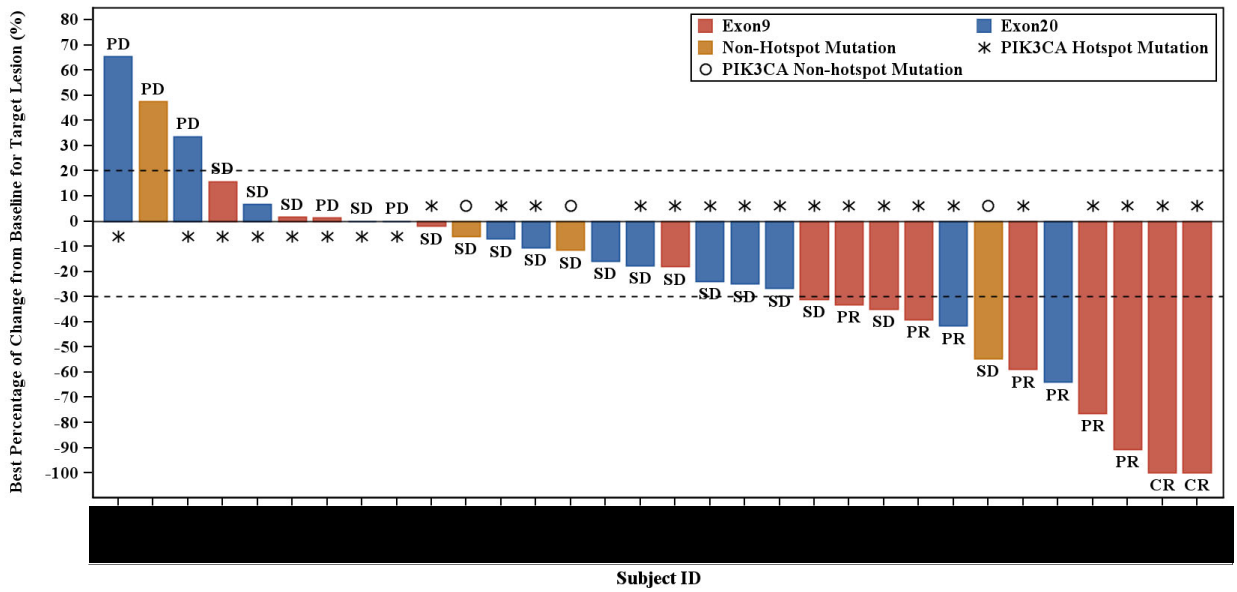


図 2.7.6.3-1. 標的病変の腫瘍径和のベースライン時からの最大変化率 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（EAS）

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib cohort 5 TFLs Figure 14.2.1.4

PFS

PFS の要約を表 2.7.6.3-8 に示す。PFS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.3-2 に示す。

コホート 5-1 の評価可能例 28 例において、PFS の中央値は 4.24 ヵ月（95%CI：4.041, 11.072）であった。*PIK3CA* のエクソン 9 ホットスポット変異を有する患者及びエクソン 20 ホットスポット変異を有する患者における PFS の中央値は、それぞれ 4.24 ヵ月（95%CI：3.515, 19.450）及び 5.52 ヵ月（95%CI：1.708, 11.072）であった。

コホート 5-2 の患者数は 4 例のみであったため、PFS の中央値を正確に推定することはできなかった。

表 2.7.6.3-8. 治験責任医師の評価による PFS の解析 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（EAS）

	Hotspot Mutation			Non-Hotspot Mutation
	Exon9 (N=14) n (%)	Exon20 (N=14) n (%)	Total (N=28) n (%)	(N=4) n (%)
Subjects with events, n (%)	12 (85.7)	10 (71.4)	22 (78.6)	2 (50.0)
PD	10 (71.4)	10 (71.4)	20 (71.4)	2 (50.0)
Death	2 (14.3)	0	2 (7.1)	0
Subjects censored, n (%)	2 (14.3)	4 (28.6)	6 (21.4)	2 (50.0)
Missed two consecutive assessments	1 (7.1)	3 (21.4)	4 (14.3)	1 (25.0)
No PD, no Death	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (7.1)	1 (25.0)
Progression-free survival (months) [a]				

	Hotspot Mutation			Non-Hotspot Mutation
	Exon9 (N=14) n (%)	Exon20 (N=14) n (%)	Total (N=28) n (%)	(N=4) n (%)
Median (95%CI)	4.24 (3.515, 19.450)	5.52 (1.708, 11.072)	4.24 (4.041, 11.072)	2.76 (1.150, NE)
Q1, Q3	4.07, 19.45	2.73, 11.07	3.52, 12.88	1.95, 2.76
Min, Max	1.25, 22.57	1.12, 14.06	1.12, 22.57	1.15, 2.76

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib cohort 5 TFLs Table 14.2.1.1.1
N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.
Progression-Free survival (PFS) is defined as time from the first dose of study treatment to disease progression or death, whichever is earlier.
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.

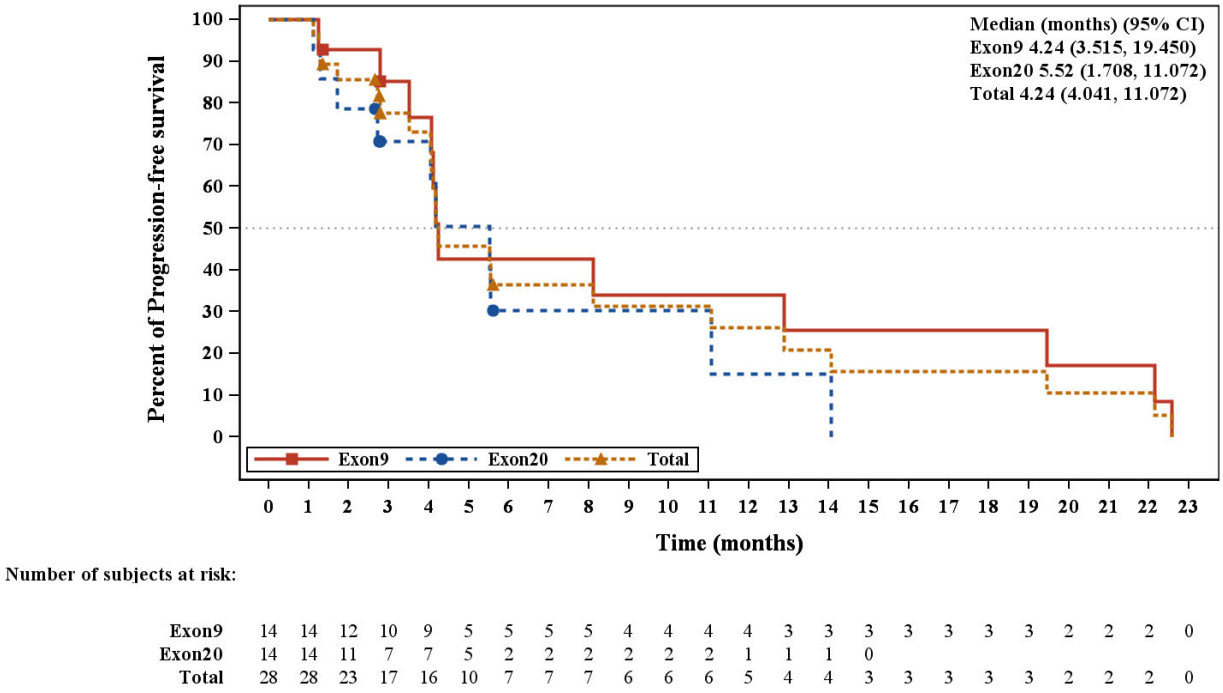


図 2.7.6.3-2. 治験責任医師の評価による PFS の Kaplan-Meier プロット - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（EAS）

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib cohort 5 TFLs Figure 14.2.1.1.1

OS

コホート 5-1 における OS の中央値は 17.20 ヵ月（95%CI：12.879、評価不能）であった。コホート 5-2 の患者数は 4 例のみであったため、OS の中央値を正確に推定することはできなかった（M5.3.5.1-2 CYH33-101 TFLs 表 14.2.1.3.1）。

2.7.6.3.6 安全性の結果

2.7.6.3.6.1 有害事象

2.7.6.3.6.1.1 有害事象の簡潔な要約

TEAE の概要を表 2.7.6.3-9 に示す。

SAS とした 41 例ですべての患者に 1 件以上の TEAE が認められ、38 例（92.7%）にグレード 3 以上の TEAE が発現した。22 例（53.7%）に SAE が 1 件以上発現し、9 例（22.0%）に投与中止に至った TEAE が発現した。死亡に至った TEAE は 2 例に認められた。休薬及び減量に至った TEAE は、それぞれ 35 例（85.4%）及び 20 例（48.8%）で報告された。

表 2.7.6.3-9. TEAE の概要 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS）

	(N=41) n (%)
Subject with at least one TEAE	41 (100)
Treatment-related TEAEs	41 (100)
Serious TEAEs	22 (53.7)
Treatment-related serious TEAEs	13 (31.7)
Grade >=3 TEAEs	38 (92.7)
Grade 3	33 (80.5)
Grade 4	3 (7.3)
Grade 5	2 (4.9)
Treatment-related Grade >=3 TEAEs	35 (85.4)
Grade 3	34 (82.9)
Grade 4	1 (2.4)
Grade 5	0
TEAEs leading to drug interrupted	35 (85.4)
Treatment-related TEAEs leading to drug interrupted	33 (80.5)
TEAEs leading to dose reduced	20 (48.8)
Treatment-related TEAEs leading to dose reduced	20 (48.8)
TEAEs leading to drug withdrawn	9 (22.0)
Treatment-related TEAEs leading to drug withdrawn	6 (14.6)
TEAEs leading to death	2 (4.9)
Treatment-related TEAEs leading to death	0

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib cohort 5 TFLs Table 14.3.1.1
NCI-CTCAE Version 4.03.
N=number of subjects in the analysis population, n=number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.
For the summarization of number of subjects (n), a subject is counted only once even if he/she reported one or more events.
A subject with multiple grades is only counted under the maximum grade.

2.7.6.3.6.1.2 有害事象の表示

発現割合が 10%以上であった PT 別の TEAE の要約を表 2.7.6.3-10 に示す。

SAS とした 41 例すべての患者に 1 件以上の TEAE が発現した。発現割合 30%以上の患者の SOC 別の TEAE は代謝および栄養障害（100%、41 例）、胃腸障害（90.2%、37 例）、一般・全身障害および投与部位の状態（87.8%、36 例）、臨床検査（65.9%、27 例）、血液およびリンパ系障害（63.4%、26 例）、腎および尿路障害（56.1%、23 例）、皮膚および皮下組織障害

（53.7%、22 例）、感染症および寄生虫症（43.9%、18 例）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（41.5%、17 例）、神経系障害（34.1%、14 例）であった。

発現割合 30%以上の PT 別の TEAE は、高血糖（100%、41 例）、口内炎（61.0%、25 例）、疲労（48.8%、20 例）、発疹（48.8%、20 例）、嘔吐（48.8%、20 例）、低カリウム血症（46.3%、19 例）、末梢性浮腫（43.9%、18 例）、体重減少（43.9%、18 例）、貧血（41.5%、17 例）、下痢（39.0%、16 例）、悪心（39.0%、16 例）、低アルブミン血症（36.6%、15 例）、蛋白尿（36.6%、15 例）、食欲減退（34.1%、14 例）、腹痛（31.7%、13 例）であった。

表 2.7.6.3-10. 発現割合 10%以上の PT 別の TEAE - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS）

MedDRA Preferred Term	Total (N=41) n (%)
Subjects with at least one event	41 (100)
高血糖	41 (100)
口内炎	25 (61.0)
嘔吐	20 (48.8)
疲労	20 (48.8)
発疹	20 (48.8)
低カリウム血症	19 (46.3)
体重減少	18 (43.9)
末梢性浮腫	18 (43.9)
貧血	17 (41.5)
下痢	16 (39.0)
悪心	16 (39.0)
低アルブミン血症	15 (36.6)
蛋白尿	15 (36.6)
食欲減退	14 (34.1)
腹痛	13 (31.7)
血小板減少症	12 (29.3)
発熱	10 (24.4)
高コレステロール血症	8 (19.5)
高血圧	8 (19.5)
リンパ球減少症	7 (17.1)
低ナトリウム血症	7 (17.1)
高クレアチニン血症	7 (17.1)
高トリグリセリド血症	7 (17.1)
便秘	6 (14.6)
咳嗽	6 (14.6)
好中球減少症	6 (14.6)
尿路感染	6 (14.6)
頭痛	6 (14.6)
浮動性めまい	5 (12.2)
肺炎	5 (12.2)
胸水	5 (12.2)
腹部膨満	5 (12.2)
血中ビリルビン増加	5 (12.2)
血小板数増加	5 (12.2)
顔面浮腫	5 (12.2)

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib cohort 5 TFLs Table 14.3.1.16.a
MedDRA version 27.0.
N=number of subjects in the analysis population, n=number of subjects in the specified category.

Percentage (%) = n/N * 100.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same condition in an individual are counted only once.

2.7.6.3.6.1.3 有害事象の解析

重症度

SAS 41 例中 2 例以上に発現したグレード 3 以上の TEAE の PT 別要約を表 2.7.6.3-11 に示す。

グレード 3 以上の TEAE は患者の 92.7%（38 例）に発現し、そのほとんどはグレード 3 であり、グレード 3 及び 4 の TEAE は、それぞれ 80.5%（33 例）及び 7.3%（3 例）であった。致死的な TEAE（グレード 5）は 2 件報告された。詳細は M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib コホート 5 CSR 12.3.3.1 項を参照のこと。

患者の 5%以上に発現したグレード 3 以上の TEAE（PT 別）は高血糖（58.5%、24 例）、発疹（24.4%、10 例）、体重減少（14.6%、6 例）、末梢性浮腫（9.8%、4 例）、血小板減少症（9.8%、4 例）、貧血、頭痛、低カリウム血症、胸水、口内炎（各 3 例、7.3%）であった。

表 2.7.6.3-11. 2 例以上に発現したグレード 3 以上の PT 別の TEAE - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS）

MedDRA Preferred Term	Total (N=41) n (%)
Subjects with at least one event	38 (92.7)
高血糖	24 (58.5)
発疹	10 (24.4)
体重減少	6 (14.6)
末梢性浮腫	4 (9.8)
血小板減少症	4 (9.8)
低カリウム血症	3 (7.3)
口内炎	3 (7.3)
胸水	3 (7.3)
貧血	3 (7.3)
頭痛	3 (7.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (4.9)
下痢	2 (4.9)
疲労	2 (4.9)
皮膚乾燥	2 (4.9)
腹腔内液貯留	2 (4.9)

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib cohort 5 TFLs Table 14.3.1.6.a
MedDRA version 27.0.
NCI-CTCAE Version 4.03.
N=number of subjects in the analysis population, n=number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same condition in an individual are counted only once.

TEAE の SOC、PT 及び最高 CTCAE グレード別の要約を付録表 2.7.6.8-5 に示した。

TRAE

発現割合 10%以上の PT 別の TRAE を表 2.7.6.3-12 に要約する。

SAS 41 例中全例に 1 件以上の TRAE が発現した。発現割合 30%以上の PT 別 TRAE は高血糖（100%、41 例）、口内炎（61.0%、25 例）、発疹（48.8%、20 例）、嘔吐（46.3%、19 例）、疲労（43.9%、18 例）、悪心（39.0%、16 例）、末梢性浮腫（39.0%、16 例）、低カリウム血症（34.1%、14 例）、体重減少（34.1%、14 例）、食欲減退（31.7%、13 例）であった。

表 2.7.6.3-12. 発現割合 10%以上の PT 別 TRAE - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS）

MedDRA Preferred Term	Total (N=41) n (%)
Subjects with at least one event	41 (100)
高血糖	41 (100)
口内炎	25 (61.0)
発疹	20 (48.8)
嘔吐	19 (46.3)
疲労	18 (43.9)
悪心	16 (39.0)
末梢性浮腫	16 (39.0)
低カリウム血症	14 (34.1)
体重減少	14 (34.1)
食欲減退	13 (31.7)
蛋白尿	12 (29.3)
血小板減少症	11 (26.8)
下痢	10 (24.4)
腹痛	8 (19.5)
低アルブミン血症	7 (17.1)
貧血	7 (17.1)
リンパ球減少症	6 (14.6)
低ナトリウム血症	5 (12.2)
好中球減少症	5 (12.2)
浮動性めまい	5 (12.2)
顔面浮腫	5 (12.2)
高クレアチニン血症	5 (12.2)
高血圧	5 (12.2)

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib cohort 5 TFLs Table 14.3.1.17.a
MedDRA version 27.0.
N=number of subjects in the analysis population, n=number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same condition in an individual are counted only once.

グレード 3 以上の TRAE

グレード 3 以上の PT 別の TRAE の要約を表 2.7.6.3-13 に示す。

SAS 41 例中、グレード 3 以上の TRAE は 85.4%（35 例）の患者で報告され、このうち 34 例（82.9%）でグレード 3 の事象、1 例でグレード 4 の事象が報告されたが、グレード 5 の TRAE は報告されなかった。患者の 5%以上で報告されたグレード 3 以上の TRAE は高血糖（58.5%、24 例）、発疹（24.4%、 10 例）、末梢性浮腫（9.8%、4 例）、体重減少（9.8%、41 例中 4

例）、口内炎（7.3%、3 例）及び血小板減少症（7.3%、3 例）であった。その他のグレード 3 以上の TRAE は 1 例又は 2 例のみで報告された。

表 2.7.6.3-13.グレード 3 以上の PT 別の TEAE - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS）

MedDRA Preferred Term	Total (N=41) n (%)
Subjects with at least one event	35 (85.4)
高血糖	24 (58.5)
発疹	10 (24.4)
体重減少	4 (9.8)
末梢性浮腫	4 (9.8)
口内炎	3 (7.3)
血小板減少症	3 (7.3)
下痢	2 (4.9)
疲労	2 (4.9)
皮膚乾燥	2 (4.9)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)
上部消化管出血	1 (2.4)
低カリウム血症	1 (2.4)
吻合部潰瘍	1 (2.4)
嘔吐	1 (2.4)
多形紅斑	1 (2.4)
尿道炎	1 (2.4)
心電図ＱＴ延長	1 (2.4)
感覚鈍麻	1 (2.4)
肝機能異常	1 (2.4)
脳出血	1 (2.4)
腹痛	1 (2.4)
貧血	1 (2.4)
間質性肺疾患	1 (2.4)
頭痛	1 (2.4)
食欲減退	1 (2.4)
高クレアチニン血症	1 (2.4)
高トリグリセリド血症	1 (2.4)

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib cohort 5 TFLs Table 14.3.1.7.a
MedDRA version 27.0.
NCI-CTCAE Version 4.03.
N=number of subjects in the analysis population, n=number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same condition in an individual are counted only once.

SOC、PT 及び CTCAE 最高グレード別の TRAE の詳細な要約を付録表 2.7.6.8-6 に示した。

2.7.6.3.6.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.3.6.2.1 死亡

死因別の死亡を表 2.7.6.3-14 に要約する。死亡に至った TEAE のグループ化された SOC 及び PT 別の要約を M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib コホート 5 TFLs 表 14.3.1.8 に示した。

SAS 41 例においてデータカットオフ時点で死亡は 24 例（58.5%）であった。主な死因は疾患進行（26.8%、11 例）、不明（12.2%、5 例）であった。

最終投与後 28 日以内に 3 例が死亡した。そのうち 2 例が AE による死亡であり、死因は胃腸出血及び原因不明であった。いずれも治験責任医師及び治験依頼者により治験薬と関連なしと判断された。残りの 1 例の死亡は疾患進行によるものであった。

患者 [redacted] は進行 OCCC の 4[redacted] 歳女性であった。Day 1 から呼吸困難を発現し、Day 10 までにグレード 4 に悪化した。治験薬の投与を中止、治験責任医師は治験薬との因果関係はないと判定した。Day 11 に、患者は疾患進行により死亡した。

患者 [redacted] は再発 OCCC の 5[redacted] 歳女性であった。ベースライン時の CT で下行結腸に腫瘤が認められ、左内腸骨血管を覆っていた。治験薬の初回投与から 38 日後に重度の血便を生じた。下部消化管大量出血は腫瘍の血管浸潤が原因と考えられた。患者は死亡し、死因は出血性ショックであった。得られた情報から、胃腸出血は血管及び腸への腫瘍浸潤と関連する可能性が示唆された。

患者 [redacted] は進行 OCCC の 5[redacted] 歳女性であった。治験薬の初回投与から 3 ヵ月以上経過した後に患者は自宅で突然死亡した。死亡の 6 日前に治験薬を中止し、持続インスリン投与を受けていた。腫瘍末期であり、自発運動の少ない長期の寝たきり状態であり、両下肢の深部静脈血栓症のリスクが高く、肺塞栓症による死亡の可能性が否定できなかった。長期の腹水ドレナージにより電解質代謝障害をきたしやすい状態であった。重度の電解質障害は心臓、脳、その他の重要な臓器の機能障害につながることがある。血糖コントロール不良であり、死亡前 5 日間は食事ができなかった。糖尿病性ケトアシドーシス又は非ケトン性高血糖性高浸透圧性昏睡の可能性が否定できなかったが、典型的な症状はなく、関連する検査のための来院はなかった。剖検が実施されなかったため、正確な死因は不明である。この原因不明の死亡は、既存の腫瘍及びその合併症に関連する可能性が考えられる。

3 例の詳細については、M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib コホート 5 CSR 14.3.3 項を参照のこと。

表 2.7.6.3-14. 死因別の死亡 - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS）

	Total (N=41) n (%)
Subjects with death	24 (58.5)
Primary reason of death	
疾患進行	11 (26.8)
原因不明	5 (12.2)
有害事象	2 (4.9)
Other: 脳梗塞	1 (2.4)
Other: 卵巣の悪性新生物, 呼吸不全	1 (2.4)
Other: 肺炎及び疾患進行	1 (2.4)
Other: 呼吸不全・循環不全	1 (2.4)
Other: 呼吸不全, 詳細不明	1 (2.4)
Other: 敗血症, 敗血症性ショック	1 (2.4)
Deaths within 28 days of last dose	

	Total (N=41) n (%)
有害事象	2 (4.9)
疾患進行	1 (2.4)

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib cohort 5 TFLs Table 14.3.3.1
N=number of subjects in the analysis population, n=number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.

全死亡例の一覧を付録表 2.7.6.8-16 に示す。

2.7.6.3.6.2.2 その他の重篤な有害事象

すべての SAE の要約を表 2.7.6.3-15 に、また PT 別の治験薬に関連した SAE を M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib コホート 5 TFLs 表 14.3.1.5.a にそれぞれ示す。

SAS 41 例において SAE は 22 例（53.7%）で報告され、ほとんどの SAE は 1 例又は 2 例で報告された。2 例以上で報告された SAE は、胸水（7.3%、3 例）、肺炎（7.3%、3 例）、頭痛（4.9%、2 例）、高血糖（4.9%、2 例）、間質性肺疾患（ILD）（4.9%、2 例）、腹腔内液貯留（4.9%、2 例）であった。治験薬に関連した SAE が 1 件以上認められた患者は 13 例（31.7%）で、このうち高血糖及び ILD は各 2 例に発現した。その他の治験薬に関連した SAE は 1 例に発現した。

治験薬に関連した SAE が発現した患者の個々の叙述は M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib コホート 5 CSR 14.3.3 項に記載した。

表 2.7.6.3-15. PT 別の SAE - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS）

MedDRA Preferred Term	Total (N=41) n (%)
Subjects with at least one event	22 (53.7)
肺炎	3 (7.3)
胸水	3 (7.3)
腹腔内液貯留	2 (4.9)
間質性肺疾患	2 (4.9)
頭痛	2 (4.9)
高血糖	2 (4.9)
ラクナ梗塞	1 (2.4)
口内炎	1 (2.4)
嘔吐	1 (2.4)
多形紅斑	1 (2.4)
尿管狭窄	1 (2.4)
尿路感染	1 (2.4)
尿道炎	1 (2.4)
尿道痛	1 (2.4)
感染性新生物	1 (2.4)
死亡	1 (2.4)
疲労	1 (2.4)
肝機能異常	1 (2.4)
胃腸出血	1 (2.4)
脳出血	1 (2.4)
腎不全	1 (2.4)

MedDRA Preferred Term	Total (N=41) n (%)
腎水瘤	1 (2.4)
食欲減退	1 (2.4)
高クレアチニン血症	1 (2.4)

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib cohort 5 TFLs Table 14.3.1.4.a
MedDRA version 27.0.
N=number of subjects in the analysis population, n=number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same condition in an individual are counted only once.

SAE 発現例の一覧を付録表 2.7.6.8-17 に示した。

2.7.6.3.6.2.3 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE 及び TRAE の PT 別の要約を M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib コホート 5 TFLs 表 14.3.1.14.a 及び表 14.3.1.15.a に示した。

SAS 41 例中、治験薬の投与中止に至った TEAE は 9 例（22.0%）に認められ、内訳は、死亡、呼吸困難、胃腸出血、高クレアチニン血症、高血糖、ILD、末梢性浮腫、発疹、体重減少が各 1 例であった。投与中止に至った TRAE は 6 例（14.6%）に認められ、高クレアチニン血症、高血糖、ILD、末梢性浮腫、発疹、体重減少が各 1 例であった。

治験薬の減量に至った TEAE

治験薬の減量に至った TEAE 及び TRAE の PT 別の要約を M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib コホート 5 TFLs 表 14.3.1.10.a 及び表 14.3.1.11.a に示す。

SAS 41 例中、治験薬の減量に至った TEAE は 20 例（48.8%）に認められ、いずれも治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。発現割合 5%以上の事象は発疹（12.2%、5 例）、高血糖（7.3%、3 例）、末梢性浮腫（7.3%、3 例）、血小板減少症（7.3%、3 例）であった。

治験薬の休薬に至った TEAE

治験薬の休薬に至った TEAE 及び TRAE の PT 別の要約を M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib コホート 5 TFLs 表 14.3.1.12.a 及び表 14.3.1.13.a に示す。

SAS 41 例中、休薬に至った TEAE は 35 例（85.4%）に発現した。発現割合 5%以上の事象は高血糖（56.1%、23 例）、下痢（14.6%、6 例）、発疹（14.6%、6 例）、嘔吐（14.6%、6 例）、腹痛（9.8%、4 例）、悪心（9.8%、4 例）並びに疲労、頭痛、肺炎、口内炎（各 3 例、7.3%）であった。

休薬を要した TRAE は 33 例（80.5%）で報告され、発現割合 5%以上の事象は高血糖（56.1%、23 例）、発疹（14.6%、6 例）、嘔吐（14.6%、6 例）、下痢（12.2%、5 例）、腹痛（9.8%、4 例）、悪心（9.8%、4 例）、疲労（7.3%、3 例）、口内炎（7.3%、3 例）であった。

<u>臨床的に注目すべき安全性上の懸念</u>

SCCI に該当する TEAE 及び TRAE を M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib コホート 5 TFLs 表 14.3.1.20 及び表 14.3.1.21 に示した。TEAE に基づく SCCI の要約を以下に示す。

高血糖

高血糖は PI3Kα 阻害の可逆的なオンターゲット作用であり、SAS 41 例全例で報告され、すべて治験薬と関連ありと評価された。24 例（58.5%）にグレード 3 の事象が発現し、グレード 4 及びグレード 5 の事象は報告されなかった。データカットオフ時点でほとんどの患者（90.2%、37 例）が高血糖から回復していたが、少数（7.3%、3 例）は軽快中であり、1 例は未回復であった。高血糖の SAE が 2 例に認められた（患者 [redacted] 及び [redacted]）。治験薬の投与中止に至った高血糖の発現割合は低かった（2.4%、1 例）。本治験では、血糖管理ガイドラインで本剤の用量調節に加えてメトホルミン塩酸塩などの糖尿病治療薬の使用が許容されたためと考えられた。高血糖による用量減量及び休薬はそれぞれ 2 例（4.9%）及び 21 例（51.2%）であった。

胃腸障害

胃腸障害（嘔吐、下痢、悪心、食欲減退、腹痛）は既存の PI3Kα 阻害剤で知られている副作用であり、36 例（87.8%）に発現した。そのほとんどがグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の事象は 6 例（14.6%）に発現し、グレード 4 及び 5 の事象は報告されなかった。事象の多くは治験薬と関連ありと判定されたが（78.0%、32 例）、重篤ではなかった。データカットオフ時点でほとんどの患者（94.4%、36 例中 34 例）が胃腸障害から回復又は軽快していたが、少数（5.6%、36 例中 2 例）は未回復であった。2 例で胃腸障害の SAE が報告された（患者 [redacted]：グレード 3 の嘔吐、患者 [redacted]：グレード 3 の食欲減退）。患者の多くで治療薬又は用量変更により効果的に管理可能であった。胃腸障害による減量及び休薬はそれぞれ 5 例（13.9%）及び 10 例（27.8%）で報告された。胃腸障害により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。

血液毒性

貧血や血小板減少症等の血液毒性事象は、既存の PI3K 阻害剤で高頻度に認められる副作用であり 25 例（61.0%）で報告された。貧血は原疾患と関連している可能性がある。事象の多くはグレード 1 又は 2 で、グレード 3 の事象は 6 例（14.6%）で報告され、グレード 4 及び 5 の事象は報告されなかった。データカットオフ時点で患者の多く（72.0%、25 例中 18 例）は血液毒性から回復していたが、7 例（28.0%）は未回復であった。血液毒性の SAE は報告されなかった。血液毒性による治験薬の減量及び休薬は、それぞれ 3 例（12.0%）及び 2 例（8.0%）で報告された。血液毒性により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。

口内炎

口内炎は 25 例（61%）で報告され、いずれも治験薬と関連ありと判定された。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 3 例（7.3%）で報告され、グレード 4 及び 5 の事象はなかった。データカットオフ時点の転帰は、ほとんどの事象（92.0%件、25 例中 23 例）で回復であり、1 例が未回復であった。口内炎の SAE は 1 例（[redacted]）で報告された。口内炎によ

る治験薬の減量及び休薬はそれぞれ 1 例（4.0%）及び 3 例（12.0%）で報告された。口内炎により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。

浮腫

浮腫は 23 例（56.1%）で認められ、多くがグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の事象は 4 例（9.8%）で認められ、グレード 4 及び 5 の事象は認められなかった。転帰は多くの事象（73.9%件、23 例中 17 例）で回復又は軽快であった。浮腫の SAE は報告されなかった。浮腫による治験薬の投与中止、減量及び休薬はそれぞれ 1 例（4.3%）、3 例（13.0%）及び 2 例（8.7%）であった。

皮膚障害

PI3Kα 経路の阻害は表皮及び真皮の固有構造を変化させる可能性があり、皮膚障害は PI3Kα 阻害剤の on-target 作用の可能性がある。皮膚障害は 22 例（53.7%）で認められ、主なものは発疹（48.8%、20 例）であった。治験薬に関連した事象は 21 例（51.2%）で認められた。グレード 3 の事象は 11 例（26.8%）で報告され、グレード 4 及び 5 の事象は報告されなかった。データカットオフ時点でほとんどの患者（95.5%、22 例中 21 例）が皮膚障害から回復又は軽快中であったが、1 例は未回復であった。皮膚障害の SAE は 1 例で報告された（患者 [redacted] ：グレード 3 の多形紅斑）。皮膚障害は適切な治療薬及び／又は用量変更により管理可能であった。皮膚障害により治験薬の投与中止、減量及び休薬に至った患者はそれぞれ 1 例（4.5%）、5 例（22.7%）、6 例（27.3%）であった。

肺臓炎／ILD

4 例で肺臓炎／ILD が報告された。ILD は 2 例（[redacted] 及び [redacted]）に発現し、いずれの症例も SAE として報告された（M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib コホート 5 CSR 12.3.3.2 項）。肺臓炎は 2 例に認められたが、SAE としては報告されなかった。試験中に死亡に至った肺臓炎／ILD は認められなかった。

胚・胎児毒性

該当する事象は報告されなかった。

2.7.6.3.6.3 臨床検査値の評価

2.7.6.3.6.3.1 血液学的検査

CTCAE グレードに基づいた治験薬投与後の血液学的検査値異常（最高のグレードの変化）を M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib コホート 5 表 14.3.4.1.1 に示した。ほとんどの患者で血液学的検査のグレードの変化はないか、もしくは 1～2 グレードの変化であり、変化後のグレードは 2 以下であった。治験薬投与後に認められたグレード 3 の血液学的検査値の異常は、貧血（7.3%、3 例）、血小板数減少（7.3%、3 例）及びリンパ球数減少（4.9%、2 例）であった。グレード 4 の血液学的検察の異常は認められなかった。

2.7.6.3.6.3.2 血液生化学的検査

CTCAE グレードに基づいた治験薬投与後の血液生化学検査値異常（最高のグレードの変化）を M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib コホート 5 TFLs 表 14.3.4.2.2 に示した。ほとんどの患者で血液生化学検査値にグレードの変化はないか、もしくは 1～2 の変化であり、変化後のグレードは 2 以下であった。治験薬投与後に認められたグレード 3 又は 4 の血液生化学的検査値異常は高血糖（14.6%、6 例）、低カリウム血症（9.8%、4 例）、クレアチニン増加（7.3%、3 例）、並びに低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、ALT 増加、AST 増加、低カルシウム血症、血清アミラーゼ増加、高カリウム血症（各 1 例、2.4%）であった。

血糖値の評価

CTCAE グレードに基づいた血糖値のシフトテーブルを M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib コホート 5 CYH33-101 TFLs 表 14.3.4.1.5 に示す。治験薬投与後に認められた高血糖は主にグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の高血糖は 6 例（14.6%）で報告され、グレード 4 の高血糖は報告されなかった

肝機能の評価

治験薬投与後のトランスアミナーゼ、T-Bil、ALP の値が Potential Hy's Law の基準と一致した患者はなかった（M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib コホート 5 CYH33-101 TFLs 表 14.3.4.3.1）。試験中に Hy's Law 該当例は認められなかった。

2.7.6.3.6.3.3 尿検査

尿検査（正常、臨床的意義のない異常、臨床的意義のある異常、欠測として分類）のベースライン時から治験薬投与後の尿検査値異常（最高のグレード変化）を M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib コホート 5 TFLs 表 14.3.4.2.3 に示す。尿検査において一貫した異常は認められず、ほとんどが正常値であった。17 例（41.5%）において、ベースライン時に正常であった尿中ブドウ糖がベースライン後に臨床的意義のある異常となった。18 例（43.9%）において、ベースライン時に正常又は臨床的意義のない異常であった尿蛋白がベースライン後に臨床的意義のある異常となった。

2.7.6.3.6.3.4 凝固機能検査

CTCAE グレードに基づく凝固検査のシフトテーブルを M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib コホート 5 TFLs 表 14.3.4.1.4 に示した。ほとんどの患者で凝固機能検査にグレード変化はないか、もしくは 1 グレードの変化であり、変化後のグレードは 2 未満であった。

2.7.6.3.6.3.5 バイタルサイン、身体的所見及びその他の安全性に関連する観察項目

バイタルサイン

治験薬投与後の特記すべきバイタルサインの異常変化を M5.3.5.1-2 CYH33-101 TFLs 表 14.3.4.5.2 に示す。治験薬投与後の特記すべきバイタルサインの異常変化は、脈拍数及び体重の著明な変化であった。ベースライン時から 10%以上の体重減少が 14 例（34.1%）で報告された。ベースライン時から 25%以上の増加を伴う 100 bpm 以上の脈拍数が 8 例（19.5%）で報告され

た。その他の特記すべきバイタルサインの異常変化として、1 例で収縮期血圧が 90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下、2 例で拡張期血圧が 105 mmHg 以上かつ 15 mmHg 以上の上昇が認められた。

ほとんどのバイタルサインに臨床的に意義のある変化は認められず、バイタルサインのベースラインからの臨床的に意義のある変化は個々に TEAE として報告された。

ECG

大半の患者（56.1%、41 例中 23 例）で QTcF 間隔のベースライン時からの最大延長は 30 ms 以下であり、9 例（22.0%）で 30 ms 超 60 ms 以下であった。4 例（9.8%）で QTcF 間隔のベースラインからの最大延長が 60 ms 超であった。治験薬投与後に 4 例（9.8%）で QTcF 間隔が 450 ms 超 480 ms 以下となり、1 例で 480 ms 超 500 ms 以下となった。治験薬投与後、1 例（患者番号 [redacted]）に QTcF 間隔が 500 ms 超かつベースラインからの最大変化量が 60 ms 超となった。この患者のベースライン時の QTcF 間隔は正常であった。この患者は Day 473 に QTcF 間隔が最大値 509 ms となり、グレード 1 の心室性期外収縮とグレード 3 の心電図 QT 延長が報告され、いずれも治験責任医師によって治験薬と関連ありと評価された。この患者には用量調節及び併用薬投与は行われず、その後、グレード 3 の心電図 QT 延長は正常に回復した（M5.3.5.1-2 CYH33-101 TFLs 表 14.3.4.6.3）。

グレード 4 の TEAE 又は SAE としての QTc 延長は認められず、QTc 延長により治験を中止した患者もいなかった。

安全性に関連するその他の観察項目

身体的診察

身体的診察所見に一貫した異常は認められなかった。ほとんどの変化は正常範囲内であり、臨床的意義のある異常の変化はまれであった（M5.3.5.1-2 CYH33-101 TFLs 表 14.3.4.7.1）。

ECOG PS

多くの患者（75.6%、31 例）で治験薬投与後、ECOG PS スコアに変化は認められなかった。6 例（14.6%）に 1 段階の変化が認められ、2 例でベースラインの 0 から 1 への変化が認められ、4 例でベースライン時の 1 から 2 への変化が認められた（M5.3.5.1-2 CYH33-101 TFLs 表 14.3.4.4.1）。

2.7.6.3.7 結論

PIK3CA ホットスポット変異を有する再発・持続性 OCCC 患者において高い ORR と長い DoR が示され、本剤 40 mg OD による抗腫瘍活性は有望であることが示唆された。

OCCC 患者における本剤の安全性プロファイルは、その作用機序及び PI3Kα 阻害剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。報告された副作用の重症度は軽度から中等度であり、その多くは管理可能であり、治療薬及び／又は治験薬の用量調節により軽減又は回復した。

全体として、コホート 5 の有効性及び安全性の結果から、本剤が *PIK3CA* ホットスポット変異を有する再発・持続性 OCCC 患者に対する新たな治療選択肢となる可能性が示された。

2.7.6.4 試験番号：CYH33-101（コホート 5 を除く第 Ib 相の他のコホート）

試験番号：	CYH33-101	
治験表題：	進行固形癌患者を対象とした CYH33 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、用量漸増及び用量拡大、第 I 相臨床試験	
患者数：	第 Ia 相では約 60 例、第 Ib 相では 202～298 例が組み入れる予定とした。第 Ib 相への最終的に組み入れ患者数は、第 Ia 相の各用量拡大コホートで示された予備的有効性及び第 Ib 相への移行に基づき決定することとした。	
治験実施施設の数：	第 Ia 相は 1 施設、第 Ib 相は約 20～30 施設で実施する予定としたが、実際の組み入れ状況に基づいて調整することとした。	
試験期間：	第 Ia 相：スクリーニング期間（Day -28～Day -1）、投与期間（28 日 1 サイクル）、用量漸増パートの期間（第 1 サイクルにおける DLT 観察期間［28 日間］及び安全性追跡調査期間［最終投与後 28 日間］）。 第 Ib 相：スクリーニング期間（Day -28～Day -1）、投与期間（28 日 1 サイクル）、安全性追跡調査期間（最終投与後 28 日間）及び生存追跡調査期間（安全性追跡調査期間終了後 3 ヵ月ごと）。 すべての患者は疾患進行、忍容できない毒性、死亡、治験責任医師の判断、又は患者の同意撤回のいずれかに該当するまで投与を継続することとした。	
試験目的及び評価項目	**試験目的**	**評価項目**
主要	・ 第 Ia 相：標準治療が無効であったか、標準治療に不耐容であった、又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したときの安全性及び忍容性を確認し、MTD 及び RP2D を決定する。	・ 第 Ia 相：TEAE の発現割合及び頻度、並びに NCI-CTCAE ver 4.03 に従ったグレード評価。臨床検査所見、ECG 及び心臓画像検査（心エコー又はマルチゲートスキャン［MUGA］）、並びに身体的診察所見（バイタルサイン、体重、ECOG PS を含む）。 ・ 第 Ia 相：用量漸増パートの各用量群について、DLT 観察期間中に DLT を発現した患者の数及び割合。 ・ 第 Ia 相：MTD。MTD が認められなかった場合、PK/PD データ、安全

		性及び予備的有効性に基づいて RP2D を決定する。
	· 第 Ib 相：*PIK3CA* に変異がある又は変異状況不明の進行固形癌で準治療が無効であったか、標準治療に不耐容であった、又は標準治療がない患者を対象に、CYH33 の予備的有効性を評価する。	· 第 Ib 相：RECIST ver 1.1 に基づいて ORR を評価する。
	· 第 Ia 相：標準治療が無効であったか、標準治療に不耐容であった、又は標準治療がない進行固形癌患者を対象に、経口投与による本剤単剤療法の予備的有効性を評価する。	· 第 Ia 相：有効性評価項目：ORR、PFS、DoR、DCR、CBR。
	· 第 Ia 相：本剤を単回及び連続経口投与後の CYH33 と I27 の PK 特性を評価する。	· 第 Ia 相：CYH33 及び I27 の PK パラメータ。$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-24h}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、V_z/F、CL/F など。
副次	· 第 Ib 相：*PIK3CA* に変異がある又は変異状況不明の進行固形癌を有し、標準治療が無効であったか、標準治療に不耐容であった、又は標準治療がない患者を対象に、本剤のその他の有効性及び安全性を評価する。 · 第 Ib 相：リソバリシブと I27 の PK 特性を評価する。 · 第 Ib 相：PI3K 経路の阻害が糖代謝に及ぼす下流作用を評価する。	· 第 Ib 相：有効性評価項目：PFS、OS、DoR、DCR、CBR。 · 第 Ib 相：TEAE の種類及び頻度、並びに NCI-CTCAE ver 4.03 に従ったグレード評価。臨床検査値、ECG 及び心臓画像検査（心エコー又はマルチゲートスキャン［MUGA］）、身体的診察所見（バイタルサイン、体重、ECOG PS を含む）。 · 第 Ib 相：リソバリシブ及び I27 の PK パラメータ。$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-24h}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、V_z/F、CL/F、C_{trough} 等。 · 第 Ib 相：治療前後の血糖値の変化。

探索的	· 第 Ib 相：CYH33 の PK 特性を評価する。 · 第 Ib 相：本剤の治療効果に関連するバイオマーカーのベースライン時の状態を評価する。	· 末梢血血小板中のリン酸化 AKT（pAKT）及び総 AKT の値のベースラインから投与後の変化量を解析することによる PD 評価。 · 第 Ib 相：初回投与前の ctDNA 検体におけるバイオマーカー（*PIK3CA*、*PTEN*、*KRAS*、*BRAF*、*AKT*、*ARIDA1*、*TP53* 等）の変異。 なお、探索的な評価に関して、申請資料中に含めないことから、本項ではこれ以降の探索的評価に関して記載していない。
試験デザイン：	本治験は標準治療が無効であったか、標準治療に不耐容であった、又は標準治療がない進行固形癌患者を対象に、用量漸増及び用量拡大パートにより本剤単剤の経口投与を評価する、多施設共同、非盲検、単群、第 I 相臨床試験である。 本治験は第 Ia 相及び第 Ib 相から構成された。 第 Ia 相の用量漸増パートでは、本剤の安全性、忍容性、及び PK 特性を評価し、MTD を決定した。MTD の決定前に、安全かつ有効と考えられる用量レベルについても検討した。第 Ia 相の用量拡大パートでは、本剤の安全性、忍容性及び予備的有効性をさらに評価した。 第 Ib 相では、本剤の安全性及び予備的有効性を評価した。 **第 Ia 相用量漸増パート：** 本パートは単回及び反復投与期の 2 つの投与期から構成された。 **1. 単回投与期（Day 1～Day 7）：** 試験方法の詳細は治験実施計画書第 5 版を参照のこと。 **2. 反復投与期（サイクル 1 から開始）：** · 各用量群での DLT 評価期間終了後、SMC は安全性、有効性及び PK/PD を評価し、次の用量レベル又は投与頻度を決定した。必要に応じて、探索した 2 用量レベルの中間の用量レベルを追加で設定し探索することとした。最終的に MTD を決定した。 · MTD の定義：第 Ia 相用量漸増パートで DLT 発現割合が 33%未満の最大用量とした。 · MTD が認められなかった場合、第 Ia 相の安全性、有効性及び PK/PD データに基づき RP2D を決定することとした。必要に応じて、第 Ib 相実施中に RP2D を調整することとした。	

	試験方法の詳細は治験実施計画書第 5 版を参照のこと。 **第 Ia 相用量拡大パート：** 第 Ia 相用量拡大パートは、用量漸増パートで決定した安全かつ有効性が高く期待できる用量を投与することとしたが、必要な場合、用量漸増パートを並行して継続できることとした。SMC は PK/PD モデルで予測した有効用量に基づいて、任意の用量、もしくは当該用量における安全性、忍容性及び有効性をさらに検討するために、当該用量での拡大試験の開始を決定した。対象患者は、*PIK3CA* 変異を有する進行固形癌患者とした。患者数は、CR、PR 及び SD を示した患者の割合及び SMC の判定による安全性及び忍容性によって決定することとした。SMC は PK を評価するための用量レベル及び患者を選定した。 **第 Ib 相用量拡大試験：** 第 Ia 相で決定した RP2D に基づき、第 Ib 相では、*PIK3CA* 変異が確認された進行性の乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、頭頸部扁平上皮癌（*PIK3CA* 変異を問わない）、食道及び胃食道接合部扁平上皮癌（*PIK3CA* 変異を問わない）、卵巣明細胞癌、唾液腺癌などの固形癌患者を対象に、本剤の安全性、忍容性及び予備的有効性をさらに評価した。 **用量調節（治験薬の減量又は投与中止）：** 治験薬を最大 2 回まで減量できることとした。減量後、元の用量に戻すことは不可とした。TRAE により休薬が 28 日間を超える場合、治験薬投与を中止することとした。ただし、治験責任医師が治験薬を投与するベネフィットを示す十分なエビデンスがあると判断した場合、28 日間を超える休薬の後、再投与について治験依頼者と協議することとした。 **腫瘍評価：** 本剤の抗腫瘍活性を RECIST ver 1.1 に従って評価した。第 Ia 相及び第 Ib 相とも 28 日間を 1 サイクルとし、6 週毎（42 日±7 日）に腫瘍評価を実施した。CR 又は PR と判定された場合、その評価は 6 週間（42±7 日）後に確定することとした。本剤投与は、疾患進行、許容できない毒性、死亡、治験責任医師の判断、又は脱落まで継続することとした。 ベースライン時に測定可能病変がない卵巣癌（卵巣明細胞癌を含む）患者は、CA-125 を用いた GCIG 基準に従って最良総合効果を評価することとした。 **第 II 相試験のための RP2D の決定：** RP2D は第 Ia 相で得られた安全性、有効性及び PK/PD データに基づき SMC が決定することとした。必要な場合、第 Ib 相実施中に RP2D を調整することとした。 **治験終了：**

	治験薬を投与された患者には、少なくとも 6 ヵ月間、同意撤回、又は死亡のいずれか早い時点まで追跡調査を実施した。
試験対象集団：	**第 Ia 相用量漸増パート：** 標準治療が無効、標準治療に不耐容、又は標準治療がない進行固形癌患者 **第 Ia 相用量拡大パート：** *PIK3CA* 変異を有し、標準治療が無効、標準治療に不耐容、又は標準治療がない進行固形癌患者 **第 Ib 相：** *PIK3CA* 変異を有する進行乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、頭頸部扁平上皮癌（*PIK3CA* 変異を問わない）、食道及び胃食道接合部扁平上皮癌（*PIK3CA* 変異を問わない）、卵巣明細胞癌、唾液腺癌、又はその他の固形癌患者
用法及び用量：	**第 Ia 相：** 初回用量を 1 mg とし、それ以降の用量は前用量の PK 及び毒性に基づき調整することとした。 単回投与期では初日に空腹時投与。反復投与期では、1 サイクルを 28 日間として 1 日 1 回又は複数回、空腹時に経口投与した。 **第 Ib 相：** 第 Ia 相試験で決定した RP2D を投与することとした。ただし、第 Ib 相試験中に調整することも可とした。1 日 1 回、28 日間を 1 サイクルとした。朝食の 2 時間後に投与し、投与後 2 時間は絶食とした。水の摂取は許容した。
安全性評価：	AE、SAE、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、ECG 及びバイタルサイン。 AE の重症度は NCI-CTCAE ver 4.03 に基づきグレードで分類した。
有効性評価：	CT 又は MRI 検査を実施し RECIST ver 1.1 に基づき腫瘍縮小効果を評価した。疾患評価は、疾患進行、許容できない毒性、死亡、治験責任医師の判断、又は脱落まで、6 週間（42±7 日）ごとに（又は臨床的必要性に応じて）実施することとした。 ベースライン時に測定可能病変がない卵巣癌（卵巣明細胞癌を含む）患者については、CA-125 を用い GCIG の基準に従って最良総合効果を評価した。
薬物動態評価：	CYH33 及び I27 の血漿中濃度を測定し、血漿中の CYH33 の代謝特性を検討するため以下の時点で検体を採取した。 **第 Ia 相：** **単回投与期：**

	試験方法の詳細は治験実施計画書第 5 版を参照のこと。 **反復投与期：** C1D1：投与前（投与前 15 分以内）、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24 時間後。 C1D8：投与前（投与前 15 分以内）。 C1D 15：投与前（投与前 15 分以内）。 C1D28：投与前（投与前 15 分以内）、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24 時間後。C1D1 投与 24 時間後の採血は C1D2 の投与前に行い、C1D28 の投与 24 時間後の採血は C2D1 の投与前 15 分以内に行った。 第 Ia 相の用量漸増パートで PK 評価を実施し、用量拡大パートでは用量レベル及び患者の一部を選択して PK 評価した。 **第 Ib 相：** C1D1 の投与前（30 分以内）、投与 2 時間後（±15 分）及び 4 時間後（±15 分）、C1D15 及び C2D1 の投与前（30 分以内）及び投与 4 時間後（±15 分）、その後の各サイクルの初日投与前 30 分以内、並びに投与終了時（EOT）に採取した。 なお、治験実施医療機関によっては、full PK 解析のための以下のとおり検体を採取することとした。C1D1 及び C2D1 の投与 30 分前（30 分以内）、投与 1、2、4、6、8 及び 24 時間後、C1D8、C1D15 及び C1D22 の投与 30 分前（30 分以内）、サイクル 3、4 及び 5 の初日の投与 30 分前（30 分以内）並びに投与終了（EOT）。
統計解析	
症例数：	**第 Ia 相：** 約 60 例（評価可能例）を組み入れる計画であった。 **第 Ib 相：** 合計 202～298 例を組み入れる計画であった。 第 Ib 相のコホート 1（乳癌で *PIK3CA* ホットスポット変異あり）、2-1（卵巣癌で *PIK3CA* ホットスポット変異あり）、2-2-2（子宮内膜癌で *PIK3CA* 非ホットスポット変異あり）、2-3（子宮頚部癌で *PIK3CA* ホットスポット変異あり）、3（頭頸部扁平上皮癌）、4（食道及び胃食道接合部扁平上皮癌）及び 5-2（卵巣明細胞癌［卵管、原発性腹膜明細胞癌を含む］で非ホットスポット変異あり）では、Simon の 2 段階デザインを用い、第 1 段階では評価可能な患者約 101 例を組み入れる計画とした。5 コホートのすべてのサブグループが第 2 段階に入った場合、さらに評価可能な患者約 96 例を組み入れる計画であった。 コホート 2-2-1（子宮内膜癌で *PIK3CA* ホットスポット変異あり）、5-1（卵巣明細胞癌［卵管、原発性腹膜明細胞癌を含む］でホットスポット変異

	あり）、6（唾液腺癌で *PIK3CA* ホットスポット/非ホットスポット変異あり）及び 7（その他の固形癌で *PIK3CA* ホットスポット/非ホットスポット変異あり）には 1 段階デザインを使用し、それぞれ評価可能な患者約 30 例、30 例、20 例及び 20 例を組み入れることとした。設定根拠の詳細は、治験実施計画書第 5 版を参照のこと。
試験対象集団：	**DLT 解析対象集団（第 Ia 相の用量漸増パートのみ）：** 初回投与から 28 日以内（単回投与期から開始する患者の場合、初回投与から 35 日以内）に DLT が発現した患者、又は投与初日及び以降の投与サイクルで予定投与量の 75%以上が投与された患者。 **最大の解析対象集団：** 本剤の投与を 1 回以上受けたすべての患者。最大の解析対象集団はベースラインデータの解析に用いた。 **有効性解析対象集団：** 本剤の投与を 1 回以上受け、ベースラインの腫瘍評価データがあり、ベースライン後の腫瘍評価データが 1 つ以上ある患者。 **安全性解析対象集団：** 本剤を 1 回以上投与された患者。 **PK 解析対象集団：** 本剤の投与を 1 回以上受け、評価可能な PK データが 1 つ以上ある患者。PK 評価の結果に著明な影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた患者は、PK 解析対象集団から除外することとした。
安全性解析：	DLT、AE、臨床検査値の変化、及びバイタルサインの変化を要約した。第 Ia 相用量漸増パートの DLT 観察期間中に 1 件以上の DLT が認められた患者の数及び割合について記述統計量を用いて用量レベル別に要約した。AE は、単回投与期、連続投与期第 1 サイクル及び投与期間全体について別々に要約し、TEAE、SAE、治験薬に関連した AE、治験薬に関連した SAE、グレード 3 以上の AE、及び投与中止に至った AE について記述統計量を用いて要約した。 臨床検査値の変化を NCI-CTCAE ver 4.03 に従って要約した。臨床検査パラメータについては、治験期間中に発現した最高グレードを症例数及び割合により要約した。バイタルサイン及び ECOG PS の変化をベースライン値と比較し、統計量を用いて記述した。
有効性解析：	すべての患者の治験薬投与が 3 サイクル以上完了した時点、もしくは試験を早期中止した時点で実施することとした。 確定 ORR 及び Clopper-Pearson の 95%信頼区間を算出した。治験責任医師の評価に基づき Kaplan-Meier 曲線を用いて PFS 及び DoR の生存解析を

	行った。DCR 及び CBR の記述統計量を示した。第 Ib 相では OS の記述統計量も算出することとした。
薬物動態解析：	単回及び反復投与期における CYH33 及び I27 の個々の血漿中濃度－時間データをノンコンパートメントモデルを用いて解析し、以下のパラメータを算出した。 **第 Ia 相：** ・ 単回投与期： $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{(0-24h)}$、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F 等 ・ 反復投与期： $AUC_{(0-24h)}$、C_{max}、t_{max} など CYH33 及び I27 の血漿中濃度及び PK パラメータの記述的解析 **第 Ib 相：** $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{(0-24h)}$、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、C_{trough} 等 CYH33 及び I27 の血漿中濃度及び PK パラメータの記述的解析

2.7.6.5　試験番号：CYH33-G102

治験表題

進行固形癌患者を対象に PI3Kα 経口阻害剤である CYH33 と PARP 経口阻害剤であるオラパリブの併用投与の安全性、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

治験実施施設

本治験は 3 ヵ国の 7 施設で実施（中国で 1 施設、米国で 3 施設、オーストラリアで 3 施設）

試験期間

2020 年 10 月 14 日（最初の患者が ICF に署名した日）から 2023 年 2 月 15 日（最後の患者の最終来院日）

試験の目的

主要目的

- パート 1（用量漸増）では、DNA 損傷修復（DDR）又は *PIK3CA* ホットスポット変異を有する進行固形癌患者を対象に、オラパリブと併用する本剤の MTD 及び／又は RP2D を決定する。
- パート 2（用量拡大）では、以下の 5 つのコホートにおいて、本剤とオラパリブの併用投与の有効性を評価する：
  - コホート 1　特定の DDR 遺伝子変異を有する進行固形癌
  - コホート 2　特定の *PIK3CA* ホットスポット変異を有する進行固形癌
  - コホート 3　PARP 阻害剤耐性を獲得した、進行高異型度漿液性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者
  - コホート 4　特定の DDR 遺伝子変異及び PARP 阻害剤耐性を獲得した進行固形癌
  - コホート 5　プラチナ製剤耐性／難治性再発高異型度漿液性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌

副次目的

- 進行固形癌患者を対象に、本剤とオラパリブの併用投与の安全性及び忍容性を評価する。
- パート 1 では、選択的 DDR 又は *PIK3CA* 変異を有する進行固形癌の成人患者を対象に、本剤とオラパリブの併用投与の予備的有効性を評価する。
- パート 2 では、5 つのコホートにおいて、本剤とオラパリブの併用投与のその他の有効性をさらに評価する。
- 試験対象集団において、本剤とオラパリブの併用投与の PK プロファイルを明らかにする。

探索的目的

- ブドウ糖代謝に対する PI3K 経路阻害の下流の影響を評価する。
- 卵巣癌及び前立腺癌のみを対象に、有効性指標の潜在的代替として、血中腫瘍マーカーにおける投与前後の変化を評価する。
- 投与前及び／又は投与後の ctDNA 及び／又は新鮮生検腫瘍検体（可能な場合及び任意の場合）を用いて、奏効に関連するバイオマーカー並びに PI3K 及び関連する下流シグナル伝達経路に及ぼす本剤の影響を探索する。

なお、探索的な評価に関して、申請資料中に含めないことから、本項ではこれ以降の探索的評価に関して記載していない。

試験方法

本試験は、多施設共同、非盲検試験で、パート 1 の用量漸増期とパート 2 の用量拡大期の 2 つのパートで構成された。本剤とオラパリブの併用投与を、28 日間を 1 サイクルとして連続経口投与した。

パート 1：用量漸増

標準治療が無効又は忍容できない、もしくは標準治療を受けていない（PARP 阻害剤又は PI3Kα 阻害剤による治療歴のある患者を含む）、選択的 DDR 遺伝子変異又は *PIK3CA* ホットスポット変異を有する進行固形癌患者を組み入れた。

ベイズ流最適区間（BOIN）デザインを使用して、MTD 及び／又は RP2D を決定した。安全性、忍容性、PK、PD 及び臨床効果も評価した。本剤の開始用量は、オラパリブ併用で 20 mg QD とした。オラパリブ併用で、本剤の 30 及び 40 mg QD の 2 つの追加用量レベルを評価することとした。オラパリブと併用する本剤の 20 mg の初回用量コホート、同様に次の 30 mg QD、40 mg QD 用量コホートでは、3 例を本剤の各用量レベルに最初に組み入れた。特定の用量レベルに含まれた患者の評価を、次のレベルのコホートの用量を決定する際に用いた。ある用量レベルで、安全性が確認された場合、すなわち、治験依頼者又は治験責任医師の判断により、DLT の発現割合が 33%以下の場合、コホートごとに追加で最大 10 例を組み入れ、その用量レベルでの併用投与の安全性、PK 及び抗腫瘍活性をさらに評価することとした。安全と判断された後にこれらの追加患者をその用量コホートに組み入れる一方で、BOIN デザインに従って新規患者を次の用量レベルに同時に組み入れることとした。DLT 観察期間は、サイクル 1 の Day 1 から Day 28（28 日間）までとした。

MTD を決定するために、12 例以上の患者を組み入れ（合計）、少なくとも 6 例の DLT 評価可能患者に MTD で投与することとした。用量漸増期の総患者数は約 30 例と推定された。用量漸増期中に MTD に達しなかった場合、安全性、PK 及び臨床的有効性に基づき RP2D を決定することとした。最終的な組み入れ患者の総数は、MTD/RP2D に達するまでの用量コホートの数により決定した。

本試験は、治験依頼者の判断でパート 2 の用量拡大期の患者登録前に本試験は中止された。

患者数（計画時及び組み入れ数）

計画時：約 30 例をパート 1 用量漸増に、及び最大約 320 例をパート 2 用量拡大に組み入れる予定とした。

組み入れ症例数：計 24 例を、パート 1 用量漸増に実際に組み入れた。試験の早期中止のため、パート 2 用量拡大に組み入れられた患者はいなかった。

主な選択基準（パート 1 用量漸増）

1.本人の自由意思により同意が得られた患者。

2.18 歳以上（又は現地の法令及び規則により成年に達している 18 歳超）の男性及び女性患者。

3.1 回以上過去の全身療法が奏効しなかった、もしくは標準療法がなく、該当する試験パートについて以下を満たす進行固形癌患者：

a. 進行再発又は転移固形癌があることが組織学的又は細胞学的に確認。

b. RECIST ver 1.1 規準による少なくとも 1 つの測定可能病変。（卵巣癌患者は、RECIST 規準 ver 1.1 による測定可能病変、又は がん抗原-125［CA-125］の Gynecological Cancer Intergroup [GCIG] 基準による評価可能ながんを有する。前立腺癌患者は、RECIST ver 1.1 規準による測定可能病変、又は前立腺特異抗原反応で判定する評価可能ながんを有する）。

c. パート 1 用量漸増の対象集団の適格性：
標準治療が無効又は忍容できない、もしくは標準治療を受けていない、DDR[1)]変異又は *PIK3CA* [2)]変異を有する進行固形癌患者。
注：
[1)]. DDR a パネル：*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*CDK12*、*CHEK1*、*CHEK2*、*BARD1*、*BRIP1*、*FANCL*、*PALB2*、*PPP2R2A*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D*、*RAD54L*.
[2)]. E545X E542K H1047X Q546X N345K、C420R 又は M1043I を含む、*PIK3CA* ホットスポット変異。X を以下に示す：E545X は E545A、E545D、E545G、E545K。H1047X は H1047L、H1047R、H1047Y。Q546X は Q546K、Q546R、Q546E、Q546L。
遺伝子変異検査については、腫瘍組織検体又は ctDNA 検査による結果が必要である。

4. 腫瘍組織検体（新鮮腫瘍生検又は保存腫瘍組織検体のいずれか）又は血液検体が利用可能である。

5. ECOG PS が 1 以下。

6. 十分な骨髄機能、心機能、腎機能及び肝機能を有する。

被験薬、用量及び投与方法

本剤は、含量 10 mg の錠剤として提供された。オラパリブ（リムパーザ®）は、含量 100 mg 及び 150 mg の錠剤として提供された。

本剤を QD 連続経口投与し、オラパリブを BID 連続経口投与した。朝の絶食下（本剤投与後は食事の前後 2 時間以上の絶食）に、本剤とオラパリブをコップ 1 杯の水で同時に服用することとした。午後のオラパリブ投与は、食事の有無にかかわらず、午前の投与から約 12 時間空けて行うこととした。本剤とオラパリブはともに mg 単位の均一量を投与し、体重又は体表面積により個別に調整しないこととした。

用量漸増期の予定投与レジメンは以下のとおりであった：

用量レベル	本剤の暫定用量（mg）QD	オラパリブの用量（mg）BID
開始用量	20	300
1	20	200
2	30	200
3	40	200
追加の用量レベル	BOIN デザインに基づく用量漸増規則に従い、治験依頼者及び治験責任医師の判断で用量レベルを追加することができる。	

パート 1 の開始用量は、本剤 20 mg QD 及びのオラパリブ 300 mg BID の併用投与とした。20[redacted]年[redacted]月時点で、開始用量で 5 例を評価し、DLT が発現した。併用投与において、オラパリブ

300 mg BID の用量は、不耐容であると判断された。本剤と併用する場合のオラパリブの用量をより低い用量である 200 mg BID を選択した。
投与レジメンに忍容性がない患者には、用量調節を許可した。用量調節は、発現した毒性と関連のある薬剤についてのみ行った。両薬剤に関連する毒性を引き起こしている場合、両薬剤の用量を調整した。本剤の減量は、2 回まで許可され、各減量は 10 mg とした。本剤 10 mg QD よりも減量が必要な場合、治験薬投与の中止を考慮した。オラパリブの減量は 2 回まで許可し各減量は 50 mg とした。

投与期間

各治療サイクルの期間は 28 日間であった。すべての患者は、疾患進行、許容できない／忍容不能な毒性、追跡不能、死亡、同意撤回もしくはその他の理由で中止するまで、又は何らかの理由で治験依頼者が試験を中止するまで投与を受けることとした。

評価基準（パート 1）

安全性

すべての AE 及び SAE のモニタリング及び記録、血液学的検査、血液生化学検査、凝固パラメータ、空腹時血漿血糖、空腹時 C-ペプチド及び尿検査値の定期的なモニタリング、並びに身体的診察、バイタルサイン、ECG 及び ECOG PS の定期的な測定により評価した。さらに、C1D1 から投与終了時までの予定来院日以外に自宅で血糖自己測定（朝の空腹時）を行うこととした。
DLT は、NCI-CTCAE ver 5.0 の基準に従いサイクル 1 の Day 1 から Day 28 までに発現した治験実施計画書に規定した基準を満たす AE 又は臨床検査値異常と定義された。

有効性

RECIST ver 1.1 規準に基づき、CT（推奨）又は MRI により、スクリーニング期間及び投与期間（投与後 8 週±7 日毎）中に実施し腫瘍を評価した。

PK

本剤（リソバリシブ及び I27）並びにオラパリブの血漿中濃度測定用の血液検体を、試験期間中にすべての患者から、治験実施計画書に規定された時点で採取し、バリデートされた LC/MS-MS で解析した。本剤及び I27、並びにオラパリブについて評価したノンコンパートメント PK パラメータは、C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}last}$、$t_{1/2}$、λ_z、CL/F、V_z/F であった。

統計手法（パート 1）

評価項目

- 主要評価項目は、各用量レベルのサイクル 1（28 日間）での DLT の発現割合とした。
- 副次評価項目は、安全性及び忍容性の評価（NCI-CTCAE ver 5.0 に従った AE の種類、発現割合、期間、グレード及び重篤度、身体的診察、臨床検査データ、バイタルサイン及び ECG の変化）、以下を含むがこれらに限定されない、本剤とオラパリブの併用投与の PK プロファイル：AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}、T_{max}、CL/F、V_z/F、$t_{1/2}$、並びに適切と考えられるその他の PK パラメータとした。有効性評価は、ORR、DCR 及び PFS を対象とした。

解析対象集団

- **全患者集団**には、ICF に署名し、スクリーニング番号が与えられたすべての患者集団

- **最大の解析対象集団（FAS）**には、治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者集団
- **安全性解析対象集団（SAS）**には、治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者集団
- **奏効評価可能解析対象集団**には、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン時との比較が可能となるベースライン後の腫瘍評価を実施したすべての患者集団。有効性解析は奏効評価可能解析対象集団を用いた。
- **薬物体内動態解析対象集団（PKS）**には、治験薬を 1 回以上投与され、評価可能な血漿中リソバリシブ濃度データを 1 つ以上有するすべての患者集団
- **DLT 解析対象集団**には、投与の最初の 28 日間に DLT が発現した、又は投与の最初の 28 日間に割付けられた用量の 75%以上（本剤の投与の 28 日間のうち 21 日間）の投与を受けたすべての患者集団。パート 1 のみ DLT 解析対象集団で評価した。

<u>症例数の根拠</u>

パート 1 の予定最大症例数は 30 であり、パート 1 の患者の総数は MTD 及び／又は RP2D に達するまでの用量コホートの数により決定した。

<u>安全性解析</u>

安全性データは記述統計量を用いて要約した。AE を MedDRA ver. 26.0 以降に従ってコード化した。グレードは NCI-CTCAE ver 5.0 に従い判定した。TEAE、グレード 3 以上の TEAE、SAE、また併用投与の各治験薬又はその両方の休薬、減量及び中止に至った TEAE が発現した患者の数及び割合を、SOC 及び PT、治験薬投与（それぞれ本剤、オラパリブ、本剤及び／又はオラパリブ）との因果関係及びグレード別に要約した。DLT が発現した患者を要約し、一覧表にした。臨床検査値、バイタルサイン、ECG 及び ECOG PS、並びにそのベースライン時からの変化量について、記述統計量を用いて用量群別に要約した。血中ブドウ糖について、ベースライン後の最高 NCI-CTCAE グレードとベースライン時の NCI-CTCAE グレードとの間のシフトテーブルを用量群別に示した。

<u>有効性の解析</u>

RECIST ver 1.1 規準に従って、BOR が得られた患者の要約を示した。ORR 及び DCR を用量コホート別に算出し要約した。可能であれば、Clopper-Pearson 法を用いて 95%CI を算出し、示した。また、補足的な有効性評価項目である DoR 及び TTR も解析した。

Time-to-event 評価項目について、PFS 及び DoR を Kaplan-Meier 推定値を用いて、用量群、腫瘍の種類及び変異の種類別に評価し、それぞれの第 1 四分位数、OS の中央値、第 3 四分位数、並びに 95%CI を示した。TTR は記述的に解析した。

<u>薬物動態解析</u>

PKS を使用して、ノンコンパートメント解析法により、各用量コホートの PK 解析を実施した。記述統計量を使用して、リソバリシブ及び I27 の PK パラメータを要約した。

結果（パート 1 用量漸増）

<u>患者の内訳／解析対象集団</u>

パート 2 への登録前に早期に中止されことから、パート 1 の結果のみ本項で記載する。

パート 1 では計 37 例のスクリーニングを行い、そのうち 13 例がスクリーニング不適格となり、残りの 24 例に本剤とオラパリブの併用投与を割り付けた。すべての患者が治験薬の投与を中止しており、58.3%（14 例）が疾患進行のため投与を中止した。

24 例に本剤とオラパリブの併用投与の下記の 3 つの異なる用量レベルを割付けた：5 例が本剤 20 mg QD + オラパリブ 300 mg BID 用量コホート、13 例が本剤 20 mg QD + オラパリブ 200 mg BID 用量コホート、及び 6 例が本剤 30 mg QD + オラパリブ 200 mg BID 用量コホート。

83.3%（20 例）は女性、16.7%（4 例）は男性であり、年齢の中央値（全体）は 58.0 歳（範囲 34～74 歳）であった。29.2%（7 例）がアジア人で、70.8%（17 例）が白人であった。75.0%（18 例）は、ベースライン時の ECOG PS は 1 であった。主な腫瘍の種類は、卵巣癌（33.3%、8 例）、乳癌（20.8%、5 例）及び結腸直腸癌（20.8%、5 例）であった。病期（ステージ）は 70.8%（17 例）で IV 又は IVB であり、試験組み入れ時、83.3%（20 例）に 2 ヵ所以上の転移が認められた。すべての患者が 1 回以上の抗腫瘍治療を受けており、22 例（91.7%）が 2 回以上の抗腫瘍治療を受けていた。62.5%（15 例）に、*PIK3CA* ホットスポット変異が認められた。DDR 遺伝子の変化は 45.8%（11 例）で報告された。

治験薬を 1 回以上投与された全 24 例が、FAS、SAS、PKS、PDS に含まれた。19 例を奏効評価可能集団とし、5 例はベースライン後の腫瘍評価がなかったため除外した。15 例を DLT 評価可能集団とした。

<u>安全性</u>

- DLT 評価可能例 15 例中 4 例に DLT が認められた。DLT 事象は、本剤 20 mg QD+オラパリブ 300 mg BID 用量コホートの 2 例で発現し、DLT 発現割合は 66.7%であった。また本剤 20 mg QD+オラパリブ 200 mg BID 用量コホート及び本剤 30 mg QD+オラパリブ 200 mg BID 用量コホートの各 1 例で発現し、DLT 発現割合は、各々16.7%であった。本剤 20 及び 30 mg QD とオラパリブ 200 mg BID の併用投与は、忍容可能であった。MTD は本剤 30 mg QD+オラパリブ 200 mg BID と特定された。
- 本剤及びオラパリブの全投与期間の中央値は、各々12.65 週（範囲：1.6～32.1）及び 12.65 週（範囲：1.6～37.1）であった。
- 全患者で、本剤又はオラパリブに関連した TEAE が少なくとも 1 件発現した。20%以上の発現割合で治験薬に関連した TEAE は高血糖（87.5%、21 例）、食欲減退（62.5%、15 例）、悪心（58.3%、14 例）、下痢（33.3%、8 例）、口内炎（33.3%、8 例）、嘔吐（29.2%、7 例）、疲労（29.2%、7 例）、貧血（29.2%、7 例）、血中クレアチニン増加（25.0%、6 例）、発疹（20.8%、5 例）、体重減少（20.8%、5 例）、血小板減少症（20.8%、5 例）であった。治験薬に関連した TEAE はすべての用量で認められ、用量群間で顕著な傾向は認められなかった。
- グレード 3 以上の本剤又はオラパリブに関連した TEAE は、62.5%（15 例）で発現した。発現割合が 5%以上でグレード 3 以上の治験薬に関連した TEAE は高血糖（33.3%、8 例）、悪心（20.8%、5 例）、嘔吐（8.3%、2 例）、発疹（8.3%、2 例）であった。
- 試験期間中に TEAE による死亡はなかった。

- SAE は 41.7%（10 例）に発現し、ほとんどの SAE は各 1 例又は 2 例と少なかった。2 例以上で報告された SAE は、悪心（12.5%、3 例）、高血糖（8.3%、2 例）、胸水（8.3%、2 例）であり、その他の SAE は各 1 例で報告された。
- 本剤又はオラパリブの中止に至った TEAE は 12.5%（3 例）に発現した。治験薬の減量及び休薬に至った TEAE はそれぞれ 41.7%（10 例）及び 79.2%（19 例）で発現した。投与の減量及び休薬に至った最も報告が多かった TEAE は高血糖及び悪心であった。
- 試験対象集団全体で、臨床検査評価において臨床的意義のある変化は認められなかった。

<u>有効性</u>

PR 及び SD の BOR は、各々1 例及び 14 例で認められ、全体の ORR は 5.3%（95%CI：0.13, 26.03）、DCR は 84.2%（95%CI：60.42, 96.62）及び全体の PFS の中央値は 5.388 ヵ月（95%CI：3.220, 7.195）であった。すべての用量レベルにおいて、BOR 及び PFS の結果に特記すべき傾向は認められなかった。限られた症例数において、解析した腫瘍の種類及び変異の種類ごとの BOR 及び PFS の結果に矛盾は認められなかった。

<u>PK</u>

リソバリシブ及び I27 の PK データが得られた 24 例で PK を評価した。18 例が本剤 20 mg QD+オラパリブ BID の投与を受け、6 例が本剤 30 mg QD+オラパリブ BID の投与を受けた。

リソバリシブ 20 及び 30 mg の血漿中平均濃度プロファイルは単回及び反復投与後 24 時間まで定量可能であった。リソバリシブ 30 mg の血漿中平均濃度プロファイルは 20 mg より高かった。

本剤とオラパリブの単回及び反復投与時、リソバリシブの T_{max} にばらつきが認められた。T_{max} の中央値は 2.0～3.0 時間の範囲にあった。反復投与後の C_{max} 及び AUC の蓄積は、1.64～2.57 の範囲で中程度であった（表 2 に示す）。

本剤とオラパリブを単回及び反復投与したとき、I27 の T_{max} にばらつきが認められた。I27 の T_{max} の中央値は、定常状態で 5.0～6.0 時間の範囲にあった。C_{max} 及び AUC の蓄積比は、反復投与後に 3.71～4.66 の範囲にあり、リソバリシブより I27 の蓄積が大きいことを示唆している。

表 1　　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%）

Analyte	Dose (mg)	N	T_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
リソバリシブ	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 CYH33 20 mg QD+200 mg Olaparib BID and CYH33 20 mg QD+300 mg Olaparib BID

表 2　　リソバリシブ及び I27 の PK パラメータの要約（反復投与）、平均値（CV%）

Analyte	Dose (mg)	N	T_{max}[a] (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
リソバリシブ	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 CYH33 20 mg QD+200 mg Olaparib BID and CYH33 20 mg QD+300 mg Olaparib BID

結論

本試験においてパート 1 の主要目的が達成され、MTD は本剤 30 mg QD+オラパリブ 200 mg BID と特定された。安全性プロファイルは、本剤及びオラパリブの推定作用機序及び本試験までに知られている安全性プロファイルと一致しており、予期しない毒性の発現はなかった。観察された有効性から、この併用投与の予備的な臨床的エビデンスが得られた。本剤の中程度の蓄積は、本剤及びオラパリブの単回投与と比較して、反復投与後に認められた。オラパリブと併用する本剤 30 mg の血漿中平均濃度プロファイル及び PK パラメータは、オラパリブと併用する 20 mg の場合より高かった。本試験におけるこれらの所見を踏まえ、本剤のオラパリブ併用時の潜在的な臨床効果及び管理可能な安全性プロファイルについてはさらなる検討が必要と考えられる。

2.7.6.6 試験番号：CYH33-104

<table>
<tr><td>治験表題</td><td>中国人の健康成人を対象に、CYH33 を単回投与したときの PK 及び安全性に対する食事の影響を評価する臨床試験</td></tr>
<tr><td>試験期間</td><td>開始日（最初の被験者が ICF に署名した日付）：
2022 年 6 月 10 日
終了日（データカットオフ日）：
2022 年 7 月 29 日</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>主要目的：
中国人の健康成人被験者を対象に、CYH33 を単回経口投与したときの CYH33 の PK に対する食事の影響を評価する。
副次目的：
中国人の健康成人被験者を対象に、CYH33 を単回投与したときの安全性に対する食事の影響を評価する。
CYH33 単回投与時の PD バイオマーカーの変化を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本試験は、単施設、ランダム化、非盲検、3 期（絶食、高脂肪食及び低脂肪食）、クロスオーバー、単回投与第 I 相試験である。
本試験では CYH33 40 mg 単剤を投与した。
本試験には 18 例が組み入れられ、各投与順序群に 3 例ずつ、6 つの投与順序群をランダムに割り付けた。以下の被験者割付け表に示したとおり、絶食下、高脂肪食及び低脂肪食摂取後に治験薬を 3 期にわたって投与した。
被験者割付け表
<table>
<tr><th>投与順序</th><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th><th>第 3 期</th></tr>
<tr><td>1</td><td>絶食下</td><td>高脂肪食</td><td>低脂肪食</td></tr>
<tr><td>2</td><td>絶食下</td><td>低脂肪食</td><td>高脂肪食</td></tr>
<tr><td>3</td><td>高脂肪食</td><td>絶食下</td><td>低脂肪食</td></tr>
<tr><td>4</td><td>高脂肪食</td><td>低脂肪食</td><td>絶食下</td></tr>
<tr><td>5</td><td>低脂肪食</td><td>絶食下</td><td>高脂肪食</td></tr>
<tr><td>6</td><td>低脂肪食</td><td>高脂肪食</td><td>絶食下</td></tr>
</table>
各期中、被験者に CYH33 を単回投与し、各投与後 7 日間 PK 用に採血した。被験者は治験実施計画書に従って食事、治験薬投与及び PK 採血を完了し、各期の治験薬投与後 8 日目に AE の特性を評価するため必要な安全性関連の検査を実施した。AE が発現した場合は、次回投与の前まで追跡調査を実施した。次回投与の前に、AE が発現していないか、未回復の AE がグレード 1 である場合、被験者は次の期に進み、治験薬の投与を継続することができた。ただし、次の期に移行する前に被験者の空腹時血漿血糖値はベースライン値又は正</td></tr>
</table>

	常範囲内に回復する必要があった。グレード 1 を超える AE が発現した場合、その被験者はその後の試験への参加を中止した。治験責任医師は、AE が回復、安定、ベースライン時の状態まで回復する、もしくは被験者が追跡不能となる（いずれか早い方）まで、被験者の安全性を追跡した。各投与間の休薬期間は 14 日間以上とした。
被験者数	**計画時：** 約 18 例。 **組み入れ症例数：** 合計 18 例がスクリーニング検査で適格基準を満たし、全例が登録された。このうち 17 例が試験を完了した。
治験薬の含量、バッチ番号、用量及び投与方法	**治験薬：** 本剤（リソバリシブメシル酸塩として計算）10 mg を含有する錠剤 **用法及び用量：**40 mg 単回投与（10 mg/錠、4 錠）。 **絶食条件：**被験者は一晩絶食（10 時間以上）し、翌朝に CYH33 錠（40 mg）を 240 mL の温水とともに服用した。規定された飲水を除き、治験薬投与の 1 時間前から 2 時間後は飲水を制限し、それ以外は随時飲水を可とした。治験薬投与後 4 時間以内は絶食とし、約 9 時間後に夕食を摂取した。 **食事条件（高脂肪食又は低脂肪食）：**一晩 10 時間以上絶食後、翌朝 30 分以内に高脂肪食／低脂肪食を摂取した（すべての食事を摂取する）。食事開始 30 分後に CYH33 錠（40 mg）を 240 mL の温水とともに経口投与した。治験薬投与の 1 時間前から 2 時間後は飲水制限し（高脂肪食及び低脂肪食摂取時の飲水を含め、総飲水量 500 mL 以下）、それ以外は随時飲水を可能とした。治験薬投与後 4 時間以上は絶食とし、約 9 時間後に夕食を摂取した。
投与期間	単回投与
試験評価項目	**PK 評価項目：** · $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、λ_z、CL/F、V/F **PD 評価項目：** · 血中ブドウ糖及び C-ペプチドのベースライン時との変化量 **安全性評価項目：** · AE · 臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査、凝固検査） · バイタルサイン（体重を含む） · 身体的診察 · 12 誘導心電図

統計手法	**症例数設定** 本試験は 3 期で実施され、各 3 例が 6 種類の食事順序（合計 18 例）で実施できるように計画した。 **PK 解析** ノンコンパートメント解析法（Phoenix WinNonlin 7.0 以降）を用いて、絶食下、高脂肪食及び低脂肪食摂取後に得られた CYH33 及びその代謝物 I27 を解析した（パラメータ：AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、λ_z、CL/F、V/F を含むが、これらに限定されない）。 絶食下及び食後に得られた CYH33 及び I27 の PK パラメータの記述統計解析を実施した。記述統計量は、平均値、標準偏差、中央値、四分位数、変動係数、最小値及び最大値であった（該当する場合、幾何平均を示す）。 絶食下、高脂肪食及び低脂肪食摂取後に、それぞれ CYH33 及び I27 の平均（平均±SD）及び個々の濃度-時間曲線をプロットした。 絶食下、高脂肪食及び低脂肪食摂取後の血漿中の CYH33 と I27 の主要な PK パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）の比較に基づき、食後投与の生物学的利用能を評価すること、すなわち食事が治験薬の吸収量及び速度への影響を評価することを目的とした。C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} を対数変換し、生物学的利用能を評価した。食後と絶食下投与時の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比の 90%信頼区間が 80.00～125.00%の範囲にあるとき、食事は治験薬の吸収量及び速度に影響を及ぼさないと判断した。影響があった場合は、その影響と影響の程度を詳細に記述することとした。 **PD 解析** CYH33 の阻害作用を評価するため薬力学的バイオマーカーのベースライン時からの変化量を要約及び記述統計量を解析した。 **安全性解析** AE は MedDRA の SOC 及び PT リストに従ってコード化し、NCI-CTCAE ver 5.0 を用いて有害事象のグレードを判定した。 AE、SAE、TRAE、治験薬に関連した SAE、グレード別の AE、グレード別の SAE、グレード 3 以上の AE、治験薬に関連したグレード 3 以上の AE、死亡に至った AE 及び治験薬投与中止に至った AE の発現割合、発現数の要約統計量を絶食下、高脂肪食及び低脂肪食摂取後で算出し、さらに SOC 及び PT 別に解析した。 死亡、SAE 及び中止に至った有害事象の一覧表を作成した。 臨床検査値について、NCI-CTCAE に従って解析及び要約し、ベースライン時のグレードとベースライン時以降の最高グレードとのクロ

	ス集計（シフト表）を作成した。すべての臨床検査異常値の一覧表を作成した。 バイタルサイン、身体的診察及び心電図指標の結果に関して、来院及び食事に関する変数（絶食下、高脂肪食及び低脂肪食摂取後）に従って記述した。連続変数については、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値を記述し、ベースラインからの変化量を一覧表にした。バイタルサイン、身体的診察及び心電図の異常値は、被験者ごとに一覧表にした。
試験結果	**PK の結果** · CYH33 40 mg を単回経口投与したとき、低脂肪及び高脂肪食摂取後の CYH33 の血漿中曝露量は絶食下と比較して有意に高く、C_{max} は絶食下に比べて約 1.51～1.76 倍、AUC_{0-t} は約 1.38～1.42 倍、AUC_{0-inf} は約 1.35～1.40 倍であった。 · 低脂肪及び高脂肪食摂取後の I27 の血漿中曝露量は、CYH33 40 mg を単回経口投与したときの絶食下の曝露量よりも有意に高く、C_{max} は絶食下の約 1.44～1.45 倍、AUC_{0-t} は約 1.30～1.37 倍、AUC_{0-inf} は約 1.30～1.36 倍であった。 · CYH33 の T_{max} の中央値は食事条件による差はなく、いずれも 4.00 時間であった。T_{max} の中央値（範囲）は絶食下群で 4.00 時間（2.50～6.00 時間）、低脂肪食群で 4.00 時間（2.50～6.00 時間）、高脂肪食群で 4.00 時間（2.00～6.00 時間）であった。 · 高脂肪食摂取後の I27 の T_{max} の中央値は、絶食下及び低脂肪食摂取後と比較して有意に長く、12 時間遅延した。T_{max} の中央値（範囲）は、それぞれ絶食下投与群で 12.00 時間（4.00～48.00 時間）、低脂肪食群で 12.00 時間（6.00～24.00 時間）、高脂肪食群で 24.00 時間（8.00～36.00 時間）であった。 · 異なる食事条件下での CYH33 の $t_{1/2}$ は 21.9～23.1 時間の範囲内で同程度であり、食事は CYH33 の消失に影響を及ぼさないことが示された。 · 異なる食事条件下での I27 の $t_{1/2}$ は 28.0～28.3 時間の範囲内で同程度であり、食事は I27 の消失に影響を及ぼさないことが示された。また、曝露パラメータ（AUC 及び C_{max}）を用いて算出した、代謝物（MW = 540.57 g/mol）の未変化体（MW = 598.60 g/mol）に対する比には有意差は認められず、MR_{AUC} は 37.2～42.7%、MR_{Cmax} は 27.2～33.6%であった。 · 低脂肪食又は高脂肪食摂取後の CYH33 の PK パラメータの絶食下に対する幾何平均比の 90%CI は、すべて食事の影響の基準

	（80～125%）上限を超えており、食事の影響があることが示された。低脂肪食摂取後の CYH33 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の絶食下に対する幾何平均比（90%CI）は、それぞれ 175.5%（160.0%、192.5%）、137.5%（131.6%、143.7%）及び 135.2%（129.4%、141.2%）であった。高脂肪食摂取後の CYH33 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の絶食下に対する幾何平均比（90%CI）は、それぞれ 151.4%（135.2%、169.6%）、141.7%（134.8%、148.9%）及び 139.5%（133.0%、146.3%）であった。 · 低脂肪食又は高脂肪食摂取後の I27 の PK パラメータの絶食下に対する幾何平均比の 90%CI は、すべて食事の影響の基準（80～125%）上限を超えており、食事の影響があることが示された。低脂肪食摂取後の I27 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の絶食下に対する幾何平均比（90%CI）は、それぞれ 144.4%（135.0%、154.6%）、130.0%（119.8%、141.1%）、129.7%（120.1%、139.9%）であった。高脂肪食摂取後の I27 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の絶食下に対する幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 145.2%（134.6%、156.7%）、136.9%（128.8%、145.6%）、135.9%（128.1%、144.3%）であった。 **PD の結果** · 空腹時血漿血糖値及び C-ペプチド値はいずれも、CYH33 40 mg を単回経口投与したとき、ベースライン時と比較して投与 2 時間後及び 4 時間後に上昇した。このうち、空腹時血漿血糖値はベースライン時と比較して投与 2 時間後に約 15%、空腹時 C-ペプチド値はベースライン値と比較して投与 2 時間後に約 150%上昇した。 **安全性の結果** · 絶食下、低脂肪食及び高脂肪食摂取後に CYH33 の投与を受けた 33.3%（6 例）に TEAE が発現した。いずれもグレード 1 であった。TRAE は 27.8%（5 例）に認められた。すべての TEAE は試験終了時までに回復した。 · 発現割合が 10%以上の TEAE の SOC は、臨床検査及び心臓障害であった。 · PT 別の TRAE は、ALT 増加が 11.1%（2 例）、血中トリグリセリド増加が 11.1%（2 例）、洞性徐脈が 11.1%（2 例）、抱合ビリルビン増加が 5.6%（1 例）であった。 · TEAE が発現した被験者は、それぞれ絶食下で 22.2%（4 例）、低脂肪食摂取後で 29.4%（5 例）、高脂肪食摂取後で 16.7%（3 例）であった。TRAE が発現した被験者はそれぞれ絶食下で

	22.2%（4 例）、低脂肪食摂取後で 17.6%（3 例）、高脂肪食摂取後で 11.1%（2 例）であった。 · グレード 3 以上の TEAE は発現しなかった。 · SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE は発現しなかった。 · 臨床検査パラメータ、バイタルサイン、身体的診察、12 誘導心電図に臨床的意義のある異常は発現しなかった。 · 中国人の健康男性被験者に CYH33 40 mg を絶食下、低脂肪食及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの安全性はおおむね良好であった。
結論	**PK：** · CYH33 40 mg を単回経口投与したとき、低脂肪食及び高脂肪食摂取後の CYH33 及び I27 の血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC）は絶食下と比較して有意に高く、CYH33 の C_{max} 及び AUC は絶食下と比較してそれぞれ約 1.51～1.76 倍及び 1.35～1.42 倍、I27 の C_{max} 及び AUC は絶食下と比較してそれぞれ約 1.44～1.45 倍及び 1.30～1.37 倍であった。 · T_{max} の中央値は絶食下、高脂肪食及び低脂肪食摂取後で同程度であり、いずれも 4 時間であったことから、食事は CYH33 の吸収速度に影響しないことが示された。しかし、高脂肪食摂取後の I27 の T_{max} の中央値は、絶食下及び低脂肪食摂取後と比較して長く、高脂肪食摂取後の血漿中 I27 の C_{max} 到達時間が遅延することが示唆された。 **PD：** · 空腹時血漿血糖値及び C-ペプチド値は、CYH33 40 mg を単回経口投与したとき、いずれも投与 4 時間後以内にベースライン値と比較して上昇し、空腹時血漿血糖値の最大上昇率は約 15%、空腹時 C-ペプチドの最大上昇率は約 150%であった。 **安全性：** · 中国人の健康男性被験者に CYH33 40 mg を絶食下、高脂肪食摂取後又は低脂肪食摂取後に投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.7　試験番号：CYH33-105

治験表題：中国人の健康成人男性被験者を対象とした［^{14}C］CYH33 のマスバランス試験	
試験期間：71 日間（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） （最初の被験者の同意取得日から最後の被験者の最終来院完了日まで）	**開発相：**第 I 相／マスバランス試験
治験の目的： **主要目的：** · 健康男性被験者に［^{14}C］CYH33 を経口投与したときの排泄物中の総放射能を定量的に分析し、放射能排泄比の特性を明らかにするとともに、ヒトにおける主要な排泄経路を特定する。 · ［^{14}C］CYH33 を経口投与したときのヒト血漿、尿、及び糞便中における［^{14}C］CYH33 の生体内変換プロファイルを求め、主要代謝物を特定し（総放射能 AUC 又は投与量のほぼ 10%又は 10%以上）、生体内変換及び排泄経路の特徴を明らかにする。 · ［^{14}C］CYH33 を単回経口投与したときの全血及び血漿中の総放射能を定量的に分析し、PK パラメータの特性を明らかにし、全血及び血漿中の総放射能の分布を解析する。 **副次目的：** · LC-MS/MS 法を用いて血漿中の CYH33 及びその主要代謝物（活性代謝物 I27 を含む）濃度を定量的に分析し、血漿中の CYH33 及びその主要代謝物の PK パラメータを求める。 · 健康男性被験者に［^{14}C］CYH33 を単回経口投与したときの安全性を評価する。	
評価項目： **［主要評価項目］** · 尿及び糞便中への放射性標識薬物の累積量及び排泄率 · ヒト血漿中の総放射能曝露量に対する CYH33 及び代謝物の割合 · ヒト尿及び糞便中の投与量に対する CYH33 及び代謝物の割合 · ヒト血漿中、尿中及び糞便中の主要代謝物の特定 · ヒト血漿中総放射能の薬物動態パラメータ：C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、MRT、AUC 等 · 各測定時点におけるヒト全血中及び血漿中総放射能濃度の比 **［副次評価項目］** · CYH33 及び主要代謝物の PK パラメータ · AE、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体的診察等	
試験デザイン：単施設、単回投与、非盲検	
方法： 本試験は以下の 2 段階から構成した。 **ステージ 1：**スクリーニング期にスクリーニング基準を満たした健康成人男性 2～4 例を治験薬投与 2 日前に治験実施医療機関に入院させ、治験薬投与前日にベースライン検査を実施した。投与前日のランダム尿（-24～0 h）及びランダム便検体（-24～0 h）を採取した。最初の 2	

例をスクリーニング番号の小さい番号から大きい番号の順に組み入れ、治験薬投与前 10 時間以上絶食し、2 時間絶水するようにした。治験薬投与日の朝、投与前 1 時間以内に採血した後、空腹時に 240 mL の温水とともに治験薬を経口投与し、その後 4 時間の絶食及び 2 時間の絶水を行った。被験者から治験薬投与後 0～504 時間で治験実施計画書に規定した時間間隔で尿、糞便検体、血液検体を採取した。本試験では、検出結果に基づいて検体採取期間を設定しており、生体試料の採取を事前に終了できるか、又は検体採取期間を延長する必要があるか決定された。生体試料の採取時間が 504 時間を超える場合には、中止基準に該当するまで 24 時間ごと（又は実際の状況に応じて治験責任医師が決定した適切な時間ごと）に尿及び糞便検体の採取を継続し、中止基準に該当するまで 24 時間ごと又は整数倍の時間ごとに血液検体の採取を継続した。検体採取終了日まで安全性のモニタリングを継続した。

ステージ 2：ステージ 1 の結果に基づき、治験実施計画書の改訂の要否を決定した。その後、さらに 4～6 例が適切な時期に試験に組み入れられた。ステージ 2 の手順はステージ 1 と同様であった。

本試験では、検出結果に基づいて検体採取期間を設定しており、生体試料の採取を事前に終了できるか、又は検体採取期間を延長する必要があるか決定された。

検体採取中止基準：

1. 排泄：各被験者から採取した生体試料（尿+糞便）中の総放射能が投与量の 80%を超え、2 日間連続で採取した放射能が投与量の 1%未満であった。
2. 血漿検体中放射能：血漿中放射能濃度が検出バックグラウンド値の 3 倍未満であった。

最終的に、放射能の検出結果、安全性評価及び実際の状況に応じて、治験責任医師が該当するする検体採取を中止すべきか否か判断した。

検体採取の中止基準を満たした被験者は、臨床検査を完了し、臨床観察中に臨床的に意義がある異常が認められなかった場合、該当する群から除くことができた。臨床検査中に異常かつ臨床的に意義がある病状が認められた場合、被験者は再検査のため治験実施医療機関に来院し（再来院の時間は治験責任医師が決定する）、正常値又は治験責任医師が許容可能と判断するレベルに回復するまで追跡調査を受けた。

被験者数：6～8 例の健康男性被験者を組み入れることが予定され、実際に 6 例の健康男性被験者が組み入れられ、すべての被験者が治験を完了した。

投与方法： 40 mg/120 μCi［^{14}C］CYH33 含有懸濁液を 10 時間以上の絶食及び 2 時間の絶水後、空腹時に経口投与した。治験責任医師は服薬が 5 分以内であったことを確認し、投与後 4 時間の絶食及び 2 時間の絶水を継続させた。

用量：各被験者の目標用量は 40 mg/120 μCi の［^{14}C］CYH33（CYH33 の遊離塩基として）とした。調製手順及び投与後の容器内残存放射能の実測結果によると、6 例の被験者に実際に投与された用量（平均値±SD）は CYH33 遊離塩基として 40.0±0.117 mg であり、総放射能の平均値は 123 μCi であった。

統計手法：

1. 人口統計学的及びベースラインの特性：

人口統計学的データ及びベースライン時の特性について要約した。計量データは、症例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値により要約した。計数データは症例数及び割合により要約した。

2. PK の統計解析：

血漿中の総放射能、CYH33 とその代謝物（活性代謝物 I27 を含む）の C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、MRT などの PK パラメータをそれぞれ算出した。上記のパラメータに対して記述的統計解析を実施した。これには、算術平均、標準偏差、変動係数、幾何平均、幾何平均の変動係数、最小値、最大値、中央値が含まれたが、これらに限定されなかった。また、個別及び平均血漿中放射線濃度-時間曲線をプロットした。各時点における全血／血漿中放射能濃度比を全血／血漿中放射能濃度に基づいてプロットした。

3. 放射能排泄の統計解析：

測定した放射能濃度及び各被験者の尿及び糞便重量に基づき、各採取期間中の尿及び糞便中の放射能排泄量及び総投与量に対する割合を、各被験者に実際に投与された放射能量と比較して算出した。投与後の各時間の各被験者の回収率、累積データ、累積排泄曲線を算出及びプロットし、記述統計量を算出し、平均値±標準偏差で示した。

4. 代謝物分析：

血漿、尿及び糞便中の放射性代謝物のクロマトグラムを統合し、それぞれの放射性ピークのピーク面積及び検体の総放射能量に対する各ピークの割合を求めた。最終的に、尿中及び糞便中に含まれる各代謝物の投与量に対する割合、又は血漿中の循環代謝物の総曝露量 AUC に対する割合を算出するために用いた。

5. 安全性解析：

NCI-CTCAE ver 5.0 に従い、AE 及びグレードを記述し、解析した。MedDRA ver 26.0 を用いて、SOC 及び PT 別に AE の件数及び割合を一覧表として示した。臨床検査結果、バイタルサイン及び 12 誘導心電図を含むその他の安全性の結果は、記述統計量により解析した。

結果の要約

解析したデータセット及び人口統計学的特性：

29 例がスクリーニングを受け、6 例が組み入れられ治験薬の投与を受けた。6 例全例が試験を完了し、これらを最終的に PK 濃度解析対象集団、PK パラメータ解析対象集団、マスバランス解析対象集団及び安全性解析対象集団（SAS）に含めた。

本試験に組み入れられた被験者の年齢は 34.0±5.66 歳、性別は全例男性、民族は漢民族、身長（平均±標準偏差）は 172.20±7.650 cm、体重（平均±標準偏差）は 69.78±8.717 kg、BMI（平均±標準偏差）は 23.48±2.001 kg/m^2 であった。

PK の結果：

1. PK パラメータ

中国人の健康成人男性 6 例に 40 mg/120 μCi の［^{14}C］CYH33 を単回経口投与した結果、血漿中総放射能（TRA）の T_{max} の中央値は 1.50（1.00、2.50）時間であった。血漿中 TRA の C_{max}

の平均値は 83.5±17.7 ng Eq./mL であり、C_{max} に達した後、TRA 濃度は経時的に低下したが、被験者 [redacted] では投与 144 時間後も TRA が検出可能であった。血漿中 TRA の AUC_{0-t} の平均値は 3480±1520 h·ng Eq./mL であった。$AUC_{0-\infty}$の平均値は 4200±2230 h·ng Eq./mL であった。$MRT_{0-\infty}$の平均値は 58.1±26.4 h、$t_{1/2}$ の平均値は 39.3±20.5 h、V_z/F は 550±125 L であった。CL/F の平均値は 11.1±3.70 L/h であった。

血漿中 CYH33 遊離塩基の T_{max} の中央値は、血漿中 TRA と同様で、1.50（1.00、2.50）時間であった。CYH33 遊離塩基の平均 C_{max} は 61.1±12.0 ng/mL であり、C_{max} に達した後、放射能濃度は経時的に低下したが、被験者 [redacted] では投与 144 時間後も放射能が検出可能であった。$t_{1/2}$ の平均値は 25.4±7.18 h と推定され、血漿中 TRA の $t_{1/2}$ よりも短く、$MRT_{0-\infty}$の平均値は 37.7±11.8 h であった。平均 AUC_{0-t} 値は 1550±723 h·ng/mL、平均 $AUC_{0-\infty}$値は 1720±771 h·ng/mL であり、TRA $AUC_{0-\infty}$の約 40.95%を占めた。V_z/F の平均値は 909±227 L、CL/F の平均値は 26.4±9.43 L/h であった。

血漿中の活性代謝物 I27 の T_{max} の中央値は、血漿中の TRA よりも遅く、18.0（4.00、24.0）時間であった。平均 C_{max} は 23.0±8.16 ng Eq./mL であり、C_{max} に達した後、放射能濃度は経時的に低下し、被験者 [redacted] では投与 168 時間後も放射能が検出可能であった。$t_{1/2}$ の平均値は 31.5±15.0 h と推定され、$MRT_{0-\infty}$の平均値は 61.4±23.1 h であった。平均 AUC_{0-t} 値は 1710±866 h·ng Eq./mL、$AUC_{0-\infty}$の平均値は 1960±1310 h·ng Eq./mL であり、それぞれ TRA $AUC_{0-\infty}$の 46.67%及び CYH33 遊離塩基の 113.95%を占めた。

2. 全血中と血漿中の総放射能比

全血検体中の放射能を検出するために予定した時点は 2 時間、4 時間、12 時間、24 時間、72 時間及び 120 時間であったが、実際には 2 時間、4 時間、12 時間及び 24 時間の全血サンプルのみで放射能が検出された。様々な時点で定量可能な検体の全血／血漿比は 0.746～0.875 であり、各時点における平均値は 0.763～0.822 であったことから、［^{14}C］CYH33 及び関連物質は全血中の血液細胞にある程度結合していることが示された。

3. 排泄の結果

480 時間にわたる尿及び糞便中への放射能の平均回収率は投与量の 96.05±3.61%であった。放射能の大部分は糞中に排泄され、投与量の 86.45±6.02%を占め、放射能の 9.60±3.51%が尿中から回収された。6 例の平均総放射能排泄率は投与後 144 時間以内に投与量の 90.00%を超え、投与後 192 時間以降は 1 日あたり投与量の 1.00%未満で徐々に排泄された。

4. 代謝の結果

オンライン放射能モニターと併用した LC-MS/MS により代謝物の特定及び／又は識別を実施した。LC-MS/MS によって、未変化体 CYH33 に加えて、CYH33 の加水分解物（M540、I27 として確認）、I27 のピペラジン環の脱エチル化物（M514）を含む、計 2 種類の放射性代謝物が血漿、尿及び糞便中で暫定的に識別された。

血漿

AUC プール血漿中で識別された代謝物は、循環血漿中の総血漿中放射能の 99.59%を占めた。未変化体が顕著な放射能ピークを形成し、血漿中総放射能の 48.64%を占めた。血漿中の主代謝物は M540（I27）であり、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かった。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。尿中で識別された放射能ピークは尿中総放射能の 88.75%を占め、未変化体は投与量の 1.12%を占めた。M540（I27）は、尿中で顕著な代謝物であり、投与量の 6.35%を占めた。また、代謝物 M514 は尿中にも検出され、投与量の 1.05%を占めた。

糞便

投与した放射能の主な排泄経路は糞便中排泄であった。糞便中の 0～480 時間の総回収率は投与量の 86.45%であった。0～480 時間プールした糞便抽出物中に約 89.99%の放射能ピークが確認された。未変化体はプールした糞便検体中で顕著な放射能ピークを示し、投与量の 65.90%を占めた。糞便中からは 2 種類の代謝物 M540（I27）及び M514 が検出され、それぞれ投与量の 4.98%及び 6.92%を占めた。

代謝経路

代謝物の識別結果に基づき、健康被験者における CYH33 の代謝経路は、アミド加水分解であり、さらにピペラジン環の脱エチル化であると推定された。

安全性の結果：

中国人の健康成人男性 6 例に 40 mg/120 μCi の［^{14}C］CYH33 を単回経口投与した結果、グレード 3 以上の AE は発現せず、早期中止した被験者もいなかった。組み入れられたすべての被験者が試験を完了した。

TEAE は 3 例に 5 件認められたが（発現割合 50.0%）、いずれも治験薬との関連はなく、介入処置をせずに回復した。被験者 [redacted] では口腔内潰瘍形成が認められた。被験者 [redacted] では口腔内潰瘍形成及び口腔咽頭痛が認められた。被験者 [redacted] では血中アルカリホスファターゼ増加が認められた。上記の TEAE はすべてグレード 1 であった。被験者 [redacted] では、グレード 2 の血中トリグリセリド（TG）増加が認められた。

また、バイタルサイン、身体的診察、12 誘導心電図及び臨床検査（通常の血液検査、通常の尿検査、凝固機能検査及び便潜血検査）において、異常及び臨床的意義のある変化は認められなかった。

結論：

本試験では、中国人の健康成人男性被験者 6 例を対象に、40 mg/120 μCi の［^{14}C］CYH33 を絶食下で単回経口投与し、［^{14}C］CYH33 の吸収、代謝、排泄及び安全性を検討した。

1. ［^{14}C］CYH33 は、経口投与後速やかに吸収され、徐々に消失した。血漿中の TRA 及び CYH33 遊離塩基の T_{max} の中央値は 1.50 時間であり、血漿中の主要循環活性代謝物 I27 の T_{max} の中央値は 18 時間であった。血漿中 TRA の $AUC_{0-\infty}$は 4200±2230 h·ng Eq./mL であった。CYH33 遊離塩基の $AUC_{0-\infty}$は 1720±771 h·ng/mL であり、総放射能曝露量の 40.95%を占めた。未変化体以外では、主要循環活性代謝物である I27 の $AUC_{0-\infty}$は 1960±1310 h·ng Eq./mL であり、血漿中総放射能曝露量の 46.67%を占め、未変化体の約 1.14 倍であった。TRA、未変化体 CYH33 の遊離塩基及び主要循環活性代謝物 I27 の推定 $t_{1/2}$ はそれぞれ 39.3±20.5 h、25.4±7.18 h 及び 31.5±15.0 h であり、TRA 及び未変

化体 CYH33 の遊離塩基の V_z/F はそれぞれ 550±125 L 及び 909±227 L、CL/F は 11.1±3.70 L/h 及び 26.4±9.43 L/h であった。

2. ［^{14}C］CYH33 及び関連物質の血液細胞への顕著な結合は認められなかった。
3. CYH33 はヒトの体内から主に糞便を介して排泄され、糞便中から回収された放射能は投与量の約 86.45±6.02%を占めた。尿中に排泄される量は少なく、投与量の 9.60±3.51%であった。6 例の平均総放射能排泄率は投与後 144 時間以内に投与量の 90.00%を超え、投与後 192 時間以降の 1 日あたり排泄量は投与量の 1.00%未満であった。糞便中及び尿中への総排泄率は、投与後 0～480 時間で投与量の約 96.05±3.61%を占めた。糞便中の主な放射性成分は未変化体であり、投与量の 65.90%を占めた。糞便中では、未変化体 CYH33 以外に、活性代謝物 I27 及び M514 がそれぞれ投与量の 4.98%及び 6.92%、尿中では未変化体が 1.12%、活性代謝物 I27 及び M514 がそれぞれ投与量の 6.35%及び 1.05%を占めた。
4. ヒトにおける CYH33 の主要代謝経路はアミド加水分解であり、さらにピペラジン環の脱エチル化であった。
5. ［^{14}C］CYH33 40 mg/120 μCi を中国人の健康成人男性被験者に絶食下で単回投与したとき、安全で良好な忍容性が確認された。

2.7.6.8 付録

2.7.6.8.1 個々の試験の有害事象の種類及び発現数の要約

2.7.6.8.1.1 CYH33-G201 試験

表 2.7.6.8-1. SOC 別、PT 別及び CTCAE 最高グレード別の TEAE - CYH33-G201 試験（SAS）

		Total (N=93)			
MedDRA System Organ Class **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)
胃腸障害	90 (96.8)	27 (29.0)	26 (28.0)	0	1 (1.1)
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
嘔吐	30 (32.3)	0	0	0	0
腹痛	21 (22.6)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
便秘	18 (19.4)	0	0	0	0
腹部膨満	9 (9.7)	0	0	0	0
腹水	8 (8.6)	8 (8.6)	8 (8.6)	0	0
胃炎	5 (5.4)	0	0	0	0
肛門周囲痛	3 (3.2)	0	0	0	0
胃腸出血	3 (3.2)	3 (3.2)	2 (2.2)	0	1 (1.1)
口角口唇炎	2 (2.2)	0	0	0	0
歯肉痛	2 (2.2)	0	0	0	0
腸閉塞	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
腹部不快感	2 (2.2)	0	0	0	0
血便排泄	2 (2.2)	0	0	0	0
裂肛	2 (2.2)	0	0	0	0
食道炎	2 (2.2)	0	0	0	0
イレウス	1 (1.1)	0	0	0	0
レッチング	1 (1.1)	0	0	0	0
亜イレウス	1 (1.1)	0	0	0	0
十二指腸炎	1 (1.1)	0	0	0	0
口内乾燥	1 (1.1)	0	0	0	0
口唇痛	1 (1.1)	0	0	0	0
口腔内痛	1 (1.1)	0	0	0	0
大腸潰瘍	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
小腸瘻	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
急性膵炎	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
急性食道粘膜病変	1 (1.1)	0	0	0	0
悪性消化管閉塞	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
慢性胃炎	1 (1.1)	0	0	0	0
排便回数増加	1 (1.1)	0	0	0	0
歯の脱落	1 (1.1)	0	0	0	0
歯周病	1 (1.1)	0	0	0	0
歯嚢胞	1 (1.1)	0	0	0	0
歯痛	1 (1.1)	0	0	0	0
消化不良	1 (1.1)	0	0	0	0
細菌叢異常	1 (1.1)	0	0	0	0
結腸瘻	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
胃ポリープ	1 (1.1)	0	0	0	0

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Total (N=93) Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
胃出血	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
胃腸障害	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	0	0	0	0
腸炎	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
舌炎	1 (1.1)	0	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (1.1)	0	0	0	0
非感染性虫垂炎	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
食道痛	1 (1.1)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	86 (92.5)	41 (44.1)	39 (41.9)	1 (1.1)	1 (1.1)
高血糖	83 (89.2)	30 (32.3)	30 (32.3)	0	0
食欲減退	38 (40.9)	7 (7.5)	7 (7.5)	0	0
低カリウム血症	19 (20.4)	12 (12.9)	12 (12.9)	0	0
低アルブミン血症	16 (17.2)	3 (3.2)	3 (3.2)	0	0
低ナトリウム血症	11 (11.8)	3 (3.2)	3 (3.2)	0	0
高コレステロール血症	10 (10.8)	0	0	0	0
低カルシウム血症	6 (6.5)	0	0	0	0
高尿酸血症	5 (5.4)	0	0	0	0
低リン血症	4 (4.3)	0	0	0	0
低血糖	4 (4.3)	0	0	0	0
低クロール血症	3 (3.2)	0	0	0	0
低マグネシウム血症	3 (3.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
高トリグリセリド血症	3 (3.2)	0	0	0	0
低亜鉛血症	2 (2.2)	0	0	0	0
脱水	2 (2.2)	0	0	0	0
ケトアシドーシス	1 (1.1)	0	0	0	0
ケトーシス	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
ビタミンD欠乏	1 (1.1)	0	0	0	0
亜鉛欠乏	1 (1.1)	0	0	0	0
代謝性アシドーシス	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)
微量元素欠乏	1 (1.1)	0	0	0	0
栄養障害	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
飢餓性ケトアシドーシス	1 (1.1)	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
高カルシウム血症	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0
高乳酸血症	1 (1.1)	0	0	0	0
高脂血症	1 (1.1)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	78 (83.9)	36 (38.7)	36 (38.7)	0	0
発疹	69 (74.2)	32 (34.4)	32 (34.4)	0	0
皮膚乾燥	15 (16.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
脱毛症	8 (8.6)	0	0	0	0
湿疹	6 (6.5)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	4 (4.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
そう痒症	4 (4.3)	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (4.3)	0	0	0	0
紅斑	3 (3.2)	0	0	0	0
多形紅斑	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
皮膚亀裂	2 (2.2)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
皮膚炎	2 (2.2)	0	0	0	0

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Total (N=93) Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
うっ滞性皮膚炎	1 (1.1)	0	0	0	0
おむつ皮膚炎	1 (1.1)	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.1)	0	0	0	0
皮膚腫瘤	1 (1.1)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	70 (75.3)	13 (14.0)	10 (10.8)	1 (1.1)	2 (2.2)
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
発熱	16 (17.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
顔面浮腫	15 (16.1)	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
浮腫	3 (3.2)	0	0	0	0
全身性浮腫	2 (2.2)	0	0	0	0
多臓器機能不全症候群	2 (2.2)	2 (2.2)	0	1 (1.1)	1 (1.1)
インフルエンザ様疾患	1 (1.1)	0	0	0	0
全身健康状態悪化	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
死亡	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)
血液およびリンパ系障害	62 (66.7)	21 (22.6)	19 (20.4)	2 (2.2)	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
好中球減少症	13 (14.0)	5 (5.4)	5 (5.4)	0	0
白血球減少症	9 (9.7)	0	0	0	0
リンパ球減少症	3 (3.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
脾臓梗塞	1 (1.1)	0	0	0	0
臨床検査	60 (64.5)	17 (18.3)	16 (17.2)	1 (1.1)	0
体重減少	41 (44.1)	7 (7.5)	7 (7.5)	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
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (8.6)	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
血中ビリルビン増加	8 (8.6)	0	0	0	0
フィブリンＤダイマー増加	6 (6.5)	0	0	0	0
リパーゼ増加	6 (6.5)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (6.5)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
尿中ケトン体陽性	5 (5.4)	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (4.3)	0	0	0	0
血中尿素増加	4 (4.3)	0	0	0	0
便潜血陽性	3 (3.2)	0	0	0	0
尿潜血陽性	3 (3.2)	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	3 (3.2)	0	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (2.2)	0	0	0	0
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	1 (1.1)	0	0	0	0
グリコヘモグロビン増加	1 (1.1)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Total (N=93) Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
トロポニン増加	1 (1.1)	0	0	0	0
トロンビン時間延長	1 (1.1)	0	0	0	0
フィブリン増加	1 (1.1)	0	0	0	0
ヘマトクリット増加	1 (1.1)	0	0	0	0
ヘモグロビン増加	1 (1.1)	0	0	0	0
リンパ球数増加	1 (1.1)	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (1.1)	0	0	0	0
体重増加	1 (1.1)	0	0	0	0
便中ウロビリノーゲン異常	1 (1.1)	0	0	0	0
凝固検査異常	1 (1.1)	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (1.1)	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.1)	0	0	0	0
尿円柱陽性	1 (1.1)	0	0	0	0
尿沈渣陽性	1 (1.1)	0	0	0	0
尿量減少	1 (1.1)	0	0	0	0
心拍数増加	1 (1.1)	0	0	0	0
白血球数増加	1 (1.1)	0	0	0	0
眼圧上昇	1 (1.1)	0	0	0	0
網状赤血球数減少	1 (1.1)	0	0	0	0
肝酵素上昇	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
肺動脈圧上昇	1 (1.1)	0	0	0	0
腫瘍マーカー上昇	1 (1.1)	0	0	0	0
血中クレアチニン異常	1 (1.1)	0	0	0	0
血中フィブリノゲン増加	1 (1.1)	0	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (1.1)	0	0	0	0
血中リン増加	1 (1.1)	0	0	0	0
血中尿素減少	1 (1.1)	0	0	0	0
血中尿酸減少	1 (1.1)	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.1)	0	0	0	0
血小板数増加	1 (1.1)	0	0	0	0
血清糖化蛋白増加	1 (1.1)	0	0	0	0
駆出率減少	1 (1.1)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	51 (54.8)	14 (15.1)	11 (11.8)	1 (1.1)	2 (2.2)
尿路感染	11 (11.8)	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	9 (9.7)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0
上気道感染	7 (7.5)	0	0	0	0
上咽頭炎	5 (5.4)	0	0	0	0
爪囲炎	5 (5.4)	0	0	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
感染	4 (4.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
歯肉炎	4 (4.3)	0	0	0	0
膀胱炎	4 (4.3)	0	0	0	0
咽頭炎	3 (3.2)	0	0	0	0
肺炎	3 (3.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
胃腸炎	3 (3.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
カンジダ感染	2 (2.2)	0	0	0	0
コロナウイルス感染	2 (2.2)	0	0	0	0
副鼻腔炎	2 (2.2)	0	0	0	0

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Total (N=93) Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
歯周炎	2 (2.2)	0	0	0	0
骨盤内感染	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
カテーテル留置部位感染	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
ストーマ部感染	1 (1.1)	0	0	0	0
バルトリン腺炎	1 (1.1)	0	0	0	0
中耳炎	1 (1.1)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.1)	0	0	0	0
喉頭炎	1 (1.1)	0	0	0	0
心内膜炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)
扁桃炎	1 (1.1)	0	0	0	0
敗血症	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)
真菌性肺炎	1 (1.1)	0	0	0	0
眼感染	1 (1.1)	0	0	0	0
細菌性外陰腟炎	1 (1.1)	0	0	0	0
細菌感染	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
結膜炎	1 (1.1)	0	0	0	0
肺膿瘍	1 (1.1)	0	0	0	0
腹部感染	1 (1.1)	0	0	0	0
虫垂炎	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
蜂巣炎	1 (1.1)	0	0	0	0
Ｂ型肝炎	1 (1.1)	0	0	0	0
腎および尿路障害	42 (45.2)	4 (4.3)	4 (4.3)	0	0
蛋白尿	27 (29.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
高クレアチニン血症	12 (12.9)	0	0	0	0
尿路の炎症	3 (3.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
急性腎障害	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
腎機能障害	2 (2.2)	0	0	0	0
頻尿	2 (2.2)	0	0	0	0
尿意切迫	1 (1.1)	0	0	0	0
排尿困難	1 (1.1)	0	0	0	0
水腎症	1 (1.1)	0	0	0	0
糖尿	1 (1.1)	0	0	0	0
腎不全	1 (1.1)	0	0	0	0
腎障害	1 (1.1)	0	0	0	0
血尿	1 (1.1)	0	0	0	0
神経系障害	39 (41.9)	6 (6.5)	6 (6.5)	0	0
頭痛	19 (20.4)	3 (3.2)	3 (3.2)	0	0
味覚不全	9 (9.7)	0	0	0	0
浮動性めまい	6 (6.5)	0	0	0	0
味覚障害	3 (3.2)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (3.2)	0	0	0	0
傾眠	2 (2.2)	0	0	0	0
脳梗塞	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
アカシジア	1 (1.1)	0	0	0	0
ナルコレプシー	1 (1.1)	0	0	0	0
傍腫瘍性神経症候群	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
可逆性後白質脳症症候群	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
味覚減退	1 (1.1)	0	0	0	0
意識変容状態	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Total (N=93) Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
振戦	1 (1.1)	0	0	0	0
白質病変	1 (1.1)	0	0	0	0
頚動脈硬化症	1 (1.1)	0	0	0	0
麻痺	1 (1.1)	0	0	0	0
精神障害	21 (22.6)	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
不眠症	19 (20.4)	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
不安	1 (1.1)	0	0	0	0
自殺念慮	1 (1.1)	0	0	0	0
譫妄	1 (1.1)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (20.4)	7 (7.5)	6 (6.5)	1 (1.1)	0
肺臓炎	8 (8.6)	5 (5.4)	4 (4.3)	1 (1.1)	0
咳嗽	5 (5.4)	0	0	0	0
低酸素症	3 (3.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
口腔咽頭痛	2 (2.2)	0	0	0	0
胸水	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
湿性咳嗽	1 (1.1)	0	0	0	0
発声障害	1 (1.1)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	19 (20.4)	0	0	0	0
背部痛	8 (8.6)	0	0	0	0
四肢痛	3 (3.2)	0	0	0	0
筋力低下	3 (3.2)	0	0	0	0
筋痙縮	3 (3.2)	0	0	0	0
側腹部痛	1 (1.1)	0	0	0	0
内骨腫	1 (1.1)	0	0	0	0
筋肉痛	1 (1.1)	0	0	0	0
筋骨格不快感	1 (1.1)	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (1.1)	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (1.1)	0	0	0	0
関節痛	1 (1.1)	0	0	0	0
眼障害	16 (17.2)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0
眼瞼浮腫	4 (4.3)	0	0	0	0
ドライアイ	3 (3.2)	0	0	0	0
視力障害	2 (2.2)	0	0	0	0
霧視	2 (2.2)	0	0	0	0
ぶどう膜炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0
眼充血	1 (1.1)	0	0	0	0
眼窩周囲腫脹	1 (1.1)	0	0	0	0
結膜充血	1 (1.1)	0	0	0	0
網膜裂孔	1 (1.1)	0	0	0	0
緑内障	1 (1.1)	0	0	0	0
視力低下	1 (1.1)	0	0	0	0
血管障害	16 (17.2)	4 (4.3)	3 (3.2)	1 (1.1)	0
高血圧	8 (8.6)	3 (3.2)	3 (3.2)	0	0
四肢静脈血栓症	3 (3.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
低血圧	2 (2.2)	0	0	0	0
ほてり	1 (1.1)	0	0	0	0
ショック	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0
末梢動脈血栓症	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
深部静脈血栓症	1 (1.1)	0	0	0	0

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Total (N=93) Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
表在性静脈血栓症	1 (1.1)	0	0	0	0
肝胆道系障害	9 (9.7)	6 (6.5)	4 (4.3)	2 (2.2)	0
肝機能異常	5 (5.4)	3 (3.2)	3 (3.2)	0	0
肝不全	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0
肝硬変	1 (1.1)	0	0	0	0
肝障害	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0
胆嚢炎	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
心臓障害	8 (8.6)	2 (2.2)	1 (1.1)	0	1 (1.1)
三尖弁閉鎖不全症	2 (2.2)	0	0	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	2 (2.2)	0	0	0	0
心不全	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (1.1)	0	0	0	0
心不快感	1 (1.1)	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (1.1)	0	0	0	0
心室細動	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)
洞性頻脈	1 (1.1)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (5.4)	0	0	0	0
処置による悪心	1 (1.1)	0	0	0	0
処置による疼痛	1 (1.1)	0	0	0	0
挫傷	1 (1.1)	0	0	0	0
皮下血腫	1 (1.1)	0	0	0	0
硬膜外出血	1 (1.1)	0	0	0	0
膝蓋骨骨折	1 (1.1)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	5 (5.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
バルトリン嚢腫	1 (1.1)	0	0	0	0
外陰腟痛	1 (1.1)	0	0	0	0
外陰部びらん	1 (1.1)	0	0	0	0
女性生殖器瘙	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
月経障害	1 (1.1)	0	0	0	0
骨盤液貯留	1 (1.1)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (5.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
癌疼痛	2 (2.2)	0	0	0	0
腫瘍熱	2 (2.2)	0	0	0	0
化膿性肉芽腫	1 (1.1)	0	0	0	0
腫瘍疼痛	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
骨血管腫	1 (1.1)	0	0	0	0
内分泌障害	1 (1.1)	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (1.1)	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (1.1)	0	0	0	0
耳痛	1 (1.1)	0	0	0	0
耳閉	1 (1.1)	0	0	0	0
聴力低下	1 (1.1)	0	0	0	0
製品の問題	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
医療機器閉塞	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.1.28.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.

表 2.7.6.8-2. SOC 別、PT 別及び CTCAE 最高グレード別の TRAE - CYH33-G201 試験（SAS）

	Total (N=93)				
MedDRA System Organ Class **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)	67 (72.0)	61 (65.6)	6 (6.5)	0
代謝および栄養障害	86 (92.5)	33 (35.5)	33 (35.5)	0	0
高血糖	83 (89.2)	28 (30.1)	28 (30.1)	0	0
食欲減退	36 (38.7)	5 (5.4)	5 (5.4)	0	0
低カリウム血症	10 (10.8)	5 (5.4)	5 (5.4)	0	0
低ナトリウム血症	6 (6.5)	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
低アルブミン血症	5 (5.4)	0	0	0	0
高コレステロール血症	5 (5.4)	0	0	0	0
低クロール血症	2 (2.2)	0	0	0	0
ケトアシドーシス	1 (1.1)	0	0	0	0
ケトーシス	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
亜鉛欠乏	1 (1.1)	0	0	0	0
低カルシウム血症	1 (1.1)	0	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (1.1)	0	0	0	0
低リン血症	1 (1.1)	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (1.1)	0	0	0	0
高尿酸血症	1 (1.1)	0	0	0	0
高脂血症	1 (1.1)	0	0	0	0
胃腸障害	84 (90.3)	17 (18.3)	17 (18.3)	0	0
口内炎	64 (68.8)	5 (5.4)	5 (5.4)	0	0
悪心	49 (52.7)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
下痢	34 (36.6)	6 (6.5)	6 (6.5)	0	0
嘔吐	25 (26.9)	0	0	0	0
腹痛	10 (10.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
胃炎	5 (5.4)	0	0	0	0
腹部膨満	4 (4.3)	0	0	0	0
便秘	3 (3.2)	0	0	0	0
肛門周囲痛	3 (3.2)	0	0	0	0
口角口唇炎	2 (2.2)	0	0	0	0
食道炎	2 (2.2)	0	0	0	0
イレウス	1 (1.1)	0	0	0	0
レッチング	1 (1.1)	0	0	0	0
十二指腸炎	1 (1.1)	0	0	0	0
口内乾燥	1 (1.1)	0	0	0	0
口唇痛	1 (1.1)	0	0	0	0
大腸潰瘍	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
急性膵炎	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
排便回数増加	1 (1.1)	0	0	0	0
歯周病	1 (1.1)	0	0	0	0
消化不良	1 (1.1)	0	0	0	0
胃出血	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	0	0	0	0
腸閉塞	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
腹水	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
腹部不快感	1 (1.1)	0	0	0	0
舌炎	1 (1.1)	0	0	0	0
血便排泄	1 (1.1)	0	0	0	0
非感染性虫垂炎	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0

	Total (N=93)				
MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**Any Grade** **n (%)**	**Grade ≥ 3** **n (%)**	**Grade 3** **n (%)**	**Grade 4** **n (%)**	**Grade 5** **n (%)**
食道痛	1 (1.1)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	76 (81.7)	35 (37.6)	35 (37.6)	0	0
発疹	67 (72.0)	30 (32.3)	30 (32.3)	0	0
脱毛症	7 (7.5)	0	0	0	0
皮膚乾燥	5 (5.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	4 (4.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (4.3)	0	0	0	0
湿疹	4 (4.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
そう痒症	3 (3.2)	0	0	0	0
多形紅斑	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
皮膚亀裂	2 (2.2)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
紅斑	2 (2.2)	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.1)	0	0	0	0
皮膚炎	1 (1.1)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	58 (62.4)	7 (7.5)	7 (7.5)	0	0
疲労	39 (41.9)	3 (3.2)	3 (3.2)	0	0
末梢性浮腫	25 (26.9)	3 (3.2)	3 (3.2)	0	0
顔面浮腫	14 (15.1)	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
発熱	7 (7.5)	0	0	0	0
浮腫	3 (3.2)	0	0	0	0
全身健康状態悪化	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
全身性浮腫	1 (1.1)	0	0	0	0
臨床検査	48 (51.6)	15 (16.1)	14 (15.1)	1 (1.1)	0
体重減少	33 (35.5)	7 (7.5)	7 (7.5)	0	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	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)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (8.6)	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
血中ビリルビン増加	7 (7.5)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (5.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
リパーゼ増加	4 (4.3)	0	0	0	0
尿中ケトン体陽性	3 (3.2)	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (3.2)	0	0	0	0
血中尿素増加	3 (3.2)	0	0	0	0
フィブリンＤダイマー増加	2 (2.2)	0	0	0	0
便潜血陽性	2 (2.2)	0	0	0	0
尿潜血陽性	2 (2.2)	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	2 (2.2)	0	0	0	0
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	1 (1.1)	0	0	0	0
グリコヘモグロビン増加	1 (1.1)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
トロンビン時間延長	1 (1.1)	0	0	0	0

	Total (N=93)				
MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**Any Grade** **n (%)**	**Grade ≥ 3** **n (%)**	**Grade 3** **n (%)**	**Grade 4** **n (%)**	**Grade 5** **n (%)**
リンパ球数増加	1 (1.1)	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (1.1)	0	0	0	0
体重増加	1 (1.1)	0	0	0	0
凝固検査異常	1 (1.1)	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (1.1)	0	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
網状赤血球数減少	1 (1.1)	0	0	0	0
肝酵素上昇	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
血中フィブリノゲン増加	1 (1.1)	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.1)	0	0	0	0
血小板数増加	1 (1.1)	0	0	0	0
血清糖化蛋白増加	1 (1.1)	0	0	0	0
駆出率減少	1 (1.1)	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.1)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	46 (49.5)	10 (10.8)	8 (8.6)	2 (2.2)	0
血小板減少症	33 (35.5)	4 (4.3)	2 (2.2)	2 (2.2)	0
好中球減少症	13 (14.0)	5 (5.4)	5 (5.4)	0	0
貧血	10 (10.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
白血球減少症	8 (8.6)	0	0	0	0
リンパ球減少症	1 (1.1)	0	0	0	0
脾臓梗塞	1 (1.1)	0	0	0	0
腎および尿路障害	31 (33.3)	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
蛋白尿	24 (25.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
高クレアチニン血症	10 (10.8)	0	0	0	0
尿路の炎症	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
腎機能障害	2 (2.2)	0	0	0	0
尿意切迫	1 (1.1)	0	0	0	0
糖尿	1 (1.1)	0	0	0	0
血尿	1 (1.1)	0	0	0	0
頻尿	1 (1.1)	0	0	0	0
神経系障害	26 (28.0)	3 (3.2)	3 (3.2)	0	0
頭痛	9 (9.7)	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
味覚不全	8 (8.6)	0	0	0	0
浮動性めまい	6 (6.5)	0	0	0	0
味覚障害	3 (3.2)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (2.2)	0	0	0	0
ナルコレプシー	1 (1.1)	0	0	0	0
傾眠	1 (1.1)	0	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
味覚減退	1 (1.1)	0	0	0	0
振戦	1 (1.1)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	16 (17.2)	3 (3.2)	3 (3.2)	0	0
尿路感染	4 (4.3)	0	0	0	0
歯肉炎	3 (3.2)	0	0	0	0
爪囲炎	3 (3.2)	0	0	0	0
咽頭炎	2 (2.2)	0	0	0	0
カテーテル留置部位感染	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
カンジダ感染	1 (1.1)	0	0	0	0

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Total (N=93) Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
喉頭炎	1 (1.1)	0	0	0	0
胃腸炎	1 (1.1)	0	0	0	0
虫垂炎	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
蜂巣炎	1 (1.1)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (9.7)	5 (5.4)	4 (4.3)	1 (1.1)	0
肺臓炎	8 (8.6)	5 (5.4)	4 (4.3)	1 (1.1)	0
口腔咽頭痛	1 (1.1)	0	0	0	0
胸水	1 (1.1)	0	0	0	0
眼障害	8 (8.6)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0
眼瞼浮腫	3 (3.2)	0	0	0	0
視力障害	2 (2.2)	0	0	0	0
ぶどう膜炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0
ドライアイ	1 (1.1)	0	0	0	0
眼窩周囲腫脹	1 (1.1)	0	0	0	0
視力低下	1 (1.1)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.3)	0	0	0	0
筋力低下	3 (3.2)	0	0	0	0
筋肉痛	1 (1.1)	0	0	0	0
背部痛	1 (1.1)	0	0	0	0
肝胆道系障害	4 (4.3)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0
肝機能異常	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
肝硬変	1 (1.1)	0	0	0	0
肝障害	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0
血管障害	4 (4.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
高血圧	3 (3.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
深部静脈血栓症	1 (1.1)	0	0	0	0
心臓障害	3 (3.2)	0	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症	1 (1.1)	0	0	0	0
心不全	1 (1.1)	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (1.1)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (2.2)	0	0	0	0
外陰腟痛	1 (1.1)	0	0	0	0
月経障害	1 (1.1)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	0	0	0	0
硬膜外出血	1 (1.1)	0	0	0	0
内分泌障害	1 (1.1)	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (1.1)	0	0	0	0
精神障害	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
不眠症	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
耳および迷路障害	1 (1.1)	0	0	0	0
耳痛	1 (1.1)	0	0	0	0
耳閉	1 (1.1)	0	0	0	0
聴力低下	1 (1.1)	0	0	0	0

Source: M5.3.5.1-1 CYH33-G201 TFLs Table 14.3.1.29.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.

2.7.6.8.1.2 CYH33-101 試験 第 Ia 相

表 2.7.6.8-3. SOC 別、PT 別及び CTCAE 最高グレード別の TEAE - CYH33-101 試験第 Ia 相（SAS）

	1-10 mg (N=4)		20 mg (N=6)		30 mg (N=12)		40 mg (N=24)		60 mg (N=5)		Total (N=51)	
MedDRA System Organ Class / **MedDRA Preferred Term**	**Any Grade** n (%)	**Grade ≥ 3** n (%)	**Any Grade** n (%)	**Grade ≥3** n (%)	**Any Grade** n (%)	**Grade ≥3** n (%)	**Any Grade** n (%)	**Grade ≥3** n (%)	**Any Grade** n (%)	**Grade ≥3** n (%)	**Any Grade** n (%)	**Grade ≥3** n (%)
Subjects with at least one TEAE	4 (100)	0	6 (100)	3 (50.0)	12 (100)	9 (75.0)	24 (100)	21 (87.5)	5 (100)	5 (100)	51 (100)	38 (74.5)
代謝および栄養障害	3 (75.0)	0	6 (100)	2 (33.3)	12 (100)	8 (66.7)	23 (95.8)	19 (79.2)	5 (100)	5 (100)	49 (96.1)	34 (66.7)
高血糖	2 (50.0)	0	6 (100)	2 (33.3)	11 (91.7)	7 (58.3)	23 (95.8)	17 (70.8)	5 (100)	5 (100)	47 (92.2)	31 (60.8)
食欲減退	0	0	3 (50.0)	0	4 (33.3)	0	15 (62.5)	2 (8.3)	2 (40.0)	0	24 (47.1)	2 (3.9)
低アルブミン血症	2 (50.0)	0	4 (66.7)	0	5 (41.7)	0	11 (45.8)	0	1 (20.0)	0	23 (45.1)	0
低ナトリウム血症	0	0	3 (50.0)	0	6 (50.0)	1 (8.3)	7 (29.2)	0	0	0	16 (31.4)	1 (2.0)
低カリウム血症	0	0	3 (50.0)	0	4 (33.3)	0	6 (25.0)	2 (8.3)	0	0	13 (25.5)	2 (3.9)
低リン血症	0	0	1 (16.7)	0	0	0	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0	4 (7.8)	1 (2.0)
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (8.3)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	3 (5.9)	1 (2.0)
高コレステロール血症	0	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	3 (5.9)	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	3 (5.9)	0
高尿酸血症	0	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	3 (5.9)	0
低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	2 (3.9)	1 (2.0)
低クロール血症	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
糖尿病性ケトーシス	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
高カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
高リン血症	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
臨床検査	2 (50.0)	0	4 (66.7)	2 (33.3)	9 (75.0)	1 (8.3)	18 (75.0)	0	4 (80.0)	0	37 (72.5)	3 (5.9)
体重減少	0	0	2 (33.3)	0	5 (41.7)	0	11 (45.8)	0	3 (60.0)	0	21 (41.2)	0

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	1-10 mg (N=4) Any Grade n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)	20 mg (N=6) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)	30 mg (N=12) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)	40 mg (N=24) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)	60 mg (N=5) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)	Total (N=51) 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	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0	4 (33.3)	1 (8.3)	3 (12.5)	0	0	0	10 (19.6)	1 (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (16.7)	0	4 (33.3)	1 (8.3)	3 (12.5)	0	0	0	8 (15.7)	1 (2.0)
尿潜血陽性	1 (25.0)	0	0	0	0	0	6 (25.0)	0	1 (20.0)	0	8 (15.7)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (25.0)	0	2 (8.3)	0	0	0	6 (11.8)	1 (2.0)
リパーゼ増加	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	2 (3.9)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (3.9)	1 (2.0)
血中尿素増加	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	2 (3.9)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (2.0)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
尿中白血球陽性	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
胃腸障害	3 (75.0)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	7 (58.3)	1 (8.3)	18 (75.0)	5 (20.8)	4 (80.0)	2 (40.0)	36 (70.6)	9 (17.6)
悪心	0	0	3 (50.0)	0	6 (50.0)	0	11 (45.8)	0	1 (20.0)	1 (20.0)	21 (41.2)	1 (2.0)
嘔吐	0	0	3 (50.0)	0	3 (25.0)	0	9 (37.5)	0	1 (20.0)	0	16 (31.4)	0
下痢	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0	2 (16.7)	0	7 (29.2)	1 (4.2)	3 (60.0)	1 (20.0)	15 (29.4)	2 (3.9)
腹痛	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	1 (8.3)	0	3 (12.5)	0	2 (40.0)	0	8 (15.7)	0
口内炎	0	0	1 (16.7)	0	0	0	5 (20.8)	1 (4.2)	0	0	6 (11.8)	1 (2.0)
便秘	1 (25.0)	0	0	0	1 (8.3)	0	2 (8.3)	0	0	0	4 (7.8)	0
腹部膨満	1 (25.0)	0	0	0	1 (8.3)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	4 (7.8)	1 (2.0)
イレウス	0	0	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0	0	2 (3.9)	1 (2.0)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	1-10 mg (N=4) Any Grade n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)	20 mg (N=6) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)	30 mg (N=12) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)	40 mg (N=24) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)	60 mg (N=5) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)	Total (N=51) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)
吐き戻し	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	2 (3.9)	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	2 (3.9)	0
上部消化管出血	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
口腔粘膜疹	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
弛緩歯	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (2.0)	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (2.0)	0
消化管穿孔	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
直腸しぶり	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
直腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (2.0)	0
肛門周囲痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (2.0)	0
舌不快感	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
血便排泄	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
食道炎	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
鼠径ヘルニア	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
血液およびリンパ系障害	3 (75.0)	0	5 (83.3)	0	6 (50.0)	0	13 (54.2)	3 (12.5)	0	0	27 (52.9)	3 (5.9)
貧血	2 (50.0)	0	4 (66.7)	0	4 (33.3)	0	10 (41.7)	1 (4.2)	0	0	20 (39.2)	1 (2.0)
血小板減少症	0	0	2 (33.3)	0	3 (25.0)	0	3 (12.5)	0	0	0	8 (15.7)	0
白血球減少症	1 (25.0)	0	0	0	1 (8.3)	0	4 (16.7)	1 (4.2)	0	0	6 (11.8)	1 (2.0)
好中球減少症	1 (25.0)	0	0	0	1 (8.3)	0	2 (8.3)	0	0	0	4 (7.8)	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	0	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0	3 (5.9)	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (33.3)	0	6 (50.0)	1 (8.3)	15 (62.5)	5 (20.8)	2 (40.0)	0	25 (49.0)	6 (11.8)
末梢性浮腫	0	0	1 (16.7)	0	4 (33.3)	0	8 (33.3)	4 (16.7)	0	0	13 (25.5)	4 (7.8)
疲労	0	0	1 (16.7)	0	3 (25.0)	0	9 (37.5)	1 (4.2)	0	0	13 (25.5)	1 (2.0)
顔面浮腫	0	0	1 (16.7)	0	4 (33.3)	0	4 (16.7)	1 (4.2)	0	0	9 (17.6)	1 (2.0)
胸痛	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	0	1 (20.0)	0	3 (5.9)	0
発熱	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	2 (3.9)	0

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	1-10 mg (N=4) Any Grade n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)	20 mg (N=6) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)	30 mg (N=12) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)	40 mg (N=24) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)	60 mg (N=5) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)	Total (N=51) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (20.0)	0	2 (3.9)	0
全身性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
浮腫	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
胸部不快感	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
腋窩痛	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
腎および尿路障害	1 (25.0)	0	3 (50.0)	0	6 (50.0)	0	12 (50.0)	3 (12.5)	2 (40.0)	0	24 (47.1)	3 (5.9)
蛋白尿	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0	3 (25.0)	0	8 (33.3)	0	1 (20.0)	0	15 (29.4)	0
高クレアチニン血症	0	0	2 (33.3)	0	6 (50.0)	0	5 (20.8)	1 (4.2)	0	0	13 (25.5)	1 (2.0)
尿管閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (2.0)	0
白血球尿	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
腎水瘤	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (16.7)	0	3 (25.0)	1 (8.3)	9 (37.5)	3 (12.5)	1 (20.0)	0	14 (27.5)	4 (7.8)
発疹	0	0	1 (16.7)	0	3 (25.0)	1 (8.3)	8 (33.3)	3 (12.5)	1 (20.0)	0	13 (25.5)	4 (7.8)
そう痒症	0	0	1 (16.7)	0	0	0	3 (12.5)	0	0	0	4 (7.8)	0
皮膚乾燥	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	2 (3.9)	0
冷汗	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
爪色素沈着	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
色素沈着障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
神経系障害	0	0	1 (16.7)	0	3 (25.0)	0	8 (33.3)	2 (8.3)	2 (40.0)	0	14 (27.5)	2 (3.9)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	5 (20.8)	1 (4.2)	1 (20.0)	0	6 (11.8)	1 (2.0)
頭痛	0	0	1 (16.7)	0	1 (8.3)	0	4 (16.7)	1 (4.2)	0	0	6 (11.8)	1 (2.0)
味覚障害	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (20.0)	0	2 (3.9)	0

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	1-10 mg (N=4) Any Grade n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)	20 mg (N=6) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)	30 mg (N=12) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)	40 mg (N=24) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)	60 mg (N=5) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)	Total (N=51) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)
傾眠	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
大脳基底核梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
過眠症	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	3 (50.0)	0	2 (16.7)	0	7 (29.2)	2 (8.3)	1 (20.0)	0	13 (25.5)	2 (3.9)
咳嗽	0	0	2 (33.3)	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	3 (5.9)	0
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (20.0)	0	2 (3.9)	0
気道うっ血	0	0	1 (16.7)	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (3.9)	0
胸水	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	2 (3.9)	2 (3.9)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
呼吸困難	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
胸膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
感染症および寄生虫症	0	0	2 (33.3)	0	1 (8.3)	0	6 (25.0)	3 (12.5)	0	0	9 (17.6)	3 (5.9)
肺炎	0	0	1 (16.7)	0	0	0	3 (12.5)	2 (8.3)	0	0	4 (7.8)	2 (3.9)
尿路感染	0	0	0	0	1 (8.3)	0	2 (8.3)	0	0	0	3 (5.9)	0
爪囲炎	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
軟部組織感染	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
心臓障害	0	0	0	0	3 (25.0)	0	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0	6 (11.8)	1 (2.0)
動悸	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
右脚ブロック	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
左脚ブロック	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
心筋虚血	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
急性心不全	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	1-10 mg (N=4) Any Grade n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)	20 mg (N=6) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)	30 mg (N=12) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)	40 mg (N=24) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)	60 mg (N=5) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)	Total (N=51) Any Grade n (%)	 Grade ≥3 n (%)
眼障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0	3 (12.5)	0	1 (20.0)	0	5 (9.8)	0
霧視	0	0	0	0	0	0	3 (12.5)	0	1 (20.0)	0	4 (7.8)	0
視力障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
血管障害	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (12.5)	0	1 (20.0)	0	5 (9.8)	1 (2.0)
高血圧	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (12.5)	0	1 (20.0)	0	5 (9.8)	1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	0	2 (40.0)	0	4 (7.8)	0
背部痛	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	2 (40.0)	0	3 (5.9)	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
精神障害	0	0	1 (16.7)	0	2 (16.7)	0	0	0	0	0	3 (5.9)	0
パニック発作	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
不眠症	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
抑うつ症状	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (2.0)	0
消化管ストーマ合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (2.0)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
性器浮腫	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 Ia TFLs Table 14.3.1.18.a
MedDRA version 26.0.
NCI-CTCAE Version 4.03.
N=number of subjects in the analysis population, n=number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.
Treatment emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE that either starts or worsens in severity on or after the date/time of first dose of study drug and on or before the date/time of last dose of study drug + 28 days.

表 2.7.6.8-4. SOC 別、PT 別及び CTCAE 最高グレード別の TRAE - CYH33-101 試験第 Ia 相（SAS）

	1-10 mg (N=4)		20 mg (N=6)		30 mg (N=12)		40 mg (N=24)		60 mg (N=5)		Total (N=51)	
MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**Any Grade** **n (%)**	**Grade ≥ 3** **n (%)**	**Any Grade** **n (%)**	**Grade ≥ 3** **n (%)**	**Any Grade** **n (%)**	**Grade ≥ 3** **n (%)**	**Any Grade** **n (%)**	**Grade ≥ 3** **n (%)**	**Any Grade** **n (%)**	**Grade ≥ 3** **n (%)**	**Any Grade** **n (%)**	**Grade ≥ 3** **n (%)**
Subjects with at least one TRAE	3 (75.0)	0	6 (100)	2 (33.3)	12 (100)	7 (58.3)	23 (95.8)	19 (79.2)	5 (100)	5 (100)	49 (96.1)	33 (64.7)
代謝および栄養障害	2 (50.0)	0	5 (83.3)	2 (33.3)	11 (91.7)	7 (58.3)	23 (95.8)	18 (75.0)	5 (100)	5 (100)	46 (90.2)	32 (62.7)
高血糖	2 (50.0)	0	5 (83.3)	2 (33.3)	11 (91.7)	7 (58.3)	23 (95.8)	17 (70.8)	5 (100)	5 (100)	46 (90.2)	31 (60.8)
食欲減退	0	0	3 (50.0)	0	4 (33.3)	0	12 (50.0)	1 (4.2)	2 (40.0)	0	21 (41.2)	1 (2.0)
低ナトリウム血症	0	0	0	0	4 (33.3)	0	2 (8.3)	0	0	0	6 (11.8)	0
低アルブミン血症	0	0	2 (33.3)	0	1 (8.3)	0	2 (8.3)	0	0	0	5 (9.8)	0
低カリウム血症	0	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	3 (5.9)	1 (2.0)
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	0	0	0	2 (3.9)	0
糖尿病性ケトーシス	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
胃腸障害	2 (50.0)	0	4 (66.7)	0	6 (50.0)	0	14 (58.3)	3 (12.5)	4 (80.0)	2 (40.0)	30 (58.8)	5 (9.8)
悪心	0	0	3 (50.0)	0	6 (50.0)	0	9 (37.5)	0	1 (20.0)	1 (20.0)	19 (37.3)	1 (2.0)
下痢	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0	2 (16.7)	0	7 (29.2)	1 (4.2)	3 (60.0)	1 (20.0)	15 (29.4)	2 (3.9)
嘔吐	0	0	3 (50.0)	0	3 (25.0)	0	6 (25.0)	0	1 (20.0)	0	13 (25.5)	0
口内炎	0	0	1 (16.7)	0	0	0	5 (20.8)	1 (4.2)	0	0	6 (11.8)	1 (2.0)
腹痛	0	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	3 (5.9)	0
腹部膨満	1 (25.0)	0	0	0	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	3 (5.9)	1 (2.0)
便秘	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	2 (3.9)	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
口腔粘膜疹	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
舌不快感	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
食道炎	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
臨床検査	1 (25.0)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	7 (58.3)	0	13 (54.2)	0	3 (60.0)	0	28 (54.9)	1 (2.0)
体重減少	0	0	2 (33.3)	0	4 (33.3)	0	10 (41.7)	0	3 (60.0)	0	19 (37.3)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (25.0)	0	1 (4.2)	0	0	0	5 (9.8)	1 (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (16.7)	0	2 (8.3)	0	0	0	4 (7.8)	0

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	1-10 mg (N=4)		20 mg (N=6)		30 mg (N=12)		40 mg (N=24)		60 mg (N=5)		Total (N=51)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	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	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	0	0	0	2 (3.9)	0
リパーゼ増加	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	2 (3.9)	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (2.0)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
尿潜血陽性	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
血中尿素増加	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (33.3)	0	6 (50.0)	1 (8.3)	12 (50.0)	5 (20.8)	0	0	20 (39.2)	6 (11.8)
末梢性浮腫	0	0	1 (16.7)	0	4 (33.3)	0	8 (33.3)	4 (16.7)	0	0	13 (25.5)	4 (7.8)
疲労	0	0	1 (16.7)	0	3 (25.0)	0	7 (29.2)	1 (4.2)	0	0	11 (21.6)	1 (2.0)
顔面浮腫	0	0	1 (16.7)	0	4 (33.3)	0	4 (16.7)	1 (4.2)	0	0	9 (17.6)	1 (2.0)
全身性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
浮腫	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
血液およびリンパ系障害	2 (50.0)	0	2 (33.3)	0	3 (25.0)	0	9 (37.5)	2 (8.3)	0	0	16 (31.4)	2 (3.9)
血小板減少症	0	0	1 (16.7)	0	3 (25.0)	0	3 (12.5)	0	0	0	7 (13.7)	0
貧血	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	0	0	4 (16.7)	0	0	0	6 (11.8)	0
白血球減少症	1 (25.0)	0	0	0	0	0	4 (16.7)	1 (4.2)	0	0	5 (9.8)	1 (2.0)
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	0	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0	3 (5.9)	1 (2.0)
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	2 (3.9)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (16.7)	0	2 (16.7)	0	7 (29.2)	2 (8.3)	0	0	10 (19.6)	2 (3.9)
発疹	0	0	1 (16.7)	0	2 (16.7)	0	6 (25.0)	2 (8.3)	0	0	9 (17.6)	2 (3.9)
そう痒症	0	0	1 (16.7)	0	0	0	3 (12.5)	0	0	0	4 (7.8)	0
皮膚乾燥	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	2 (3.9)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
爪色素沈着	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	1-10 mg (N=4)		20 mg (N=6)		30 mg (N=12)		40 mg (N=24)		60 mg (N=5)		Total (N=51)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
色素沈着障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (16.7)	0	1 (8.3)	0	6 (25.0)	1 (4.2)	0	0	8 (15.7)	1 (2.0)
蛋白尿	0	0	1 (16.7)	0	0	0	4 (16.7)	0	0	0	5 (9.8)	0
高クレアチニン血症	0	0	0	0	1 (8.3)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	3 (5.9)	1 (2.0)
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
神経系障害	0	0	0	0	2 (16.7)	0	3 (12.5)	1 (4.2)	2 (40.0)	0	7 (13.7)	1 (2.0)
味覚障害	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (20.0)	0	2 (3.9)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (20.0)	0	2 (3.9)	1 (2.0)
頭痛	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	2 (3.9)	0
過眠症	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
眼障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0	3 (12.5)	0	1 (20.0)	0	5 (9.8)	0
霧視	0	0	0	0	0	0	3 (12.5)	0	1 (20.0)	0	4 (7.8)	0
視力障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	3 (12.5)	0	0	0	3 (5.9)	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	3 (12.5)	0	0	0	3 (5.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	0	0	0	2 (3.9)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
心臓障害	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	2 (3.9)	0
右脚ブロック	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	2 (3.9)	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)	0
爪囲炎	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
性器浮腫	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
精神障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
抑うつ症状	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 Ia TFLs Table 14.3.1.19.a
MedDRA version 26.0.
NCI-CTCAE Version 4.03.
N=number of subjects in the analysis population, n=number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.
Treatment emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE that either starts or worsens in severity on or after the date/time of first dose of study drug and on or before the date/time of last dose of study drug + 28 days.

2.7.6.8.1.3 CYH33-101 試験 第 Ib 相 コホート 5（OCCC）

表 2.7.6.8-5. SOC 別、PT 別及び CTCAE 最高グレード別の TEAE - CYH33-101 試験第 Ib 相 コホート 5（SAS）

	Total (N=41)				
MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**Any Grade** **n (%)**	**Grade ≥ 3** **n (%)**	**Grade 3** **n (%)**	**Grade 4** **n (%)**	**Grade 5** **n (%)**
Subjects with at least one TEAE	41 (100)	38 (92.7)	33 (80.5)	3 (7.3)	2 (4.9)
代謝および栄養障害	41 (100)	26 (63.4)	26 (63.4)	0	0
高血糖	41 (100)	24 (58.5)	24 (58.5)	0	0
低カリウム血症	19 (46.3)	3 (7.3)	3 (7.3)	0	0
低アルブミン血症	15 (36.6)	0	0	0	0
食欲減退	14 (34.1)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
高コレステロール血症	8 (19.5)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	7 (17.1)	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	7 (17.1)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
低カルシウム血症	4 (9.8)	0	0	0	0
低マグネシウム血症	4 (9.8)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
高尿酸血症	4 (9.8)	0	0	0	0
低クロール血症	3 (7.3)	0	0	0	0
低リン血症	3 (7.3)	0	0	0	0
低血糖	2 (4.9)	0	0	0	0
アルカローシス	1 (2.4)	0	0	0	0
電解質失調	1 (2.4)	0	0	0	0
高クロール血症	1 (2.4)	0	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (2.4)	0	0	0	0
高リン血症	1 (2.4)	0	0	0	0
高脂血症	1 (2.4)	0	0	0	0
胃腸障害	37 (90.2)	10 (24.4)	9 (22.0)	0	1 (2.4)
口内炎	25 (61.0)	3 (7.3)	3 (7.3)	0	0
嘔吐	20 (48.8)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
下痢	16 (39.0)	2 (4.9)	2 (4.9)	0	0
悪心	16 (39.0)	0	0	0	0
腹痛	13 (31.7)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
便秘	6 (14.6)	0	0	0	0
腹部膨満	5 (12.2)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
腹部不快感	3 (7.3)	0	0	0	0
慢性胃炎	2 (4.9)	0	0	0	0
消化不良	2 (4.9)	0	0	0	0
腹水	2 (4.9)	0	0	0	0
腹腔内液貯留	2 (4.9)	2 (4.9)	2 (4.9)	0	0
おくび	1 (2.4)	0	0	0	0
レッチング	1 (2.4)	0	0	0	0
上部消化管出血	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
口の錯感覚	1 (2.4)	0	0	0	0
大腸炎	1 (2.4)	0	0	0	0
肛門出血	1 (2.4)	0	0	0	0
胃炎	1 (2.4)	0	0	0	0
胃腸出血	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
胃食道逆流性疾患	1 (2.4)	0	0	0	0
腹壁浮腫	1 (2.4)	0	0	0	0
裂孔ヘルニア	1 (2.4)	0	0	0	0

	Total (N=41)				
MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**Any Grade** **n (%)**	**Grade ≥ 3** **n (%)**	**Grade 3** **n (%)**	**Grade 4** **n (%)**	**Grade 5** **n (%)**
鼓腸	1 (2.4)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (87.8)	7 (17.1)	6 (14.6)	0	1 (2.4)
疲労	20 (48.8)	2 (4.9)	2 (4.9)	0	0
末梢性浮腫	18 (43.9)	4 (9.8)	4 (9.8)	0	0
発熱	10 (24.4)	0	0	0	0
顔面浮腫	5 (12.2)	0	0	0	0
浮腫	3 (7.3)	0	0	0	0
悪寒	1 (2.4)	0	0	0	0
死亡	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	1 (2.4)
炎症	1 (2.4)	0	0	0	0
腋窩痛	1 (2.4)	0	0	0	0
顔面痛	1 (2.4)	0	0	0	0
臨床検査	27 (65.9)	11 (26.8)	10 (24.4)	1 (2.4)	0
体重減少	18 (43.9)	6 (14.6)	6 (14.6)	0	0
血中ビリルビン増加	5 (12.2)	0	0	0	0
血小板数増加	5 (12.2)	0	0	0	0
好中球数増加	4 (9.8)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (9.8)	0	0	0	0
血中フィブリノゲン増加	4 (9.8)	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (9.8)	0	0	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (7.3)	2 (4.9)	2 (4.9)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.3)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.3)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
リパーゼ増加	3 (7.3)	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	3 (7.3)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
アミラーゼ増加	2 (4.9)	0	0	0	0
フィブリンＤダイマー増加	2 (4.9)	0	0	0	0
尿中ケトン体陽性	2 (4.9)	0	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (4.9)	0	0	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加	2 (4.9)	0	0	0	0
血中尿素増加	2 (4.9)	0	0	0	0
シスタチンＣ増加	1 (2.4)	0	0	0	0
フィブリンＤダイマー減少	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
心筋壊死マーカー上昇	1 (2.4)	0	0	0	0
心電図異常Ｐ波	1 (2.4)	0	0	0	0
心電図ＳＴ部分異常	1 (2.4)	0	0	0	0
白血球数増加	1 (2.4)	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	1 (2.4)	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0
胆汁酸増加	1 (2.4)	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1 (2.4)	0	0	0	0
血中ミオグロビン増加	1 (2.4)	0	0	0	0

	Total (N=41)				
MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**Any Grade** **n (%)**	**Grade ≥ 3** **n (%)**	**Grade 3** **n (%)**	**Grade 4** **n (%)**	**Grade 5** **n (%)**
血中尿酸増加	1 (2.4)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	26 (63.4)	6 (14.6)	6 (14.6)	0	0
貧血	17 (41.5)	3 (7.3)	3 (7.3)	0	0
血小板減少症	12 (29.3)	4 (9.8)	4 (9.8)	0	0
リンパ球減少症	7 (17.1)	0	0	0	0
好中球減少症	6 (14.6)	0	0	0	0
白血球増加症	4 (9.8)	0	0	0	0
白血球減少症	4 (9.8)	0	0	0	0
好中球増加症	1 (2.4)	0	0	0	0
腎および尿路障害	23 (56.1)	3 (7.3)	1 (2.4)	2 (4.9)	0
蛋白尿	15 (36.6)	0	0	0	0
高クレアチニン血症	7 (17.1)	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0
血尿	4 (9.8)	0	0	0	0
尿路の炎症	2 (4.9)	0	0	0	0
尿失禁	1 (2.4)	0	0	0	0
尿管狭窄	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
尿道痛	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
糖尿	1 (2.4)	0	0	0	0
腎不全	1 (2.4)	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0
腎機能障害	1 (2.4)	0	0	0	0
腎水瘤	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
腎結石症	1 (2.4)	0	0	0	0
頻尿	1 (2.4)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	22 (53.7)	11 (26.8)	11 (26.8)	0	0
発疹	20 (48.8)	10 (24.4)	10 (24.4)	0	0
皮膚乾燥	4 (9.8)	2 (4.9)	2 (4.9)	0	0
脱毛症	4 (9.8)	0	0	0	0
皮膚炎	2 (4.9)	0	0	0	0
そう痒症	1 (2.4)	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (2.4)	0	0	0	0
多形紅斑	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
湿疹	1 (2.4)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (2.4)	0	0	0	0
皮膚障害	1 (2.4)	0	0	0	0
神経皮膚炎	1 (2.4)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	18 (43.9)	5 (12.2)	5 (12.2)	0	0
尿路感染	6 (14.6)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
肺炎	5 (12.2)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
上気道感染	4 (9.8)	0	0	0	0
爪囲炎	3 (7.3)	0	0	0	0
上咽頭炎	2 (4.9)	0	0	0	0
尿道炎	2 (4.9)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
結膜炎	2 (4.9)	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (4.9)	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	1 (2.4)	0	0	0	0
中耳炎	1 (2.4)	0	0	0	0
咽頭炎	1 (2.4)	0	0	0	0
外陰部炎	1 (2.4)	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0

	Total (N=41)				
MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**Any Grade** **n (%)**	**Grade ≥ 3** **n (%)**	**Grade 3** **n (%)**	**Grade 4** **n (%)**	**Grade 5** **n (%)**
歯肉炎	1 (2.4)	0	0	0	0
毛包炎	1 (2.4)	0	0	0	0
胃腸炎	1 (2.4)	0	0	0	0
腟感染	1 (2.4)	0	0	0	0
赤痢菌性胃腸炎	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
限局性感染	1 (2.4)	0	0	0	0
鼻炎	1 (2.4)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (41.5)	5 (12.2)	4 (9.8)	1 (2.4)	0
咳嗽	6 (14.6)	0	0	0	0
胸水	5 (12.2)	3 (7.3)	3 (7.3)	0	0
口腔咽頭痛	2 (4.9)	0	0	0	0
肺臓炎	2 (4.9)	0	0	0	0
間質性肺疾患	2 (4.9)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
口腔咽頭不快感	1 (2.4)	0	0	0	0
呼吸困難	1 (2.4)	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0
胸水症	1 (2.4)	0	0	0	0
神経系障害	14 (34.1)	5 (12.2)	5 (12.2)	0	0
頭痛	6 (14.6)	3 (7.3)	3 (7.3)	0	0
浮動性めまい	5 (12.2)	0	0	0	0
感覚鈍麻	2 (4.9)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
てんかん	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
ラクナ梗塞	1 (2.4)	0	0	0	0
味覚不全	1 (2.4)	0	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー	1 (2.4)	0	0	0	0
脳出血	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
錯感覚	1 (2.4)	0	0	0	0
心臓障害	11 (26.8)	0	0	0	0
上室性期外収縮	2 (4.9)	0	0	0	0
動悸	2 (4.9)	0	0	0	0
心嚢液貯留	2 (4.9)	0	0	0	0
洞性頻脈	2 (4.9)	0	0	0	0
頻脈	2 (4.9)	0	0	0	0
上室性不整脈	1 (2.4)	0	0	0	0
上室性頻脈	1 (2.4)	0	0	0	0
不整脈	1 (2.4)	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (2.4)	0	0	0	0
血管障害	10 (24.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
高血圧	8 (19.5)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
マイ・トゥルナー症候群	1 (2.4)	0	0	0	0
四肢静脈血栓症	1 (2.4)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	8 (19.5)	0	0	0	0
背部痛	4 (9.8)	0	0	0	0
四肢痛	1 (2.4)	0	0	0	0
四肢腫瘤	1 (2.4)	0	0	0	0
椎間板突出	1 (2.4)	0	0	0	0
関節痛	1 (2.4)	0	0	0	0
骨痛	1 (2.4)	0	0	0	0
眼障害	4 (9.8)	0	0	0	0
霧視	2 (4.9)	0	0	0	0

	Total (N=41)				
MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**Any Grade** **n (%)**	**Grade ≥ 3** **n (%)**	**Grade 3** **n (%)**	**Grade 4** **n (%)**	**Grade 5** **n (%)**
ドライアイ	1 (2.4)	0	0	0	0
眼そう痒症	1 (2.4)	0	0	0	0
精神障害	4 (9.8)	0	0	0	0
不眠症	3 (7.3)	0	0	0	0
睡眠障害	1 (2.4)	0	0	0	0
肝胆道系障害	4 (9.8)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
肝機能異常	2 (4.9)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
肝損傷	1 (2.4)	0	0	0	0
胆石症	1 (2.4)	0	0	0	0
薬物性肝障害	1 (2.4)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (7.3)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
挫傷	2 (4.9)	0	0	0	0
吻合部潰瘍	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
生殖系および乳房障害	3 (7.3)	0	0	0	0
外陰腟そう痒症	1 (2.4)	0	0	0	0
外陰腟腫脹	1 (2.4)	0	0	0	0
性器浮腫	1 (2.4)	0	0	0	0
耳および迷路障害	3 (7.3)	0	0	0	0
回転性めまい	2 (4.9)	0	0	0	0
耳管機能障害	1 (2.4)	0	0	0	0
内分泌障害	2 (4.9)	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (2.4)	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (2.4)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
感染性新生物	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib OCCC cohort TFLs Table 14.3.1.18
MedDRA version 27.0.
NCI-CTCAE Version 4.03.
N=number of subjects in the analysis population, n=number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.

表 2.7.6.8-6. SOC 別、PT 別及び CTCAE 最高グレード別の TRAE - CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS）

	Total (N=41)				
MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**Any Grade** **n (%)**	**Grade ≥ 3** **n (%)**	**Grade 3** **n (%)**	**Grade 4** **n (%)**	**Grade 5** **n (%)**
Subjects with at least one TRAE	41 (100)	35 (85.4)	34 (82.9)	1 (2.4)	0
代謝および栄養障害	41 (100)	25 (61.0)	25 (61.0)	0	0
高血糖	41 (100)	24 (58.5)	24 (58.5)	0	0
低カリウム血症	14 (34.1)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
食欲減退	13 (31.7)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
低アルブミン血症	7 (17.1)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	5 (12.2)	0	0	0	0
低マグネシウム血症	3 (7.3)	0	0	0	0
低クロール血症	2 (4.9)	0	0	0	0
高コレステロール血症	2 (4.9)	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	2 (4.9)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
高尿酸血症	2 (4.9)	0	0	0	0
低カルシウム血症	1 (2.4)	0	0	0	0
低リン血症	1 (2.4)	0	0	0	0
電解質失調	1 (2.4)	0	0	0	0
高脂血症	1 (2.4)	0	0	0	0
胃腸障害	35 (85.4)	7 (17.1)	7 (17.1)	0	0
口内炎	25 (61.0)	3 (7.3)	3 (7.3)	0	0
嘔吐	19 (46.3)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
悪心	16 (39.0)	0	0	0	0
下痢	10 (24.4)	2 (4.9)	2 (4.9)	0	0
腹痛	8 (19.5)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
便秘	4 (9.8)	0	0	0	0
消化不良	2 (4.9)	0	0	0	0
腹部不快感	2 (4.9)	0	0	0	0
腹部膨満	2 (4.9)	0	0	0	0
おくび	1 (2.4)	0	0	0	0
レッチング	1 (2.4)	0	0	0	0
上部消化管出血	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
大腸炎	1 (2.4)	0	0	0	0
慢性胃炎	1 (2.4)	0	0	0	0
肛門出血	1 (2.4)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (2.4)	0	0	0	0
腹壁浮腫	1 (2.4)	0	0	0	0
腹水	1 (2.4)	0	0	0	0
鼓腸	1 (2.4)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (75.6)	6 (14.6)	6 (14.6)	0	0
疲労	18 (43.9)	2 (4.9)	2 (4.9)	0	0
末梢性浮腫	16 (39.0)	4 (9.8)	4 (9.8)	0	0
顔面浮腫	5 (12.2)	0	0	0	0
浮腫	3 (7.3)	0	0	0	0
発熱	2 (4.9)	0	0	0	0
炎症	1 (2.4)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	21 (51.2)	11 (26.8)	11 (26.8)	0	0
発疹	20 (48.8)	10 (24.4)	10 (24.4)	0	0

	Total (N=41)				
MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**Any Grade** **n (%)**	**Grade ≥ 3** **n (%)**	**Grade 3** **n (%)**	**Grade 4** **n (%)**	**Grade 5** **n (%)**
皮膚乾燥	4 (9.8)	2 (4.9)	2 (4.9)	0	0
脱毛症	4 (9.8)	0	0	0	0
皮膚炎	2 (4.9)	0	0	0	0
多形紅斑	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
皮膚潰瘍	1 (2.4)	0	0	0	0
皮膚障害	1 (2.4)	0	0	0	0
腎および尿路障害	20 (48.8)	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0
蛋白尿	12 (29.3)	0	0	0	0
高クレアチニン血症	5 (12.2)	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0
血尿	4 (9.8)	0	0	0	0
尿路の炎症	2 (4.9)	0	0	0	0
糖尿	1 (2.4)	0	0	0	0
腎機能障害	1 (2.4)	0	0	0	0
臨床検査	20 (48.8)	6 (14.6)	6 (14.6)	0	0
体重減少	14 (34.1)	4 (9.8)	4 (9.8)	0	0
血中フィブリノゲン増加	4 (9.8)	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (9.8)	0	0	0	0
リパーゼ増加	3 (7.3)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (7.3)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	3 (7.3)	0	0	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (4.9)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
アミラーゼ増加	2 (4.9)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.9)	0	0	0	0
好中球数増加	2 (4.9)	0	0	0	0
尿中ケトン体陽性	2 (4.9)	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	2 (4.9)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (4.9)	0	0	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	2 (4.9)	0	0	0	0
血中尿素増加	2 (4.9)	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	1 (2.4)	0	0	0	0
シスタチンＣ増加	1 (2.4)	0	0	0	0
心電図ＳＴ部分異常	1 (2.4)	0	0	0	0
白血球数増加	1 (2.4)	0	0	0	0
胆汁酸増加	1 (2.4)	0	0	0	0
血中尿酸増加	1 (2.4)	0	0	0	0
血小板数増加	1 (2.4)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	20 (48.8)	4 (9.8)	4 (9.8)	0	0
血小板減少症	11 (26.8)	3 (7.3)	3 (7.3)	0	0
貧血	7 (17.1)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
リンパ球減少症	6 (14.6)	0	0	0	0
好中球減少症	5 (12.2)	0	0	0	0
白血球減少症	3 (7.3)	0	0	0	0
白血球増加症	2 (4.9)	0	0	0	0

	Total (N=41)				
MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**Any Grade** **n (%)**	**Grade ≥ 3** **n (%)**	**Grade 3** **n (%)**	**Grade 4** **n (%)**	**Grade 5** **n (%)**
神経系障害	12 (29.3)	3 (7.3)	3 (7.3)	0	0
浮動性めまい	5 (12.2)	0	0	0	0
頭痛	4 (9.8)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
感覚鈍麻	2 (4.9)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
味覚不全	1 (2.4)	0	0	0	0
脳出血	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
錯感覚	1 (2.4)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	9 (22.0)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
尿路感染	4 (9.8)	0	0	0	0
尿道炎	2 (4.9)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
上咽頭炎	1 (2.4)	0	0	0	0
上気道感染	1 (2.4)	0	0	0	0
外陰部炎	1 (2.4)	0	0	0	0
歯肉炎	1 (2.4)	0	0	0	0
毛包炎	1 (2.4)	0	0	0	0
爪囲炎	1 (2.4)	0	0	0	0
心臓障害	8 (19.5)	0	0	0	0
上室性期外収縮	2 (4.9)	0	0	0	0
心嚢液貯留	2 (4.9)	0	0	0	0
上室性不整脈	1 (2.4)	0	0	0	0
動悸	1 (2.4)	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (2.4)	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (2.4)	0	0	0	0
頻脈	1 (2.4)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (14.6)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
間質性肺疾患	2 (4.9)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
口腔咽頭不快感	1 (2.4)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (2.4)	0	0	0	0
肺臓炎	1 (2.4)	0	0	0	0
胸水	1 (2.4)	0	0	0	0
血管障害	5 (12.2)	0	0	0	0
高血圧	5 (12.2)	0	0	0	0
眼障害	3 (7.3)	0	0	0	0
ドライアイ	1 (2.4)	0	0	0	0
眼そう痒症	1 (2.4)	0	0	0	0
霧視	1 (2.4)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (7.3)	0	0	0	0
四肢腫瘤	1 (2.4)	0	0	0	0
背部痛	1 (2.4)	0	0	0	0
骨痛	1 (2.4)	0	0	0	0
肝胆道系障害	3 (7.3)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
肝機能異常	2 (4.9)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
肝損傷	1 (2.4)	0	0	0	0
薬物性肝障害	1 (2.4)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (4.9)	0	0	0	0
外陰腟そう痒症	1 (2.4)	0	0	0	0
性器浮腫	1 (2.4)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
吻合部潰瘍	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0

	Total (N=41)				
MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**Any Grade** **n (%)**	**Grade ≥ 3** **n (%)**	**Grade 3** **n (%)**	**Grade 4** **n (%)**	**Grade 5** **n (%)**
内分泌障害	1 (2.4)	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (2.4)	0	0	0	0
精神障害	1 (2.4)	0	0	0	0
不眠症	1 (2.4)	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (2.4)	0	0	0	0
回転性めまい	1 (2.4)	0	0	0	0

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib OCCC cohort TFLs Table 14.3.1.19
MedDRA version 27.0.
NCI-CTCAE Version 4.03.
N=number of subjects in the analysis population, n=number of subjects in the specified category.
Percentage (%) = n/N * 100.

2.7.6.8.1.4 CYH33-G102 試験

表 2.7.6.8-7. SOC 別及び PT 別の TEAE - CYH33-G102 試験（SAS）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	CYH33 20mg Qd+Olaparib 300mg Bid (N=5) n (%)	CYH33 20mg Qd+Olaparib 200mg Bid (N=13) n (%)	CYH33 30mg Qd+Olaparib 200mg Bid (N=6) n (%)	Total (N=24) n (%)
Subjects with at least one event	5 (100)	13 (100)	6 (100)	24 (100)
代謝および栄養障害	5 (100)	13 (100)	6 (100)	24 (100)
高血糖	3 (60.0)	12 (92.3)	6 (100)	21 (87.5)
食欲減退	2 (40.0)	10 (76.9)	4 (66.7)	16 (66.7)
低カリウム血症	3 (60.0)	0	1 (16.7)	4 (16.7)
低ナトリウム血症	2 (40.0)	0	0	2 (8.3)
低リン血症	2 (40.0)	0	0	2 (8.3)
脱水	0	0	2 (33.3)	2 (8.3)
高トリグリセリド血症	0	2 (15.4)	0	2 (8.3)
低アルブミン血症	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
低カルシウム血症	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
低マグネシウム血症	1 (20.0)	0	0	1 (4.2)
低血糖	1 (20.0)	0	0	1 (4.2)
高カリウム血症	1 (20.0)	0	0	1 (4.2)
高コレステロール血症	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
高ナトリウム血症	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
胃腸障害	5 (100)	13 (100)	6 (100)	24 (100)
悪心	4 (80.0)	10 (76.9)	4 (66.7)	18 (75.0)
下痢	2 (40.0)	5 (38.5)	4 (66.7)	11 (45.8)
嘔吐	1 (20.0)	5 (38.5)	3 (50.0)	9 (37.5)
口内炎	2 (40.0)	5 (38.5)	1 (16.7)	8 (33.3)
腹痛	2 (40.0)	3 (23.1)	0	5 (20.8)
便秘	0	1 (7.7)	2 (33.3)	3 (12.5)
腹水	0	2 (15.4)	1 (16.7)	3 (12.5)
口腔内潰瘍形成	0	0	2 (33.3)	2 (8.3)
嚥下障害	0	1 (7.7)	1 (16.7)	2 (8.3)
腹部膨満	0	1 (7.7)	1 (16.7)	2 (8.3)
メレナ	1 (20.0)	0	0	1 (4.2)
上腹部痛	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
口内乾燥	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
口唇潰瘍	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
歯痛	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
痔核	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
直腸しぶり	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
直腸分泌物	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
胃食道逆流性疾患	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
腸閉塞	1 (20.0)	0	0	1 (4.2)
腹部不快感	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (20.0)	11 (84.6)	4 (66.7)	16 (66.7)
疲労	1 (20.0)	4 (30.8)	3 (50.0)	8 (33.3)
倦怠感	0	3 (23.1)	1 (16.7)	4 (16.7)
末梢性浮腫	0	1 (7.7)	2 (33.3)	3 (12.5)
発熱	0	2 (15.4)	0	2 (8.3)
粘膜の炎症	0	0	2 (33.3)	2 (8.3)
顔面浮腫	0	2 (15.4)	0	2 (8.3)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	CYH33 20mg Qd+Olaparib 300mg Bid (N=5) n (%)	CYH33 20mg Qd+Olaparib 200mg Bid (N=13) n (%)	CYH33 30mg Qd+Olaparib 200mg Bid (N=6) n (%)	Total (N=24) n (%)
末梢腫脹	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
無力症	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
顔面腫脹	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
臨床検査	2 (40.0)	8 (61.5)	6 (100)	16 (66.7)
血中クレアチニン増加	2 (40.0)	6 (46.2)	2 (33.3)	10 (41.7)
体重減少	0	4 (30.8)	2 (33.3)	6 (25.0)
好中球数減少	0	2 (15.4)	2 (33.3)	4 (16.7)
血小板数減少	0	2 (15.4)	1 (16.7)	3 (12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (20.0)	0	1 (16.7)	2 (8.3)
心電図ＱＴ延長	0	1 (7.7)	1 (16.7)	2 (8.3)
白血球数減少	0	2 (15.4)	0	2 (8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (20.0)	0	0	1 (4.2)
インスリンＣペプチド増加	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
グリコヘモグロビン増加	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
リンパ球数減少	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
心電図異常Ｔ波	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
神経系障害	1 (20.0)	6 (46.2)	4 (66.7)	11 (45.8)
頭痛	1 (20.0)	4 (30.8)	2 (33.3)	7 (29.2)
浮動性めまい	0	1 (7.7)	1 (16.7)	2 (8.3)
味覚不全	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
血液およびリンパ系障害	3 (60.0)	5 (38.5)	3 (50.0)	11 (45.8)
貧血	2 (40.0)	4 (30.8)	1 (16.7)	7 (29.2)
血小板減少症	3 (60.0)	2 (15.4)	0	5 (20.8)
好中球減少症	1 (20.0)	0	2 (33.3)	3 (12.5)
白血球減少症	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	2 (40.0)	3 (23.1)	5 (83.3)	10 (41.7)
尿路感染	0	0	3 (50.0)	3 (12.5)
上気道感染	0	1 (7.7)	1 (16.7)	2 (8.3)
肺炎	0	0	2 (33.3)	2 (8.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (7.7)	1 (16.7)	2 (8.3)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (20.0)	0	0	1 (4.2)
下気道感染	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
単純ヘルペス	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
感染性皮膚嚢腫	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
感染性胸水	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
皮膚感染	1 (20.0)	0	0	1 (4.2)
膀胱炎	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
誤嚥性肺炎	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
鼻炎	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	CYH33 20mg Qd+Olaparib 300mg Bid (N=5) n (%)	CYH33 20mg Qd+Olaparib 200mg Bid (N=13) n (%)	CYH33 30mg Qd+Olaparib 200mg Bid (N=6) n (%)	Total (N=24) n (%)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (23.1)	6 (100)	9 (37.5)
発疹	0	3 (23.1)	5 (83.3)	8 (33.3)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
そう痒症	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
蕁麻疹	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	5 (38.5)	3 (50.0)	8 (33.3)
背部痛	0	1 (7.7)	1 (16.7)	2 (8.3)
関節痛	0	1 (7.7)	1 (16.7)	2 (8.3)
四肢痛	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
筋痙縮	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
筋骨格系胸痛	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
関節炎	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
関節腫脹	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
骨痛	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (40.0)	2 (15.4)	2 (33.3)	6 (25.0)
胸水	1 (20.0)	2 (15.4)	0	3 (12.5)
口腔咽頭痛	1 (20.0)	0	0	1 (4.2)
呼吸障害	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
咳嗽	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
肺塞栓症	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
肺臓炎	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
眼障害	0	2 (15.4)	2 (33.3)	4 (16.7)
霧視	0	1 (7.7)	1 (16.7)	2 (8.3)
眼痛	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
眼瞼炎	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
視力障害	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
腎および尿路障害	1 (20.0)	2 (15.4)	1 (16.7)	4 (16.7)
蛋白尿	0	2 (15.4)	0	2 (8.3)
排尿困難	1 (20.0)	0	0	1 (4.2)
糖尿	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (20.0)	2 (15.4)	0	3 (12.5)
挫傷	1 (20.0)	2 (15.4)	0	3 (12.5)
心臓障害	0	1 (7.7)	1 (16.7)	2 (8.3)
動悸	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
洞性徐脈	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
精神障害	2 (40.0)	0	0	2 (8.3)
うつ病	1 (20.0)	0	0	1 (4.2)
不安	1 (20.0)	0	0	1 (4.2)
不眠症	1 (20.0)	0	0	1 (4.2)
血管障害	0	1 (7.7)	1 (16.7)	2 (8.3)
ほてり	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
高血圧	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
免疫系障害	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
過敏症	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
外科および内科処置	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
結腸瘻造設	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)

Source: M5.3.5.4-1 CYH33-G102 TFLs Table 14.3.1.2a

MedDRA version 26.0
TEAE is defined as AEs that were reported or worsened on or after the start of study drug dosing up to 28 days after the last dose of study drug.
For any SAE that occurs later than 28 days after the last dose and was related to study drug, it will be considered to a TEAE.
For frequency counts by system organ class or preferred term, multiple occurrences of the same condition in an individual are counted only once.

表 2.7.6.8-8. SOC 別及び PT 別の TRAE - CYH33-G102 試験（SAS）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	CYH33 20mg Qd+Olaparib 300mg Bid (N=5) n (%)	CYH33 20mg Qd+Olaparib 200mg Bid (N=13) n (%)	CYH33 30mg Qd+Olaparib 200mg Bid (N=6) n (%)	Total (N=24) n (%)
Subjects with at least one event	5 (100)	13 (100)	6 (100)	24 (100)
代謝および栄養障害	4 (80.0)	13 (100)	6 (100)	23 (95.8)
高血糖	3 (60.0)	12 (92.3)	6 (100)	21 (87.5)
食欲減退	2 (40.0)	9 (69.2)	4 (66.7)	15 (62.5)
低リン血症	2 (40.0)	0	0	2 (8.3)
低ナトリウム血症	1 (20.0)	0	0	1 (4.2)
脱水	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
高トリグリセリド血症	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
胃腸障害	5 (100)	12 (92.3)	5 (83.3)	22 (91.7)
悪心	3 (60.0)	7 (53.8)	4 (66.7)	14 (58.3)
下痢	1 (20.0)	5 (38.5)	2 (33.3)	8 (33.3)
口内炎	2 (40.0)	5 (38.5)	1 (16.7)	8 (33.3)
嘔吐	0	4 (30.8)	3 (50.0)	7 (29.2)
腹部膨満	0	1 (7.7)	1 (16.7)	2 (8.3)
上腹部痛	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
口内乾燥	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
口唇潰瘍	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
腹部不快感	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (20.0)	9 (69.2)	3 (50.0)	13 (54.2)
疲労	1 (20.0)	4 (30.8)	2 (33.3)	7 (29.2)
倦怠感	0	3 (23.1)	1 (16.7)	4 (16.7)
末梢性浮腫	0	1 (7.7)	2 (33.3)	3 (12.5)
粘膜の炎症	0	0	2 (33.3)	2 (8.3)
顔面浮腫	0	2 (15.4)	0	2 (8.3)
無力症	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
臨床検査	1 (20.0)	6 (46.2)	6 (100)	13 (54.2)
血中クレアチニン増加	0	5 (38.5)	1 (16.7)	6 (25.0)
体重減少	0	3 (23.1)	2 (33.3)	5 (20.8)
好中球数減少	0	2 (15.4)	2 (33.3)	4 (16.7)
血小板数減少	0	2 (15.4)	1 (16.7)	3 (12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (20.0)	0	1 (16.7)	2 (8.3)
白血球数減少	0	2 (15.4)	0	2 (8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (20.0)	0	0	1 (4.2)
インスリンＣペプチド増加	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
グリコヘモグロビン増加	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
リンパ球数減少	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	CYH33 20mg Qd+Olaparib 300mg Bid (N=5) n (%)	CYH33 20mg Qd+Olaparib 200mg Bid (N=13) n (%)	CYH33 30mg Qd+Olaparib 200mg Bid (N=6) n (%)	Total (N=24) n (%)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
血液およびリンパ系障害	3 (60.0)	5 (38.5)	3 (50.0)	11 (45.8)
貧血	2 (40.0)	4 (30.8)	1 (16.7)	7 (29.2)
血小板減少症	3 (60.0)	2 (15.4)	0	5 (20.8)
好中球減少症	1 (20.0)	0	2 (33.3)	3 (12.5)
白血球減少症	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (23.1)	4 (66.7)	7 (29.2)
発疹	0	3 (23.1)	2 (33.3)	5 (20.8)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
そう痒症	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
蕁麻疹	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
神経系障害	1 (20.0)	5 (38.5)	1 (16.7)	7 (29.2)
頭痛	1 (20.0)	3 (23.1)	0	4 (16.7)
浮動性めまい	0	1 (7.7)	1 (16.7)	2 (8.3)
味覚不全	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (7.7)	1 (16.7)	2 (8.3)
咳嗽	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
肺塞栓症	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
肺臓炎	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
眼障害	0	1 (7.7)	1 (16.7)	2 (8.3)
眼瞼炎	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
霧視	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
腎および尿路障害	0	1 (7.7)	1 (16.7)	2 (8.3)
糖尿	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
蛋白尿	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
挫傷	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
外科および内科処置	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
結腸瘻造設	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
筋痙縮	0	1 (7.7)	0	1 (4.2)
血管障害	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
高血圧	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)

Source: M5.3.5.4-1 CYH33-G102 TFLs Table 14.3.1.40a
MedDRA version 26.0
TEAE is defined as AEs that were reported or worsened on or after the start of study drug dosing up to 28 days after the last dose of study drug.
For any SAE that occurs later than 28 days after the last dose and was related to study drug, it will be considered to a TEAE.
For frequency counts by system organ class or preferred term, multiple occurrences of the same condition in an individual are counted only once.

2.7.6.8.1.5 CYH33-104 試験

表 2.7.6.8-9. SOC 別及び PT 別の TEAE - CYH33-104 試験（SAS）

System Organ Class Preferred Term	Food Type Fasting (N=18) n (%)	Low-fat Meal (N=17) n (%)	High-fat Meal (N=18) n (%)	Total (N=18) n (%)
Subjects with any TEAEs	4 (22.2)	5 (29.4)	3 (16.7)	6 (33.3)
臨床検査	4 (22.2)	3 (17.6)	3 (16.7)	6 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.1)	0	0	2 (11.1)
血中フィブリノゲン増加	0	2 (11.8)	0	2 (11.1)
血中トリグリセリド増加	2 (11.1)	1 (5.9)	1 (5.6)	2 (11.1)
抱合ビリルビン増加	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
拡張期血圧上昇	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
血中フィブリノゲン減少	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
血中尿酸増加	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
心臓障害	0	2 (11.8)	1 (5.6)	2 (11.1)
洞性徐脈	0	2 (11.8)	1 (5.6)	2 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)
発熱	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)

Source: M5.3.3.1-1 CYH33-104 TFLs Table 14.3.1.2
Note: System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA version 24.1.
TEAE = Treatment-
Emergent Adverse Event, defined as AEs that were reported or worsened on or after the date of first dose of stud y medication and within 8 days of up to end of the study visit.
Table is sorted by descending Total Incidence of each System Organ Class then by descending Total Incidence o f each Preferred Term within each System Organ Class.
If a subject has multiple AEs of one category (System Organ Class or Preferred Term) in a single food type, it will be counted only once. But if the subject has AE in different food type, then it will be counted for multiple times.

表 2.7.6.8-10. SOC 別及び PT 別の TRAE - CYH33-104 試験（SAS）

System Organ Class Preferred Term	Food Type Fasting (N=18) n (%)	Low-fat Meal (N=17) n (%)	High-fat Meal (N=18) n (%)	Total (N=18) n (%)
Subjects with any TEAEs	4 (22.2)	3 (17.6)	2 (11.1)	5 (27.8)
臨床検査	4 (22.2)	1 (5.9)	1 (5.6)	4 (22.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.1)	0	0	2 (11.1)
血中トリグリセリド増加	2 (11.1)	1 (5.9)	1 (5.6)	2 (11.1)
抱合ビリルビン増加	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
心臓障害	0	2 (11.8)	1 (5.6)	2 (11.1)
洞性徐脈	0	2 (11.8)	1 (5.6)	2 (11.1)

Source: M5.3.3.1-1 CYH33-104 TFLs Table 14.3.1.14
Note: System organ classes and preferred terms are coded from MedDRA version 24.1.
TEAE = Treatment-
Emergent Adverse Event, defined as AEs that were reported or worsened on or after the date of first dose of stud y medication and within 8 days of up to end of the study visit.
Table is sorted by descending Total Incidence of each System Organ Class then by descending Total Incidence o f each Preferred Term within each System Organ Class.
If a subject has multiple AEs of one category (System Organ Class or Preferred Term) in a single food type, it

will be counted only once. But if the subject has AE in different food type, then it will be counted for multiple times.

2.7.6.8.1.6 CYH33-105 試験

表 2.7.6.8-11. SOC 別、PT 別及び CTCAE 最高グレード別の TEAE - CYH33-105 試験（SAS）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Total (N=6)		
	Any Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)
With at least one TEAE	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)
胃腸障害	2 (33.3)	2 (33.3)	0
口腔内潰瘍形成	2 (33.3)	2 (33.3)	0
臨床検査	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (16.7)	1 (16.7)	0
血中トリグリセリド増加	1 (16.7)	0	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0
口腔咽頭痛	1 (16.7)	1 (16.7)	0

Source: M5.3.3.1-2 CYH33-105 TFLs Table 14.3.1.6
Note:
(1) Coding Dictionary: MedDRA version 26.0.
(2) Subjects experienced a change in severity of an adverse event, and the highest severity is used to calculate the number of cases. If the severity of the AE is missing or unknown, the statistics are carried out on “missing” at the time of summary.
(3) Table is sorted by descending total incidence of each SOC then by descending total incidence of each PT within each SOC.
(4) Percentages are calculated with Safety Set as the denominator.

TRAE は報告されなかった。

2.7.6.8.2 死亡及び重篤な有害事象の一覧表

2.7.6.8.2.1 CYH33-G201 試験

表 2.7.6.8-12. 治験薬最終投与後 28 日以内に死亡した患者の一覧表 - 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	Related to Risovalisib	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]-[redacted]-[redacted] (55)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (55)	1	5	Not related	Fatal	54	55	Yes	Not applicable	Concomitant Medication and Procedure
[redacted] /5[redacted] /JPN/No	Sepsis	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (120)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (120)	1	5	Not related	Fatal	113	120	Yes	Not applicable	Concomitant Medication
[redacted] /4[redacted] /JPN/Exon9	Death	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (148)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (148)	1	5	Not related	Fatal	131	148	Yes	Not applicable	No
[redacted] /6[redacted] /JPN/Exon20	Endocarditis	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (83)/ 20[redacted]-[redacted]-[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]-[redacted]-[redacted] (61)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (61)	1	5	Not related	Fatal	43	61	Yes	Not applicable	No
[redacted] /3[redacted] /CHN/Exon9	Metabolic acidosis	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (39)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (39)	1	5	Not related	Fatal	30	39	Yes	Not applicable	Concomitant Medication

Patient ID/Age/ Country/ Cohort	Primary Cause of Death	Start Date (Days)/ End Date (Days)	AE Duration (Days)	CTCAE Grade	Related to Risovalisib	Outcome	Days from First Dose to Last Dose	Days from First Dose to Death	SAE	Action Taken with Risovalisib	Other Action Taken
[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

表 2.7.6.8-13. 重篤な有害事象の一覧表 - 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/	20[redacted] (12)/ 20[redacted] (15)	4	Yes	3	Related	Recovering/ Resolving	Dose not changed	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/Exon9	Rash/Rash 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
[redacted] /5[redacted]/JPN/Exon20	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/ gastrointestinal disorders	20[redacted] (79)/ 20[redacted] (92)	14	Yes	3	Not Related	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted	Concomitant Medication
[redacted] /4[redacted]/JPN/Exon20	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
[redacted] /4[redacted]/JPN/Exon20	Skin and subcutaneous tissue disorders/Rash/rash	20[redacted] (89)/ 20[redacted] (146)	58	Yes	3	Related	Recovered/ Resolved	Dose not changed	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	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
	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/	20[redacted] (125)/ 20[redacted] (153)	29	Yes	3	Related	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn	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/Exon9	Cv-Port Site Infection Gastrointestinal disorders/Stomatitis/ Mucositis oral	20[redacted] (315)/ 20[redacted] (325)	11	Yes	3	Related	Recovering/ Resolving	Drug Interrupted	Concomitant Medication
[redacted]	Eye disorders/ Uveitis/Uveitis	20[redacted] (395)/		Yes	4	Related	Recovering/ Resolving	Drug Withdrawn	Concomitant Medication
/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 multiforme/erythema multiforme	20[redacted] (170)/ 20[redacted] (190)	21	Yes	3	Related	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted	Concomitant Medication
[redacted] /4[redacted]/JPN/Exon20	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
[redacted] /5[redacted]/JPN/Exon20	Metabolism and nutrition disorders/ Ketoacidosis/	20[redacted] (8)/ 20[redacted] (14)	7	Yes	2	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
	Ketoacidosis 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
	Gastrointestinal disorders/Vomiting/ Vomiting	20[redacted] (150)/ 20[redacted] (172)	23	Yes	2	Related	Recovered/ Resolved	Dose not changed	Concomitant Medication
[redacted] /6[redacted]/JPN/Exon20	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/	20[redacted] (98)/ 20[redacted] (114)	17	Yes	3	Not Related	Recovered/Resolved	Dose Reduced	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/Exon9	Gastrointestinal haemorrhages Gastrointestinal disorders/ Subileus/Subileus	20[redacted] (110)/		Yes	2	Not Related	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Interrupted	Concomitant Medication
	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
[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/	20[redacted] (440)/	11	Yes	3	Not Related	Recovering/ Resolving	Not applicable	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
	Hypoalbuminaemia/ Hypoalbuminemia	20[redacted] (450)							
	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
	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
[redacted] /4[redacted]/JPN/Exon20	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]	Renal and urinary disorders/	20[redacted] (114)/	7	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
/5[redacted]/JPN/No	Acute kidney injury/ Acute renal failure	20[redacted] (120)							
	Hepatobiliary disorders/Liver disorder/Acute Hepatic disorder	20[redacted] (45)/ 20[redacted] (49)	5	Yes	3	Related	Grade or Seriousness Increased	Drug Interrupted	No
[redacted] /5[redacted]/JPN/No	Hepatobiliary disorders/ Liver disorder/ Acute Hepatic disorder	20[redacted] (49)/ 20[redacted] (93)	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
	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
[redacted] /3[redacted]/JPN/Exon20	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pleural effusion/ Pleural effusion retention	20[redacted] (35)/		Yes	3	Not Related	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Withdrawn	No
[redacted]		20[redacted] (148)/	1	Yes	5	Not Related	Fatal	Not applicable	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
/4[redacted]/JPN/Exon9	General disorders and administration site conditions/ Death/Death	20[redacted] (148)							
[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	20[redacted] (11)/		Yes	3	Related	Recovering/ Resolving	Dose Reduced	Concomitant Medication
[redacted] /6[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
[redacted] /6[redacted]/JPN/Exon20	Investigations/ Platelet count decreased/ platelets decreased	20[redacted] (65)/ 20[redacted] (66)	2	Yes	4	Related	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted	Concomitant Procedure
	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

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] /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
[redacted] /4[redacted]/CHN/Exon20	Metabolism and nutrition disorders/ Hypercalcaemia/ hypercalcemia	20[redacted] (216)/		Yes	4	Not Related	Unknown	Not applicable	Concomitant Medication
[redacted] /5[redacted]/CHN/Exon20	Gastrointestinal disorders/ Diarrhoea/Diarrhoea	20[redacted] (58)/ 20[redacted] (99)	42	Yes	3	Related	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted	Concomitant Medication
[redacted] /5[redacted]/CHN/Exon20	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/	20[redacted] (10)/ 20[redacted] (84)	75	Yes	3	Related	Recovered/ Resolved With Sequelae	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	Appendicitis 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/ Pneumonia/infectious pneumonia	20[redacted] (75)/ 20[redacted] (123)	49	Yes	3	Not Related	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted	Concomitant Medication
[redacted] /5[redacted]/CHN/Exon20	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]	Hepatobiliary disorders/	20[redacted] (48)/	17	Yes	4		Recovering/		

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
/4[redacted]/CHN/Exon9	Hepatic failure/ Hepatic insufficiency	20[redacted] (64)				Not Related	Resolving	Drug Withdrawn	Concomitant Medication
[redacted] /4[redacted]/CHN/Exon9	Hepatobiliary disorders/ Hepatic failure/ Hepatic insufficiency	20[redacted] (64)/ 20[redacted] (356)	293	Yes	2	Not Related	Recovered/ Resolved	Not applicable	Concomitant Medication
[redacted] /4[redacted]/CHN/Exon20	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)/ 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
	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)/	1	Yes	5		Fatal	Not applicable	

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
		20[redacted] (39)				Not Related			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
	General disorders and administration site conditions/Localised oedema/Local edema	20[redacted] (24)/ 20[redacted] (51)	28	Yes	2	Related	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted	No
	Gastrointestinal disorders/Nausea/ nausea	20[redacted] (20)/		Yes	3	Related	Recovering/ Resolving	Dose not changed	Concomitant Medication
[redacted] /4[redacted]/CHN/Exon9	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
[redacted] /4[redacted]/CHN/Exon9	Metabolism and nutrition disorders/ Hyperglycaemia/ Hyperglycaemia	20[redacted] (7)/ 20[redacted] (19)	13	Yes	3	Related	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted	Concomitant Medication
		20[redacted] (12)/	7	Yes	3	Related	Recovered/		

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/Rash	20[redacted] (18)					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
[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 TFLs Listing 16.2.7.3.a

MedDRA version 27.0
NCI-CTCAE Version 5.0
[a]: 1= Results in death; 2= Life threatening; 3= Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization; 4= Results in persistent or significant disability/incapacity; 5= Congenital Anomaly or Birth Defect; 6=Other Medically Important Event.

2.7.6.8.2.2 CYH33-101 試験 第 Ia 相

表 2.7.6.8-14. 死亡の一覧表 - CYH33-101 試験第 Ia 相（SAS）

Treatment	Subject ID/Age/Sex/Race	Date of First Study Drug Administration	Date of Last Study Drug Administration (Days)	Date of Death (Study Day)	Cause of Death
30 mg	[redacted]/5[redacted]/F/ASIAN	20[redacted]	20[redacted] (64)	20[redacted] (97)	Other: Advanced Left Breast Cancer
40 mg	[redacted]/5[redacted]/F/ASIAN	20[redacted]	20[redacted] (132)	20[redacted] (159)	Unknown

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 Phase Ia TFLs Listing 16.2.14.1

表 2.7.6.8-15. 重篤な有害事象の一覧表 - CYH33-101 試験第 Ia 相（SAS）

Treatment	Subject ID Age/Sex/ Race	Date of First Study Drug Administration	System Organ Class / Preferred Term/ Reported Term	Start Date (Days)/ End Date (Days)	AE Duration (Days)	Maximum NCI-CTCAE Grade	Related to Study Drug	Outcome	Action Taken with Study Drug
20 mg	[redacted] 6[redacted]/M/ASIAN	20[redacted]	Gastrointestinal disorders/ Inguinal hernia/ Left inguinal hernia	20[redacted] (162)/20[redacted] (171)	10	3	Not Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted
	[redacted] 4[redacted]/M/ASIAN	20[redacted]	Gastrointestinal disorders/ Ileus/ Ileus	20[redacted] (9)/20[redacted] (22)	14	3	Not Related	Recovered/Resolved	Drug Withdrawn
30 mg	[redacted] 5[redacted]/F/ASIAN	20[redacted]	General disorders and administration site conditions/ Oedema/ Edema	20[redacted] (43)/20[redacted] (50)	8	1	Related	Recovering/ Resolving	Dose not changed
			General disorders and administration site conditions/ Oedema/ Edema	20[redacted] (50)/20[redacted] (61)	12	2	Related	Recovering/ Resolving	Dose not changed
	[redacted]	20[redacted]	General disorders and administration site conditions/	20[redacted] (61)/20[redacted] (79)	19	3	Related	Recovering/ Resolving	Drug Withdrawn

Treatment	Subject ID Age/Sex/ Race	Date of First Study Drug Administration	System Organ Class / Preferred Term/ Reported Term	Start Date (Days)/ End Date (Days)	AE Duration (Days)	Maximum NCI-CTCAE Grade	Related to Study Drug	Outcome	Action Taken with Study Drug
	5[redacted]/F/ASIAN		Oedema/ Edema General disorders and administration site conditions/ Oedema/ Edema	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (79)/		1	Related	Recovering/ Resolving	Not Applicable
			Investigations/ Alanine aminotransferase increased/ ALT increased	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (74)/20[redacted]-[redacted]-[redacted] (88)	15	4	Not Related	Recovered/Resolved	Not Applicable
			Investigations/ Aspartate aminotransferase increased/ AST increased	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (74)/20[redacted]-[redacted]-[redacted] (88)	15	4	Not Related	Recovered/Resolved	Not applicable
	[redacted] 5[redacted]/F/ASIAN	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	Investigations/ Blood creatinine increased/ Creatinine increased	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (76)/20[redacted]-[redacted]-[redacted] (78)	3	1	Not Related	Recovered/Resolved	Not applicable
			Metabolism and nutrition disorders/ Diabetic ketosis/ Diabetic ketosis	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (63)/20[redacted]-[redacted]-[redacted] (70)	8	3	Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted
	[redacted] 6[redacted]/F/ASIAN	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Drug eruption/ Drug eruption (Face, Torso, Limbs, Oral Mucosa and Hard Palate)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (12)/20[redacted]-[redacted]-[redacted] (21)	10	3	Not Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted

Treatment	Subject ID Age/Sex/ Race	Date of First Study Drug Administration	System Organ Class / Preferred Term/ Reported Term	Start Date (Days)/ End Date (Days)	AE Duration (Days)	Maximum NCI-CTCAE Grade	Related to Study Drug	Outcome	Action Taken with Study Drug
40 mg	[redacted] 6[redacted]/M/ASIAN	20[redacted]	Metabolism and nutrition disorders/ Decreased appetite/ Inappetence	20[redacted] (5)/20[redacted] (40)	36	1	Related	Recovered/Resolved	Dose not changed
			Metabolism and nutrition disorders/ Decreased appetite/ Inappetence	20[redacted] (40)/20[redacted] (61)	22	2	Related	Recovered/Resolved	Dose not changed
			Metabolism and nutrition disorders/ Decreased appetite/ Inappetence	20[redacted] (61)/20[redacted] (70)	10	3	Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted
			Metabolism and nutrition disorders/ Decreased appetite/ Inappetence	20[redacted] (70)/20[redacted] (89)	20	2	Related	Recovered/Resolved	Not Applicable
			Metabolism and nutrition disorders/ Decreased appetite/ Inappetence	20[redacted] (89)/20[redacted] (93)	5	1	Related	Recovered/Resolved	Not applicable
	[redacted] 5[redacted]/F/ASIAN	20[redacted]	Infections and infestations/ Pneumonia/ Community-acquired pneumonia	20[redacted] (2)/20[redacted] (17)	16	2	Not Related	Recovered/Resolved	Drug Withdrawn
			Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pleurisy/ Pleurisy	20[redacted] (2)/20[redacted] (17)	16	2	Not Related	Recovered/Resolved	Drug Withdrawn
	[redacted]	20[redacted]	Gastrointestinal disorders/		3	4	Not Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted

Treatment	Subject ID Age/Sex/ Race	Date of First Study Drug Administration	System Organ Class / Preferred Term/ Reported Term	Start Date (Days)/ End Date (Days)	AE Duration (Days)	Maximum NCI-CTCAE Grade	Related to Study Drug	Outcome	Action Taken with Study Drug
	3[redacted]/F/ASIAN		Gastrointestinal perforation/ Digestive Tract Perforation	20[redacted] (19)/20[redacted] (21)					
			Gastrointestinal disorders/ Gastrointestinal perforation/ Digestive tract perforation	20[redacted] (21)/20[redacted] (26)	6	3	Not Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted
			Gastrointestinal disorders/ Gastrointestinal perforation/ Digestive tract perforation	20[redacted] (26)/20[redacted] (33)	8	2	Not Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted
			Gastrointestinal disorders/ Gastrointestinal perforation/ Digestive tract perforation	20[redacted] (33)/20[redacted] (72)	40	1	Not Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted
	[redacted] 4[redacted]/F/ASIAN	20[redacted]	Renal and urinary disorders/ Ureteric obstruction/ Ureteral obstruction	20[redacted] (478)/20[redacted] (489)	12	3	Not Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted
	[redacted] 7[redacted]/M/ASIAN	20[redacted]	Cardiac disorders/ Cardiac failure acute/ Cardiac insufficiency acute exacerbation	20[redacted] (121)/		3	Not Related	Recovering/ Resolving	Drug Interrupted

Treatment	Subject ID Age/Sex/ Race	Date of First Study Drug Administration	System Organ Class / Preferred Term/ Reported Term	Start Date (Days)/ End Date (Days)	AE Duration (Days)	Maximum NCI-CTCAE Grade	Related to Study Drug	Outcome	Action Taken with Study Drug
			General disorders and administration site conditions/ Oedema peripheral/ Edema of both lower limbs	20[redacted] (80)/20[redacted] (101)	22	1	Related	Recovering/ Resolving	Dose not changed
			General disorders and administration site conditions/ Oedema peripheral/ Edema of both lower limbs	20[redacted] (101)/20[redacted] (110)	10	2	Related	Recovering/ Resolving	Dose not changed
			General disorders and administration site conditions/ Oedema peripheral/ Edema of both lower limbs	20[redacted] (110)/20[redacted] (121)	12	1	Related	Recovering/ Resolving	Dose not changed
			General disorders and administration site conditions/ Oedema peripheral/ Edema of both lower limbs	20[redacted] (121)/		3	Related	Recovering/ Resolving	Drug Interrupted
			Infections and infestations/ Pneumonia/ Pulmonary infection	20[redacted] (121)/20[redacted] (161)	41	3	Not Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted
			Skin and subcutaneous tissue disorders/ Drug eruption/ Drug eruption	20[redacted] (121)/20[redacted] (161)	41	3	Not Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted

Treatment	Subject ID Age/Sex/ Race	Date of First Study Drug Administration	System Organ Class / Preferred Term/ Reported Term	Start Date (Days)/ End Date (Days)	AE Duration (Days)	Maximum NCI-CTCAE Grade	Related to Study Drug	Outcome	Action Taken with Study Drug
	[redacted] 4[redacted]/F/ASIAN	20[redacted]	Gastrointestinal disorders/ Diarrhoea/ Diarrhoea	20[redacted] (6)/20[redacted] (7)	2	3	Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted
			Gastrointestinal disorders/ Diarrhoea/ Diarrhoea	20[redacted] (7)/20[redacted] (11)	5	1	Related	Recovered/Resolved	Dose not changed
			Gastrointestinal disorders/ Diarrhoea/ Diarrhea	20[redacted] (11)/20[redacted] (15)	5	2	Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted
			Gastrointestinal disorders/ Diarrhoea/ Diarrhea	20[redacted] (15)/20[redacted] (23)	9	3	Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted
			Gastrointestinal disorders/ Diarrhoea/ Diarrhea	20[redacted] (23)/		1	Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted
	[redacted] 4[redacted]/F/ASIAN	20[redacted]	Renal and urinary disorders/ Renal hydrocele/ Right renal hydrocele	20[redacted]/20[redacted] (43)		3	Not Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted
	[redacted] 5[redacted]/M/ASIAN	20[redacted]	Gastrointestinal disorders/ Upper gastrointestinal haemorrhage/ Upper gastrointestinal haemorrhage	20[redacted] (15)/20[redacted] (30)	16	4	Not Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted

Treatment	Subject ID Age/Sex/ Race	Date of First Study Drug Administration	System Organ Class / Preferred Term/ Reported Term	Start Date (Days)/ End Date (Days)	AE Duration (Days)	Maximum NCI-CTCAE Grade	Related to Study Drug	Outcome	Action Taken with Study Drug
	[redacted] 5[redacted]/F/ASIAN	20[redacted]	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Drug eruption/ Drug dermatitis	20[redacted] (68)/20[redacted] (71)	4	1	Related	Recovered/Resolved	Dose not changed
			Skin and subcutaneous tissue disorders/ Drug eruption/ Drug dermatitis	20[redacted] (71)/20[redacted] (84)	14	2	Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted
			Skin and subcutaneous tissue disorders/ Drug eruption/ Drug dermatitis	20[redacted] (84)/20[redacted] (101)	18	1	Related	Recovered/Resolved	Dose not changed
			Skin and subcutaneous tissue disorders/ Drug eruption/ Drug dermatitis	20[redacted] (101)/20[redacted] (141)	41	3	Related	Recovered/Resolved	Drug Withdrawn
			Skin and subcutaneous tissue disorders/ Drug eruption/ Drug dermatitis	20[redacted] (141)/20[redacted] (156)	16	1	Related	Recovered/Resolved	Not applicable
			Skin and subcutaneous tissue disorders/ Drug eruption/ Drug dermatitis	20[redacted] (156)/20[redacted] (158)	3	2	Related	Recovered/Resolved	Not applicable
			Skin and subcutaneous tissue disorders/ Drug eruption/ Drug dermatitis	20[redacted] (158)/20[redacted] (168)	11	3	Related	Recovered/Resolved	Not applicable

Treatment	Subject ID Age/Sex/ Race	Date of First Study Drug Administration	System Organ Class / Preferred Term/ Reported Term	Start Date (Days)/ End Date (Days)	AE Duration (Days)	Maximum NCI-CTCAE Grade	Related to Study Drug	Outcome	Action Taken with Study Drug
			Skin and subcutaneous tissue disorders/ Drug eruption/ Drug dermatitis	20[redacted] (168)/20[redacted]		1	Related	Recovered/Resolved	Not applicable
	[redacted] 5[redacted]/F/ASIAN	20[redacted]	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Rash/ Skin rash	20[redacted] (10)/20[redacted] (11)	2	1	Related	Recovered/Resolved	Dose not changed
			Skin and subcutaneous tissue disorders/ Rash/ Skin rash	20[redacted] (11)/20[redacted] (17)	7	3	Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted
			Skin and subcutaneous tissue disorders/ Rash/ Skin rash	20[redacted] (17)/20[redacted] (20)	4	1	Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted
	[redacted] 5[redacted]/F/ASIAN	20[redacted]	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pleural effusion/ Pleural effusion	20[redacted] (100)/20[redacted] (102)	3	3	Not Related	Recovering/ Resolving	Dose not changed
			Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pleural effusion/ Pleural effusion	20[redacted] (102)/20[redacted] (107)	6	3	Not Related	Recovering/ Resolving	Dose not changed
			Respiratory, thoracic and	20[redacted] (107)/		1	Not Related	Recovering/ Resolving	Dose not changed

Treatment	Subject ID Age/Sex/ Race	Date of First Study Drug Administration	System Organ Class / Preferred Term/ Reported Term	Start Date (Days)/ End Date (Days)	AE Duration (Days)	Maximum NCI-CTCAE Grade	Related to Study Drug	Outcome	Action Taken with Study Drug
	[redacted] 5[redacted]/F/ASIAN	20[redacted]	mediastinal disorders/ Pleural effusion/ Pleural effusion Infections and infestations/ Pneumonia/ Pulmonary infection	20[redacted] (67)/		3	Not Related	Recovering/ Resolving	Drug Interrupted
			Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pleural effusion/ Pleural effusion	20[redacted] (-17)/20[redacted] (43)	61	1	Not Related	Recovering/ Resolving	Dose not changed
			Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pleural effusion/ Pleural effusion	20[redacted] (43)/20[redacted] (67)	25	2	Not Related	Recovering/ Resolving	Dose not changed
			Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pleural effusion/ Pleural effusion	20[redacted] (67)/20[redacted] (90)	24	3	Not Related	Recovering/ Resolving	Drug Interrupted
			Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pleural effusion/ Pleural effusion	20[redacted] (90)/		1	Not Related	Recovering/ Resolving	Dose not changed

Treatment	Subject ID Age/Sex/ Race	Date of First Study Drug Administration	System Organ Class / Preferred Term/ Reported Term	Start Date (Days)/ End Date (Days)	AE Duration (Days)	Maximum NCI-CTCAE Grade	Related to Study Drug	Outcome	Action Taken with Study Drug
60 mg	[redacted]/F/ASIAN	20[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications/ Gastrointestinal stoma complication/ Fistula intestinal prolapse incarceration	20[redacted] (15)/20[redacted] (24)	10	2	Not Related	Recovering/ Resolving	Dose not changed
			Metabolism and nutrition disorders/ Hyperglycaemia/ Hyperglycemia	20[redacted] (6)/20[redacted] (14)	9	3	Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted
			Metabolism and nutrition disorders/ Hyperglycaemia/ Hyperglycemia	20[redacted] (14)/20[redacted] (19)	6	2	Related	Recovered/Resolved	Unknown
			Metabolism and nutrition disorders/ Hyperglycaemia/ Hyperglycemia	20[redacted] (20)/20[redacted] (22)	3	1	Related	Recovered/Resolved	Unknown
		20[redacted]	Metabolism and nutrition disorders/ Hyperglycaemia/ Hyperglycemia	20[redacted] (22)/20[redacted] (28)	7	2	Related	Recovered/Resolved	Drug Interrupted

Source: M5.3.3.2-1 CYH33-101 Phase Ia TFLs Listing 16.2.7.2
MedDRA version 26.0.
NCI-CTCAE Version 4.03.
Treatment emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE that either starts or worsens in severity on or after the date/time of first dose of study drug and on or before the date/time of last dose of study drug + 28 days.
[a]: 1= Results in death; 2= Life threatening; 3= Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization; 4= Results in persistent or significant disability/incapacity; 5= Congenital Anomaly or Birth Defect; 6=Other Medically Important Event.

2.7.6.8.2.3 CYH33-101 試験 第 Ib 相 コホート 5（OCCC）

表 2.7.6.8-16. 死亡の一覧表 – CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS）

Subject ID/Age/Sex/ Mutation	Date of First Study Drug Administration	Date of Last Study Drug Administration (Days)	Date of Death (Study Day)	Cause of Death	TEAE	Related to Study Drug	Maximum NCI-CTCAE Grade	Outcome	Action Taken with Study Drug	Serious
[redacted]/5[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (38)	20[redacted] (39)	Gastrointestinal haemorrhage	Yes	Not Related	5	Fatal	Drug Withdrawn	Yes
[redacted]/5[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (101)	20[redacted] (107)	Death	Yes	Not Related	5	Fatal	Drug Withdrawn	Yes
[redacted]/4[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (9)	20[redacted] (11)	Disease Progression						
[redacted]/5[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (28)	20[redacted]	Unknown						
[redacted]/5[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (461)	20[redacted] (1241)	Other: Sepsis, septic shock						
[redacted]/3[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (128)	20[redacted] (276)	Disease Progression						
[redacted]/5[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (170)	20[redacted] (333)	Disease Progression						
[redacted]/3[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (130)	20[redacted]	Unknown						
[redacted]/6[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (86)	20[redacted] (544)	Disease Progression						
[redacted]/4[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (248)	20[redacted] (284)	Disease Progression						
[redacted]/5[redacted]/F/Non-Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (20)	20[redacted] (140)	Other: Pneumonia and Disease Progression						
[redacted]/3[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (15)	20[redacted] (92)	Disease Progression						
[redacted]/4[redacted]/F/Non-Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (253)	20[redacted] (325)	Other: Cerebral Infarction						
[redacted]/4[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (170)	20[redacted] (464)	Disease Progression						
[redacted]/6[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (14)	20[redacted] (212)	Other: Respiratory Failure, Not Specified						
[redacted]/5[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (4)	20[redacted] (122)	Disease Progression						
[redacted]/5[redacted]/F/Non-Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (24)	20[redacted] (83)	Unknown						
[redacted]/6[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (32)		Unknown						
[redacted]/3[redacted]/F/Non-Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (85)	20[redacted] (171)	Other: Respiratory Circulatory Failure						
[redacted]/5[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (85)	20[redacted] (304)	Other: Malignant Tumor of Ovary, Respiratory Failure						

Subject ID/Age/Sex/ Mutation	Date of First Study Drug Administration	Date of Last Study Drug Administration (Days)	Date of Death (Study Day)	Cause of Death	TEAE	Related to Study Drug	Maximum NCI-CTCAE Grade	Outcome	Action Taken with Study Drug	Serious
[redacted]/6[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (126)	20[redacted] (420)	Disease Progression						
[redacted]/4[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (84)	20[redacted] (410)	Disease Progression						
[redacted]/4[redacted]/F/Non-Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (43)	20[redacted] (163)	Unknown						
[redacted]/4[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	20[redacted] (290)	20[redacted] (392)	Disease Progression						

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib OCCC cohort TFLs Listing 16.2.14.1

表 2.7.6.8-17. 重篤な有害事象の一覧表 – CYH33-101 試験第 Ib 相コホート 5（SAS）

Subject ID Age/Sex/ Mutation	Date of First Study Drug Administration	System Organ Class / Preferred Term/ Reported Term	Start Date (Days)/ End Date (Days)	AE Duration (Days)	Maximum NCI-CTCAE Grade	Related to Study Drug	Outcome	Action Taken with Study Drug
[redacted]5[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	Investigations/ Blood creatinine increased/ Creatinine Increased	20[redacted] (200)/20[redacted] (518)	319	4	Related	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Withdrawn
[redacted]4[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	Infections and infestations/ Pneumonia/ Lung infection	20[redacted] (89)/20[redacted] (185)	97	3	Not Related	Recovering/ Resolving	Drug Interrupted
[redacted]5[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pleural effusion/ Pleural effusion	20[redacted] (33)/20[redacted] (37)	5	3	Not Related	Recovering/ Resolving	Dose not changed
[redacted]5[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	Nervous system disorders/ Headache/ Headache	20[redacted] (38)/20[redacted] (99)	62	3	Not Related	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
		Nervous system disorders/ Lacunar infarction/ Multiple lacunar cerebral infarction	20[redacted] (148)/		2	Not Related	Recovering/ Resolving	Drug Interrupted
[redacted]3[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	Infections and infestations/ Pneumonia/ Lung infection	20[redacted] (13)/20[redacted] (30)	18	2	Not Related	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
		Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/		29	3	Not Related	Recovering/ Resolving	Dose not changed

Subject ID Age/Sex/ Mutation	Date of First Study Drug Administration	System Organ Class / Preferred Term/ Reported Term	Start Date (Days)/ End Date (Days)	AE Duration (Days)	Maximum NCI-CTCAE Grade	Related to Study Drug	Outcome	Action Taken with Study Drug
		Pleural effusion/ Pleural effusion	20[redacted] (46)/20[redacted] (74)					
		Gastrointestinal disorders/ Intra-abdominal fluid collection/ Intra-abdominal fluid collection	20[redacted] (-6)/20[redacted] (113)	120	3	Not Related	Recovering/ Resolving	Dose not changed
[redacted] 6[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Interstitial lung disease/ Interstitial Pneumonia	20[redacted] (85)/20[redacted] (135)	51	3	Related	Recovering/ Resolving	Drug Interrupted
[redacted] 5[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	Gastrointestinal disorders/ Gastrointestinal haemorrhage/ assive alimentary tract bleeding	20[redacted] (39)/20[redacted] (39)	1	5	Not Related	Fatal	Drug Withdrawn
[redacted] 4[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	Gastrointestinal disorders/ Vomiting/ Emesis	20[redacted] (68)/20[redacted] (233)	166	3	Related	Recovered/ Resolved	Dose Reduced
[redacted] 4[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	Hepatobiliary disorders/ Hepatic function abnormal/ Liver function iniury	20[redacted] (85)/20[redacted] (141)	57	3	Related	Recovered/ Resolved	Dose Reduced
		Nervous system disorders/ Headache/ Headache	20[redacted] (343)/20[redacted] (392)	50	3	Not Related	Recovering/ Resolving	Drug Interrupted
		Infections and infestations/ Pneumonia/ Pneumonia	20[redacted] (663)/20[redacted] (724)	62	2	Not Related	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
[redacted] 5[redacted]/F/Non-Hotspot	20[redacted]	Gastrointestinal disorders/Stomatitis/ Oral mucositis	20[redacted] (2)/20[redacted] (24)	23	3	Related	Unknown	Drug Interrupted
[redacted] 4[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	Metabolism and nutrition disorders/ Decreased appetite/ Anorexia	20[redacted] (5)/20[redacted] (14)	10	3	Related	Recovered/ Resolved	Dose Reduced

Subject ID Age/Sex/ Mutation	Date of First Study Drug Administration	System Organ Class / Preferred Term/ Reported Term	Start Date (Days)/ End Date (Days)	AE Duration (Days)	Maximum NCI-CTCAE Grade	Related to Study Drug	Outcome	Action Taken with Study Drug
		Metabolism and nutrition disorders/ Decreased appetite/ Anorexia	20[redacted] (24)/20[redacted] (50)	27	3	Related	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
[redacted] 3[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/ Infected neoplasm/ Tumor infections	20[redacted]		3	Not Related	Not Recovered/ Not Resolved	Not applicable
[redacted] 4[redacted]/F/Non-Hotspot	20[redacted]	General disorders and administration site conditions/ Asthenia/ Weak	20[redacted] (64)/20[redacted] (71)	8	3	Related	Recovering/ Resolving	Drug Interrupted
[redacted] 4[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pleural effusion/ Pleural effusion	20[redacted] (12)/		3	Not Related	Recovering/ Resolving	Dose not changed
[redacted] 5[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	Gastrointestinal disorders/ Intra-abdominal fluid collection/ Abdominal cavity effusion worsing	20[redacted] (34)/20[redacted] (43)	10	3	Not Related	Recovered/ Resolved	Dose not changed
		Gastrointestinal disorders/ Intra-abdominal fluid collection/ Abdominal cavity effusion	20[redacted] (85)/		3	Not Related	Not Recovered/ Not Resolved	Dose not changed
		General disorders and administration site conditions/ Death/ Unexplained death	20[redacted] (107)/20[redacted] (107)	1	5	Not Related	Fatal	Drug Withdrawn
[redacted] 5[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]	Nervous system disorders/ Cerebral haemorrhage/ Multiple focal cerebral hemorrhage	20[redacted] (5)/20[redacted] (24)	20	3	Related	Recovering/ Resolving	Drug Interrupted
[redacted]	20[redacted]				3		Recovering/	

Subject ID Age/Sex/ Mutation	Date of First Study Drug Administration	System Organ Class / Preferred Term/ Reported Term	Start Date (Days)/ End Date (Days)	AE Duration (Days)	Maximum NCI-CTCAE Grade	Related to Study Drug	Outcome	Action Taken with Study Drug
5[redacted]/F/Non-Hotspot		Reproductive system and breast disorders/ Vaginal haemorrhage/ Increased Vaginal bleeding	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (-16)/			Not Related	Resolving	Not applicable
		Infections and infestations/ Urinary tract infection/ Aggravated urinary tract infection	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (25)/20[redacted]-[redacted]-[redacted] (42)	18	3	Not Related	Recovering/ Resolving	Drug Interrupted
		Renal and urinary disorders/ Renal failure/ Renal insufficiency	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (32)/20[redacted]-[redacted]-[redacted] (40)	9	4	Not Related	Recovered/ Resolved	Not applicable
		Renal and urinary disorders/ Renal hydrocele/ Renal hydrocele	20[redacted]-[redacted]/		3	Not Related	Unknown	Not applicable
		Renal and urinary disorders/ Ureteric stenosis/ Ureteric stenosis	20[redacted]-[redacted]/		3	Not Related	Unknown	Not applicable
[redacted] 6[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	Metabolism and nutrition disorders/ Hyperglycaemia/ Hyperglycemia	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (31)/20[redacted]-[redacted]-[redacted] (34)	4	3	Related	Recovering/ Resolving	Drug Withdrawn
[redacted] 5[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	Infections and infestations/ Urethritis/ Urethral L Infection	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (29)/20[redacted]-[redacted]-[redacted] (41)	13	3	Related	Recovered/ Resolved	Dose Reduced
		Renal and urinary disorders/ Urethral pain/ Urethral pain	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (84)/20[redacted]-[redacted]-[redacted] (93)	10	3	Not Related	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
[redacted] 5[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Interstitial lung disease/ Interstitial Pneumonia	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (85)/		2	Related	Recovering/ Resolving	Drug Withdrawn
[redacted] 4[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	Metabolism and nutrition disorders/ Hyperglycaemia/ Hyperglycemia	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (2)/20[redacted]-[redacted]-[redacted] (26)	25	3	Related	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
		Renal and urinary disorders/		79	2		Recovering/	

Subject ID Age/Sex/ Mutation	Date of First Study Drug Administration	System Organ Class / Preferred Term/ Reported Term	Start Date (Days)/ End Date (Days)	AE Duration (Days)	Maximum NCI-CTCAE Grade	Related to Study Drug	Outcome	Action Taken with Study Drug
		Renal hydrocele/ Renal hydrocele of left kidney	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (-23)/20[redacted]-[redacted]-[redacted] (55)			Not Related	Resolving	Dose not changed
[redacted] 4[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	Renal and urinary disorders/ Hydroureter/ Left hydrourete	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (-23)/20[redacted]-[redacted]-[redacted] (55)	79	2	Not Related	Recovered/ Resolved	Dose not changed
[redacted] 4[redacted]/F/Hotspot	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Erythema multiforme/ Erythema multiforme eruption	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (288)/20[redacted]-[redacted]-[redacted] (371)	84	3	Related	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted

Source: M5.3.5.1-2 CYH33-101 Ib OCCC cohort TFLs Listing 16.2.7.2
MedDRA version 27.0.
NCI-CTCAE Version 4.03.
[a]: 1= Results in death; 2= Life threatening; 3= Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization; 4= Results in persistent or significant disability/incapacity; 5= Congenital Anomaly or Birth Defect; 6=Other Medically Important Event.