

審査報告書

令和6年2月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] フェソロデックス筋注 250 mg
[一 般 名] フルベストラント
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申 請 年 月 日] 令和5年5月31日
[剤 形 ・ 含 量] 1 筒 (5 mL) 中にフルベストラント 250 mg を含有する注射剤 (プランジヤーで施栓されたシリンジを一次容器とするコンビネーション製品)
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、内分泌療法後に増悪した *PIK3CA*、*AKT1* 又は *PTEN* 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌に対するカピバセルチブとフルベストラントとの併用投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

乳癌

(変更なし)

[用法及び用量]

通常、成人には本剤 2 筒 (フルベストラントとして 500 mg 含有) を、初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに 1 回、左右の臀部に 1 筒ずつ筋肉内投与する。なお、閉経前乳癌に対しては、*LH-RH* アゴニスト投与下で ~~CDK4/6 阻害剤~~他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。

(下線部追加、取消線部削除)

審査報告 (1)

令和 5 年 12 月 22 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- ① [販 売 名] トルカブ錠 160 mg、同錠 200 mg
[一 般 名] カピバセルチブ
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 5 月 31 日
[剤形・含量] 1 錠中にカピバセルチブ 160 mg 又は 200 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果] ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
[申請時の用法・用量] 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカピバセルチブとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回、4 日間連続して経口投与し、その後 3 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
- ② [販 売 名] フェソロデックス筋注 250 mg
[一 般 名] フルベストラント
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 5 月 31 日
[剤形・含量] 1 筒 (5 mL) 中にフルベストラント 250 mg を含有する注射剤 (プランジャーで施栓されたシリンジを一次容器とするコンビネーション製品)
[申請時の効能・効果] 乳癌
(変更なし)
[申請時の用法・用量] 通常、成人には本剤 2 筒 (フルベストラントとして 500mg 含有) を、初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに 1 回、左右の臀部に 1 筒ずつ筋肉内投与する。なお、閉経前乳癌に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で ~~CDK4/6 阻害剤~~他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。
(下線部追記、取消線部削除)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	22

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	28
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	38
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	82
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	82

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

CAPI は英国 AstraZeneca 社により創製された、AKT に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、AKT を介したシグナル伝達を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

FUL は英国 ICI Pharmaceuticals（現 AstraZeneca 社）にて創製された抗エストロゲン剤であり、主にエストロゲン受容体のダウンレギュレーションを介した抗エストロゲン作用により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、FUL は、2011 年 9 月に「閉経後乳癌」を効能・効果として承認され、2017 年 9 月に、上記の効能・効果が「乳癌」に変更されている。

1.2 開発の経緯等

HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に係る CAPI の臨床開発として、申請者により、2010 年 12 月から進行固形癌患者等を対象とした国際共同第 I 相試験（10-01 試験）が実施された。その後、申請者により、2020 年 4 月からアロマターゼ阻害剤による治療歴のある HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CAPItello-291 試験）が実施された。

米国及び EU では、CAPItello-291 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2023 年 3 月及び 2023 年 11 月に CAPI の申請が行われ、米国では 2023 年 11 月に「TRUQAP, in combination with fulvestrant, is indicated for the treatment of adult patients with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, locally advanced or metastatic breast cancer with one or more *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*-alteration as detected by an FDA-approved test following progression on at least one endocrine-based regimen in the metastatic setting or recurrence on or within 12 months of completing adjuvant therapy.」の効能・効果にて承認され、EU では現在審査中である。なお、2023 年 11 月時点において、CAPI は HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に係る効能・効果にて、米国のみで承認されている。

本邦においては、申請者により、2011 年 6 月から進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験（10-04 試験）が実施された。また、10-01 試験及び CAPItello-291 試験への患者の組入れがそれぞれ 2020 年 11 月及び 2020 年 5 月から開始された。

FUL について、HR 陽性の手術不能又は再発乳癌に係る効能・効果にて米国及び EU を含む 100 以上の国又は地域で承認されている。

今般、CAPItello-291 試験を主要な試験成績として、CAPI の申請及び FUL の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 CAPI

2.1.1 原薬

2.1.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、結晶形、熱分析、溶解性、酸解離定数、分配係数及び比旋光度について検討されている。

原薬の化学構造は、MS、NMR（¹H-及び¹³C-NMR）、IR、元素分析、UV-VIS 及び単結晶 X 線回析により確認されている。

2.1.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED]¹⁾、[REDACTED]²⁾ 及び [REDACTED]³⁾ を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの PAR の検討

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
[REDACTED]	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
粒子径分布	製造方法、規格及び試験方法
[REDACTED]	製造方法
強熱残分	製造方法
[REDACTED]	製造方法
[REDACTED]	製造方法

重要工程は [REDACTED]⁴⁾ [REDACTED]工程及び [REDACTED] [REDACTED]工程とされ、[REDACTED] [REDACTED]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED]⁵⁾、[REDACTED]、[REDACTED]⁶⁾ 及び [REDACTED] が管理されている。

2.1.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（有機不純物（LC）及び [REDACTED] [REDACTED]）、残留溶媒（GC）、水分、粒子径分布及び定量法（LC）が設定されている

2.1.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

1) [REDACTED]

2) [REDACTED]

3) [REDACTED]

4) [REDACTED]

5) [REDACTED]

6) [REDACTED]

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	██████████ : 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋 袋██████████+硬質容器	36 カ月
加速試験	██████████ : 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、██████████低密度ポリエチレン袋に入れ、これを硬質容器で室温保存するとき、████ 月と設定された。なお、長期保存試験は █████ 月まで継続予定である。

2.1.2 製剤

2.1.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 160 又は 200 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及び██████████が添加剤として含まれる。

2.1.2.2 製造方法

製剤は乾式混合、██████████、乾式造粒、██████████、打錠、コーティング、バルク包装・表示及び包装・表示・保管・試験からなる工程により製造される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの PAR の検討

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
定量法	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法

重要工程は乾式混合、██████████、乾式造粒、██████████及び打錠工程とされ、打錠、コーティング及び包装・表示・保管・試験工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.1.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（██████████⁷⁾）、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性及び定量法（██████████⁸⁾）が設定されている。

7) ██████████、██████████。

8) ██████████、██████████。

2.1.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	■ : 3 ロット	25℃	60%RH	ブリスター包装 (PVC)	24 カ月
加速試験	■ : 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PVC ブリスターに包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

2.2 FUL

FUL の一変申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、経口投与において使用前例のない新添加剤であるポリデキストロースが使用されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、ポリデキストロースについて、提出された資料に基づき、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、ポリデキストロースについて、提出された資料から、申請された製剤の使用量及び投与経路において、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 CAPI

3.1.1 効力を裏付ける試験

3.1.1.1 AKT 等のキナーゼ活性に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.1)

AKT (組換えタンパク) のキナーゼ活性に対する CAPI の阻害作用が、蛍光標識基質を用いた移動度シフト法により検討された。その結果、CAPI の IC₅₀ 値は、表 5 のとおりであった。

表 5 AKT（組換えタンパク）のキナーゼ活性に対する CAPI の阻害作用

キナーゼ	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
AKT1	10	3.2±0.2
AKT2	3	8.5±3.6
AKT3	3	7.8±4.5

平均値±標準誤差

AKT と同じ AGC キナーゼファミリー（組換えタンパク）⁹⁾ のキナーゼ活性に対する CAPI の阻害作用が、蛍光標識基質を用いた移動度シフト法により検討された。その結果、CAPI の IC₅₀ 値は、表 6 のとおりであった。

表 6 AGC キナーゼファミリー（組換えタンパク）のキナーゼ活性に対する CAPI の阻害作用

キナーゼ	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
ROCK1	2	97.5、163.6
ROCK2	12	55.2±8.0
PKA	10	6.7±7.7

平均値±標準誤差、n=2 の場合は個別値

AKT の下流のシグナル伝達分子である p70S6K のキナーゼ活性に対する CAPI の阻害作用が、 γ -³³P 標識した ATP を用いた試験により検討された。その結果、CAPI の IC₅₀ 値 (n=2) は 8 及び 10 nmol/L（個別値）であった。

3.1.1.2 AKT の下流のシグナル伝達分子に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.5、4.2.1.1.6、4.2.1.1.7、4.2.1.1.14、4.2.1.1.25、4.2.1.1.28)

各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株を用いて、AKT の下流シグナル伝達分子（GSK3β、PRAS40 及び S6）のリン酸化に対する CAPI の阻害作用が、ELISA 法又はウェスタンブロット法により検討された。その結果、CAPI の IC₅₀ 値は、表 7 のとおりであった。

⁹⁾ ROCK1 及び PKA はヒト由来の組換えタンパク、ROCK2 はラット由来の組換えタンパクが用いられた。

表7 AKTの下流のシグナル伝達分子に対するCAPIの阻害作用

細胞株	由来	シグナル伝達分子	n	IC ₅₀ 値 (μmol/L)
EVSA-T* ¹	乳癌	S6	5	0.11±0.01
		PRAS40	5	0.43±0.08
EVSA-T TSC2 KO_1* ²		PRAS40	3	1.36±0.18
EVSA-T TSC2 KO_2* ²		PRAS40	4	0.80±0.26
BT474c		S6	3	0.07±0.03
		PRAS40	3	0.31±0.04
		GSK3β	3	0.76±0.14
MCF-7		S6	2	0.75、2.67
		PRAS40	2	1.49、3.65
MCF10A		S6	2	0.30、0.40
		PRAS40	2	0.10、0.39
MCF10A PIK3CA E545K* ³		S6	2	0.06、0.07
		PRAS40	2	0.14、0.69
MDA-MB-468		PRAS40	4	0.39±0.04
		GSK3β	3	0.38±0.07
HCC70		S6	2	0.17、0.29
		PRAS40	2	0.44、0.76
LNCaP	前立腺癌	S6	5	0.09±0.01
		PRAS40	5	0.36±0.16
		GSK3β	2	0.04、0.16

平均値±標準誤差、n=2 の場合は個別値、*1：TSC2 野生型、*2：TSC2 を欠損させた EVSA-T 細胞株、*3：PIK3CA 遺伝子の 545 番目のグルタミン酸 (E) がリシン (K) に置換

TSC2 を欠損させた EVSA-T 細胞株¹⁰⁾ (EVSA-T TSC2 KO_1 細胞株及び EVSA-T TSC2 KO_2 細胞株) を用いて、AKT と同じ AGC キナーゼファミリーに含まれる p70S6K の下流シグナル伝達分子 (S6) のリン酸化に対する CAPI の阻害作用が、リン酸化コフィリンに対する抗体を用いて、蛍光強度を指標に検討された。その結果、EVSA-T TSC2 KO_1 細胞株及び EVSA-T TSC2 KO_2 細胞株における CAPI の IC₅₀ 値 (平均値±標準誤差) は、それぞれ 0.85±0.27 (n=3) 及び 0.80±0.26 (n=4) μmol/L であった。

HCC70 及び LNCaP 細胞株を用いて、AKT の下流シグナル伝達分子 (GSK3β、PRAS40 及び S6) のリン酸化に対する CAPI 及び CAPI のエーテル型グルクロン酸抱合体 (ヒトの血中における CAPI の主要な代謝物) の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、CAPI は 0.3 μmol/L 以上の濃度で GSK3β、PRAS40 及び S6 のリン酸化を阻害した一方で、CAPI のエーテル型グルクロン酸抱合体は 10 μmol/L まで阻害しなかった。

3.1.1.3 PKA の下流のシグナル伝達に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.7、4.2.1.1.29)

各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株を用いて、PKA の下流シグナル伝達分子 (VASP) のリン酸化に対する CAPI の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、CAPI の IC₅₀ 値は、表 8 のとおりであった。

¹⁰⁾ AKT は TSC1 及び TSC2 を介して p70S6K の活性を制御することから、p70S6K の下流シグナル伝達分子のリン酸化に対する CAPI の阻害作用を検討するために、TSC2 を欠損させることにより、AKT 非依存的に p70S6K が活性化されている細胞株が用いられた。

表 8 PKA の下流のシグナル伝達分子 (VASP) のリン酸化に対する CAPI の阻害作用

細胞株	由来	n	IC ₅₀ 値 (μmol/L)
MCF-7	乳癌	2	2.10、5.67
MCF10A		2	1.66、2.21
MCF10A PIK3CA E545K		2	1.31、1.56
LNCaP	前立腺癌	2	10.00、10.76
A431	皮膚扁平上皮癌	4	1.15±0.36

平均値±標準誤差、n=2 の場合は個別値

3.1.1.4 ROCK のシグナル伝達に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.5)

MDA-MB-468 細胞株を用いて、ROCK の下流シグナル伝達分子 (コフィリン) のリン酸化に対する CAPI の阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、CAPI の IC₅₀ 値 (n=8) は 19.8 μmol/L 超であった。

3.1.1.5 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.1.5.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.15)

44 種類のヒト乳癌由来細胞株に対する CAPI の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、IC₅₀ 値が 3 μmol/L 未満であった細胞株における IC₅₀ 値は、表 9 のとおりであった。

表 9 ヒト乳癌由来細胞株に対する CAPI の増殖抑制作用

細胞株	PIK3CA/AKT1/PTEN 遺伝子変異	IC ₅₀ 値 (μmol/L)
CAL148	PIK3CA/PTEN	0.178
MDMAMB415		0.404
HCC70		1.14
OCUBM	PIK3CA	0.217
MFM223		1.33
T47D		1.44
EFM19		2.74
HCC1954		2.86
MDMAMB453		2.97
EVSA-T	PTEN	0.166
HCC1395		1.66
CAMA1		2.74
HCC2157	—	0.398
HS578T		2.59

n=1、個別値、— : PIK3CA/AKT1/PTEN 遺伝子変異なし

3.1.1.5.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.18)

乳癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植又は乳房脂肪体に移植した各種マウス (ヌードマウス、SCID マウス又は NSG マウス¹¹⁾) を用いて、CAPI 単独、FUL 単独及び CAPI/FUL の腫瘍増殖抑制作用が検討された。各種腫瘍組織片を移植したマウスにおいて一定の腫瘍体積¹²⁾ に達した日を第 0 日として、第 0 又は 1 日目から CAPI 単独、FUL 単独、又は CAPI/FUL で投与された。なお、CAPI 及び FUL の用法・用量

¹¹⁾ NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖の欠損を有するマウス

¹²⁾ ST941 : 0.097~0.362 cm³、ST941 PBR : 0.130~0.316 cm³、ST941 PBR HI : 0.151~0.411 cm³、ST3164 B PBR : 0.160~0.390 cm³、HBCx-34 : 0.079~0.205 cm³、T486 : 0.079~0.205 cm³、BB6RC160 : 0.132~0.268 cm³、ST1799 : 0.096~0.416 cm³、ST1799 PBR HI : 0.144~0.382 cm³、CTC174 : 0.034~0.686 cm³、HBCx-19 : 0.065~0.268 cm³、MCF-7 : 0.214~0.635 cm³、BCx-015-ROU : 0.113~0.205 cm³、T272 : 0.065~0.302 cm³、ST3932 : 0.185~0.321 cm³、ST3632 : 0.140~0.310 cm³、ZR-75-1 : 0.174~0.369 cm³、CTG3302 : 0.129~0.260 cm³、HBCx-3 : 0.113~0.180 cm³、HBCx-22 : 0.205~0.302 cm³

はそれぞれ、100、130 又は 150 mg/kg を BID で 4 on/3 off 及び 5 mg/kg を QW で皮下投与とされた。その結果、TGI¹³⁾ は、表 10 及び表 11 のとおりであった。

表 10 PIK3CA/AKT1/PTEN 遺伝子変異陰性の乳癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスに対する CAPI 単独、FUL 単独及び CAPI/FUL の腫瘍増殖抑制作用

腫瘍組織片		n	腫瘍体積 (cm ³)	TGI (%)	p 値*
ST941	対照	6	1.63±0.39	—	—
	CAPI 単独	5	1.23±0.21	16.39	0.23474
	FUL 単独	5	1.05±0.18	37.96	0.08246
	CAPI/FUL	5	0.89±0.26	53.32	0.06717
ST941 PBR	対照	6	2.18±0.31	—	—
	CAPI 単独	6	2.05±0.33	-16.27	0.22895
	FUL 単独	5	1.20±0.16	48.97	0.01368
	CAPI/FUL	6	0.86±0.32	60.32	0.01302
ST941 PBR HI	対照	6	1.27±0.21	—	—
	CAPI 単独	5	1.29±0.40	-14.13	0.30269
	FUL 単独	5	0.87±0.27	29.30	0.22016
	CAPI/FUL	5	0.56±0.21	65.99	0.1507
ST3164 B PBR	対照	6	1.10±0.12	—	—
	CAPI 単独	5	0.41±0.11	74.91	0.00741
	FUL 単独	5	1.44±0.44	-47.85	0.14983
	CAPI/FUL	5	0.48±0.15	69.42	0.01044
HBCx-34	対照	6	1.52±0.26	—	—
	CAPI 単独	5	1.20±0.16	25.16	0.10710
	FUL 単独	5	0.17±0.02	97.93	0.00010
	CAPI/FUL	5	0.13±0.02	100.64	0.00010
T486	対照	3	0.83±0.21	—	—
	CAPI 単独	3	0.73±0.08	25.97	0.27221
	FUL 単独	3	0.37±0.09	67.30	0.12608
	CAPI/FUL	3	0.15±0.02	99.42	0.07986
BB6RC160	対照	3	1.38±0.24	—	—
	CAPI 単独	3	0.76±0.16	53.88	0.12077
	FUL 単独	3	0.83±0.32	45.24	0.17112
	CAPI/FUL	3	0.74±0.21	52.28	0.12479

平均値±標準誤差、*：対照（10%DMSO 及び 25%HPβCD）との比較（不等分散の 2 標本 t 検定）

¹³⁾ TGI (%) = { (対照群の腫瘍体積比) - (CAPI 単独、FUL 単独又は CAPI/FUL 群の腫瘍体積比) } / { (対照群の腫瘍体積比) - 1 } × 100

ただし、腫瘍体積比は、第 0 又は 1 日目における腫瘍体積に対する当該時点の腫瘍体積の比

TGI の算出日は以下のとおり

HBCx-19：第 14 日目、ST941 及び CTG3302：第 17 日目、T272：第 18 日目、MCF-7：第 21 日目、BB6RC160、BCx-015-ROU、HBCx-3 及び HBCx-22：第 25 日目、ST941 PBR HI、ST3164 B PBR、T486、ST1799 PBR HI、CTC174、ST3632 及び ZR-75-1：第 28 日目、ST941 PBR：第 29 日目、ST3932：第 35 日目、HBCx-34：第 38 日目、ST1799：第 42 日目

表 11 *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異陽性の乳癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスに対する
CAPI 単独、FUL 単独及び CAPI/FUL の腫瘍増殖抑制作用

腫瘍組織片	<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> 遺伝子変異		n	腫瘍体積 (cm ³)	TGI (%)	p 値*
ST1799	<i>PIK3CA</i>	対照	6	1.44±0.26	—	—
		CAPI 単独	5	0.70±0.18	71.39	0.00982
		FUL 単独	5	0.13±0.05	103.72	0.00265
		CAPI/FUL	5	0.05±0.02	109.64	0.00215
ST1799 PBR HI	<i>PIK3CA</i>	対照	6	1.28±0.14	—	—
		CAPI 単独	5	1.04±0.23	30.12	0.18926
		FUL 単独	5	0.51±0.12	70.33	0.00496
		CAPI/FUL	5	0.34±0.10	89.05	0.00194
CTC174	<i>PIK3CA</i>	対照	8	2.14±0.10	—	—
		CAPI 単独	7	0.57±0.18	84.62	0.01668
		FUL 単独	7	0.77±0.08	62.34	0.04972
		CAPI/FUL	8	0.23±0.12	99.72	0.00956
HBCx-19	<i>PIK3CA</i>	対照	3	1.25±0.38	—	—
		CAPI 単独	3	0.56±0.29	64.33	0.06688
		FUL 単独	3	0.63±0.28	56.18	0.08156
		CAPI/FUL	3	0.30±0.06	84.01	0.04545
MCF-7	<i>PIK3CA</i>	対照	12	1.54±0.15	—	—
		CAPI 単独	9	1.05±0.05	45.97	0.02273
		FUL 単独	9	0.95±0.10	48.70	0.00968
		CAPI/FUL	9	0.39±0.05	97.28	0.00005
BCx-015- ROU	<i>PIK3CA</i>	対照	3	0.63±0.11	—	—
		CAPI 単独	3	0.30±0.09	70.20	0.07064
		FUL 単独	3	0.50±0.04	25.39	0.23882
		CAPI/FUL	3	0.42±0.07	39.02	0.15667
T272	<i>PIK3CA/PTEN</i>	対照	3	1.08±0.30	—	—
		CAPI 単独	3	0.98±0.37	19.47	0.28403
		FUL 単独	3	0.20±0.09	92.86	0.12121
		CAPI/FUL	3	0.17±0.22	96.35	0.11987
ST3932	<i>PIK3CA/PTEN</i>	対照	6	0.99±0.35	—	—
		CAPI 単独	5	0.49±0.27	66.41	0.10475
		FUL 単独	5	1.39±0.10	-45.61	0.21463
		CAPI/FUL	5	0.28±0.02	92.34	0.01789
ST3632	<i>AKT1</i>	対照	6	0.88±0.12	—	—
		CAPI 単独	5	0.55±0.08	45.68	0.01198
		FUL 単独	5	0.98±0.13	-7.95	0.36447
		CAPI/FUL	6	0.22±0.04	95.40	0.00021
ZR-75-1	<i>PTEN</i>	対照	10	0.73±0.06	—	—
		CAPI 単独	9	0.78±0.07	-4.53	0.33056
		FUL 単独	8	0.53±0.06	40.17	0.02776
		CAPI/FUL	8	0.75±0.10	-21.03	0.12729
CTG3302	<i>PTEN</i>	対照	8	1.80±0.14	—	—
		CAPI 単独	8	1.62±0.13	16.74	0.11811
		FUL 単独	8	1.00±0.14	49.82	0.00266
		CAPI/FUL	8	0.77±0.14	64.29	0.00095
HBCx-3	<i>PTEN</i>	対照	3	0.59±0.07	—	—
		CAPI 単独	3	0.52±0.03	16.39	0.29643
		FUL 単独	3	0.53±0.08	13.62	0.20642
		CAPI/FUL	3	0.36±0.09	51.49	0.02104
HBCx-22	<i>PTEN</i>	対照	3	0.60±0.11	—	—
		CAPI 単独	3	0.43±0.10	49.55	0.08137
		FUL 単独	3	0.45±0.07	44.79	0.09370
		CAPI/FUL	3	0.27±0.00	96.28	0.02258

平均値±標準誤差、*：対照（10%DMSO 及び 25%HPβCD）との比較（不等分散の 2 標本 t 検定）

3.1.2 副次的薬理試験

3.1.2.1 受容体、酵素、イオンチャネル等に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2.1)

333 種類の受容体、酵素、イオンチャネル等に対する CAPI の阻害作用が、放射性標識したリガンド等を用いて検討された結果、CAPI 10 $\mu\text{mol/L}$ で 30%以上の阻害作用を示した受容体等は、ROCK1、FGFR1、MC5R、YES1、UGT1A1、PDE4、L 型カルシウムチャネル及びプロテアソームであった。また、上記の 8 種類の受容体等に対する CAPI の阻害作用が、放射性標識したリガンド等を用いて検討され、 IC_{50} 値は、表 12 のとおりであった。

表 12 各種受容体等に対する CAPI の阻害作用

受容体等	IC_{50} 値 ($\mu\text{mol/L}$)
ROCK1	0.47
FGFR1	6.06
MC5R	7.77
YES1	11.1
UGT1A1	12.8
PDE4	37.5
L 型カルシウムチャネル	40.8
プロテアソーム	62.3

n=1、個別値

申請者は、上記の結果について、CAPI の臨床推奨用量 (400 mg BID で 4 on/3 off) における血漿中非結合形の CAPI の C_{max} が 0.75 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁴⁾ であったこと、及びヒト乳癌由来細胞株を用いた検討において ROCK の下流のシグナル伝達分子 (コフィリン) のリン酸化に対する IC_{50} 値は 19.8 $\mu\text{mol/L}$ 超であったこと (3.1.1.4 参照) 等を考慮すると、CAPI の臨床使用時に、CAPI による上記の受容体等に対する阻害作用に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.1.3 安全性薬理試験

3.1.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.1)

ラット (6 例/群) に CAPI 30、100 又は 150 mg/kg が単回経口投与され、自律神経、神経・筋、感覚運動及び行動の各パラメータに対する CAPI の影響が、Irwin 変法により検討された。その結果、CAPI 100 及び 150 mg/kg 群で自発運動及び接触反応の低下が認められた。

申請者は、上記の所見について、ラットにおける CAPI 100 及び 150 mg/kg 投与時の血漿中非結合型 CAPI の C_{max} (2.6 及び 3.8 $\mu\text{mol/L}$) が、CAPI の臨床推奨用量における血漿中非結合形 CAPI 濃度 (C_{max} : 0.75 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁴⁾) を上回っていたこと等を考慮すると、CAPI の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.1.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.1.3.2.1 hERG カリウム電流に対する影響 (CTD 4.2.1.3.2)

hERG を導入した CHO 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する CAPI 10、30 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、CAPI の IC_{50} 値 [95%CI] は 73 [56.4, 94.5] $\mu\text{mol/L}$ であった (n=5)。

¹⁴⁾ PPK 解析 (6.1.2.6 参照) 及び血漿タンパク非結合形分率 (4.1.2.2 参照) に基づき算出された。

3.1.3.2.2 血圧、心拍数、心電図等に対する影響（CTD 4.2.1.3.3、4.2.1.3.4、4.2.1.3.5、4.2.1.3.6、4.2.1.3.10、4.2.1.3.11、4.2.1.3.12）

イヌの心室筋細胞を用いて、心筋の活動電位（APD₅₀、APD₇₀ 及び APD₉₀）に対する CAPI 0.3、3、30 及び 100 µmol/L の影響が検討された。その結果は、表 13 のとおりであった。

表 13 活動電位持続時間に対する CAPI の影響

	濃度 (µmol/L)	APD ₅₀ (ms)	APD ₇₀ (ms)	APD ₉₀ (ms)
対照*	—	295.2±16.2	339.7±22.8	363.7±21.1
CAPI	0.3	318.9±26.9	358.2±28.7	392.1±26.7
	3	346.9±41.0	402.6±53.0	426.1±51.4
	30	272.6±56.1	380.4±37.8	432.1±42.7
	100	266.5±54.6	377.2±69.9	408.5±67.9

平均値±標準誤差、n=6、*：0.1%DMSO

ラットから摘出した胸部大動脈（n=3 又は 12）を用いて、大動脈の収縮機能に対する CAPI 0.01～100 µmol/L の影響が検討された。その結果、CAPI 1～3 µmol/L 以上で大動脈の弛緩が認められた。

ウサギから摘出した心臓（n=6）を用いて、心筋の活動電位（APD₆₀）、冠血流量等に対する CAPI 0.3、1、3、10 及び 30 µmol/L の影響が検討された。その結果、CAPI 3 及び 10 µmol/L で APD₆₀ の短縮、3 µmol/L 以上で心室性不整脈が認められた。また、濃度依存的な冠血流量増加も認められた。

ラットから摘出した心臓（n=6）を用いて、冠血流量、心拍数及び心筋収縮力に対する CAPI 0.3、3、10 及び 30 µmol/L の影響が、ランゲンドルフ灌流法により検討された。その結果、CAPI 3 µmol/L 以上で冠血流量の増加、及び 30 µmol/L で心筋収縮力の増加が認められた。

ラット（5～7 例/群）を用いて、血圧、心拍数及び心電図（QA 間隔）に対する CAPI 25、75 及び 150 mg/kg 経口投与の影響が検討された。その結果、すべての群で心拍数の低下並びに CAPI 75 及び 150 mg/kg 群で動脈圧の低下が認められた。

イヌ（4 例/群）に CAPI 5、30 及び 40 mg/kg が順次単回経口投与され、血圧、心拍数、心電図（QTcR 間隔）並びに心筋の収縮力及び弛緩に対する CAPI の影響が検討された。その結果、すべての群で心拍数の低下、CAPI 30 及び 40 mg/kg 群で収縮期及び拡張期血圧の低下並びに QTcR 間隔の延長、心筋の収縮力の増加が認められた。

イヌ（4 例）を用いて、アテノロール 0.5 mg/kg 又はベラパミル塩酸塩 0.3 mg/kg との併用投与下における、CAPI 30 mg/kg の心筋収縮力に対する影響が検討された。その結果、対照（CAPI 投与後に 0.9%塩化ナトリウム水溶液）群と比較して、アテノロール又はベラパミル塩酸塩との併用下において、CAPI の心筋収縮力の減少が認められた。

申請者は、上記の所見について、以下の点等を考慮すると、CAPI の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- CAPI の臨床推奨用量で経口投与した際の定常状態の C_{max} における ΔQTcF の 90%CI の上限値は、4.97 ms と推定されたこと（6.1.2.5 参照）

3.1.3.3 呼吸系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.1）

ラット（8 例/群）に CAPI 30、100 又は 150 mg/kg が単回経口投与され、呼吸数、一回換気量、毎分換気量、吸気及び呼気時間、並びにピーク吸気及び呼気流量に対する CAPI の影響が検討された。その結果、CAPI 投与による影響は認められなかった。

3.1.3.4 胃腸管系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.1)

ラット (8 例/群) に CAPI 30、100 又は 150 mg/kg が単回経口投与され、胃内容排出及び腸通過時間に対する CAPI の影響が検討された。その結果、CAPI 100 及び 150 mg/kg 群で胃内容排出の阻害、150 mg/kg 群で腸通過時間の減少が認められた。

申請者は、上記の所見について、ラットにおける CAPI 100 及び 150 mg/kg 投与時の血漿中非結合型 CAPI 濃度 ($C_{\max}$: 2.6 及び 3.8 $\mu\text{mol/L}$) が、CAPI の臨床推奨用量 (400 mg BID) における血漿中非結合型 CAPI 濃度 ($C_{\max}$: 0.75 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁴⁾) を上回っていたことを考慮すると、CAPI の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.1.3.5 腎・泌尿器系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.1.13)

ラット (8 例/群) に CAPI 30、100 又は 150 mg/kg が単回経口投与され、腎機能に関するパラメータ¹⁵⁾ に対する CAPI の影響が検討された。その結果、すべての群でナトリウム及び塩化物の分画排泄の増加が認められた。また、CAPI 100 及び 150 mg/kg 群で尿量増加を伴う尿糖、血漿中カリウム濃度の減少、並びにカリウム及びリンの分画排泄の増加が認められた。また、150 mg/kg 群で血漿中リン濃度の上昇が認められた。

3.2 FUL

FUL の一変申請は新用量に係るものであるが、FUL の単独投与に係る「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。FUL と CAPI の併用に係る非臨床薬理試験については、3.1 項に記載する。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、CAPI の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

3.R.1 CAPI の作用機序及び有効性について

申請者は、CAPI の作用機序及び乳癌に対する有効性について、以下のように説明している。

AKT は、セリン/スレオニンキナーゼであり、PI3K が PIP2 をリン酸化して PIP3 を産生すること等により活性化される。活性化された AKT は、細胞増殖等に寄与する下流のシグナル伝達分子 (GSK3 β 等) を活性化すること等により、腫瘍の生存・増殖に寄与している (Cell 2017; 169: 381-405、Cancer 2020; 20: 74-88 等)。また、Rac は低分子量 GTPase であり、AKT の活性化に寄与することが報告されている (Signal Transduct Target Ther 2021; 6: 425)。乳癌では、①AKT をコードする *AKT1* 遺伝子、又は PI3K をコードする *PIK3CA* 遺伝子に変異が生じること、②PIP3 を脱リン酸化する酵素である PTEN に遺伝子変異が生じること、③Rac 遺伝子に変異が生じること (Proc Natl Acad Sci USA 2013; 110: 3029-34) 等により、PI3K/AKT シグナル伝達経路が恒常的に活性化することが報告されている (JAMA Oncol 2016; 2:1565-73 等)。

CAPI は、AKT に対して特に強い阻害作用を有する低分子化合物であり、AKT を介したシグナル伝達

¹⁵⁾ 尿量、摂水量、体液バランス、尿 pH、尿及び血漿浸透圧、自由水クリアランス、尿及び血漿濃縮、ナトリウム、カリウム、塩化物、カルシウム、リン、クレアチニン、タンパク質、アルブミン、グルコースの尿中及び血漿中濃度、腎排泄及びクリアランス

を阻害すること（3.1.1.1 及び 3.1.1.2 参照）により、乳癌に対して、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

CAPI の作用機序に加えて、CAPI が *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異陽性及び *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異陰性の乳癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス等において腫瘍増殖抑制作用を示したこと（3.1.1.5.2 参照）等を考慮すると、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の有無にかかわらず、乳癌に対する CAPI の有効性は期待できると考える。

また、下記の点等を考慮すると、乳癌に対して、CAPI 又は FUL 単独と比較して、CAPI と FUL との併用でより高い有効性が期待できると考える。

- 乳癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおいて、CAPI 又は FUL 単独と比較して、CAPI と FUL との併用で腫瘍増殖抑制作用が増強する傾向が認められたこと（3.1.1.5.2 参照）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PIK3CA/AKT1/PTEN 遺伝子変異陽性の乳癌に対する CAPI の有効性に関する申請者の説明を了承した。ただし、*PIK3CA*、*AKT1* 及び *PTEN* 遺伝子の各変異間での *PI3K/AKT* シグナル伝達経路の活性化に対する寄与の程度の異同については、現時点では不明な点が残されていると考える。当該情報については、CAPI の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択の観点から重要となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、一部の *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異陰性の乳癌由来細胞株及び乳癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスに対して腫瘍増殖抑制作用が認められたものの（3.1.1.5.1 及び 3.1.1.5.2 参照）、当該試験結果に基づき、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異陰性の乳癌に対しても、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異陽性の乳癌と同様に、CAPI の有効性が期待できると判断することには限界がある。加えて、下記の点等を踏まえると、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異陰性の乳癌には、腫瘍の生存・増殖において、*PI3K/AKT* シグナル伝達経路の寄与の程度が異なる腫瘍が存在する可能性があり、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異陰性の乳癌に対する CAPI の有効性について、現時点では不明な点が残されていると考える。

- *PI3K/AKT* シグナル伝達経路の活性化の指標としてリン酸化 AKT の発現量を評価した試験において、リン酸化 AKT の発現量と AKT 阻害剤による有効性との間に関連が認められた旨が報告されていること（Clin Cancer Res 2020; 26: 3720-31）
- *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異陽性の乳癌と比較して、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異陰性の乳癌において、リン酸化 AKT の発現量は低かった旨が報告されていること（Clin Cancer Res 2022; 28: 993-1003）

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

4.1 CAPI

動物における CAPI の PK は、ラット、イヌ等において検討された。また、CAPI の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

①ラット及び②イヌ血漿中の CAPI の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：それぞれ① 0.00233 及び② 0.0233 $\mu\text{mol/L}$ ）。ラット組織中における放射能の定量は、定量的全身オートラジオグラフィ法により行われた（定量下限：0.046 nmol Eq./g）。

4.1.1 吸収

4.1.1.1 単回投与

雌雄イヌに CAPI 3、10 又は 30 mg/kg を単回経口投与し、血漿中 CAPI 濃度が検討された（表 14）。CAPI の PK に明確な性差は認められなかった。検討された用量範囲において、CAPI の曝露量は概ね用量に比例して増加した。

表 14 CAPI の PK パラメータ（雌雄イヌ、単回経口投与）

投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (μmol/L)	t _{max} [*] (h)	AUC _{0-last} (μmol·h/L)
3	雄	1.24±0.768	1 (1, 1)	5.09±3.29
	雌	1.31±0.217	1 (1, 4)	5.70±0.82
10	雄	5.10±2.98	1 (1, 4)	22.0±8.16
	雌	4.07±1.29	1 (1, 1)	21.0±12.9
30	雄	7.26±1.51	1 (1, 4)	52.1±6.03
	雌	11.9±9.29	1 (1, 1)	68.4±52.5

平均値±標準偏差、n=3、*：中央値（最小値，最大値）

4.1.1.2 反復投与

雌雄ラットに CAPI 10、30 又は 100 mg/kg を QD で 28 日間反復経口投与し、血漿中 CAPI 濃度が検討された（表 15）。CAPI の C_{max} 及び AUC_{0-last} は、検討された用量範囲で概ね用量比を上回って増加した。申請者は、当該結果が得られた理由について、用量の増加に伴い、消化管管腔側への CAPI の排出又は CAPI の代謝が飽和した可能性が考えられる旨を説明している。

表 15 CAPI の PK パラメータ（雌雄ラット、28 日間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (μmol/L)		t _{max} [*] (h)		AUC _{0-last} (μmol·h/L)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	10	0.408±0.211	0.541±0.069	0.333 (0.333, 0.333)	0.400 (0.400, 0.400)	1.67±0.356	1.31±0.370
	30	2.40±1.21	1.92±0.869	0.400 (0.400, 0.400)	0.333 (0.333, 0.333)	7.46±0.839	4.93±0.983
	100	8.52±3.70	11.5±2.11	0.333 (0.333, 0.333)	0.333 (0.333, 0.333)	52.8±15.4	24.5±3.38
28	10	0.695±0.396	0.726±0.309	0.333 (0.333, 2)	0.333 (0.333, 0.333)	2.83±0.488	1.80±0.529
	30	2.10±0.942	1.88±0.944	0.333 (0.333, 1)	0.333 (0.333, 0.333)	11.4±5.36	4.91±0.891
	100	11.7±5.51	5.67±1.65	0.333 (0.333, 0.333)	0.333 (0.333, 0.333)	50.7±14.9	20.7±6.55

平均値±標準偏差、n=3、*：中央値（最小値，最大値）

4.1.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、CAPI の膜透過性が検討された。その結果、CAPI 10 μmol/L の P_{app A→B} は 10.3×10⁻⁶ cm/秒であった。申請者は、高膜透過性のメトプロロールの P_{app A→B} (18×10⁻⁶ cm/秒) より低値であったことに加え、絶対的 BA が 29%であったこと (6.1.2.2.1) を考慮すると、CAPI の膜透過性は低いと考える旨を説明している。

4.1.2 分布

4.1.2.1 組織分布

雄性有色ラット及びアルビノラットに ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、有色ラット及びアルビノラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、大部分

の組織での組織中放射能濃度は投与 1 時間後までに最高値を示した。有色ラットにおいて、胆汁、肝臓、腎臓、盲腸壁、小腸壁、大腸壁、直腸壁、膀胱及びブドウ膜における組織中放射能濃度の最大値（それぞれ 161、4.97、2.93～6.25¹⁶⁾、7.80、3.16、2.60、8.46、2.35 及び 2.14 nmol Eq./g）は、血液中放射能濃度の最大値（0.194 nmol Eq./g）と比較して特に高値を示した。有色ラットにおける放射能の組織分布は、有色皮膚及びブドウ膜を除き、アルビノラットと概ね同様であった。有色ラットの大部分の組織において、放射能濃度は投与 168 時間後までに定量下限未満となったものの、有色皮膚及びブドウ膜ではそれぞれ投与 168 及び 504 時間後においても放射能が検出された。

以上より、CAPI はメラニンに結合することが示唆されたものの、申請者は、以下の理由から、CAPI の臨床使用時に、CAPI のメラニン含有組織への分布に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- イヌ等を用いた反復投与毒性試験において眼及び皮膚組織に関する毒性所見は認められなかったこと（5.1.2 参照）
- 臨床試験において眼に安全性上の特段の懸念は認められなかったこと

なお、臨床試験における皮膚障害の発現状況を踏まえた CAPI 投与による皮膚障害に関する機構の判断は、「7.R.3.5 皮膚障害」の項に記載する。

4.1.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿と CAPI (0.5～20 µg/mL¹⁷⁾) を 37℃で 4 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて CAPI の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける CAPI の血漿タンパク結合率は、それぞれ 83.3～85.7%、74.9～76.5%、77.1～80.8%及び 76.8～78.9%であった。

ヒト血清アルブミン (45 mg/mL) 及びヒト α1-酸性糖タンパク (0.9 mg/mL) と CAPI (0.05～5 µg/mL) を 37℃で 4 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて CAPI のヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、ヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクへの CAPI の結合率は、それぞれ 70.0～71.3%及び 24.2～33.5%であった。

4.1.2.3 血球移行性

ヒトの血液と ¹⁴C 標識体 (0.5 µg/mL) を 37℃で 120 分間インキュベートし、CAPI の血球移行性が検討された。その結果、ヒトにおける CAPI の血液/血漿中濃度比は 1.402 であった。以上より、申請者は、ヒトにおいて、CAPI は主に血球に分布することが示されたと考える旨を説明している。

4.1.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

CAPI の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。

しかしながら、申請者は、胚・胎児発生、並びに出生前及び出生後の発生に関する試験において、着床後胚死亡率の増加、妊娠子宮重量及び胎児体重の低下が認められたこと（5.1.5 参照）から、CAPI が胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある旨を説明している。

¹⁶⁾ 腎皮質、腎髄質（外側）及び腎髄質（内側）における組織中放射能濃度の最大値は、それぞれ 2.93、6.25 及び 4.81 nmol Eq./g であった。

¹⁷⁾ ヒト血漿の検討は 0.05～5 µg/mL で行われた。

4.1.3 代謝

4.1.3.1 *in vitro*

ラット、イヌ及びヒト（ドナー2例）の肝細胞と ^{14}C 標識体（10 $\mu\text{mol/L}$ ）を、37°Cで3時間インキュベートし、CAPIの代謝物が検討された。その結果、ヒト特異的な代謝物は検出されず、ヒト肝細胞における主な代謝物として、グルクロン酸抱合体が検出された（試料中総放射能に対する割合は2つのドナー由来細胞でそれぞれ4.2及び5.5%）。

また、ヒトにおけるCAPIの代謝に関与する代謝酵素について、以下の検討が行われた。

- ヒトCYP分子種（1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4又は3A5）を発現させた昆虫細胞から調製したミクロソームと ^{14}C 標識体（5 $\mu\text{mol/L}$ ）を、NADPH存在下において37°Cで60分間インキュベートした。その結果、CAPIの残存率は、CYP2D6、3A4、3A5、2C9、1A1、2C19及び2B6存在下でそれぞれ8.3、35.6、71.1、83.6、87.1、91.8及び93.3%であり、その他のCYP分子種の存在下においてCAPIは代謝されなかった。
- ヒト肝ミクロソームと ^{14}C 標識体（5 $\mu\text{mol/L}$ ）を、CYP分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A）に対するモノクローナル抗体の存在下又は非存在下で、室温で20分間インキュベートした。その結果、M7、M9及びM11（いずれも一酸化体）の生成が、CYP3Aに対するモノクローナル抗体の存在下でそれぞれ88、72及び71%減少し、CYP2C9に対するモノクローナル抗体の存在下でそれぞれ25、19及び29%減少した。その他のCYP分子種に対するモノクローナル抗体の存在下では、一酸化体の生成の減少率は10%未満であった。
- ヒトCYP分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4）の特異的な阻害剤を用いて各CYP分子種を不可逆的に阻害したヒト肝ミクロソームとCAPI（1 $\mu\text{mol/L}$ ）をNADPH存在下で、37°Cで60分間インキュベートした。その結果、CYP3Aの寄与が最も大きかった。
- ヒトUGT分子種（1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7又は2B15）を発現させた昆虫細胞から調製したミクロソームとCAPI（5 $\mu\text{mol/L}$ ）を、UDPGA存在下において37°Cで60分間インキュベートした。その結果、エーテル型グルクロン酸抱合体の生成におけるUGT1A1、1A3、1A4、1A9及び2B7の寄与率は、それぞれ1.8、0.65、1.4、13及び84%であった。一方、その他のUGT分子種の存在下においてCAPIは代謝されなかった。

以上の検討結果等に基づき、申請者は、CAPIの酸化的代謝には主にCYP3A、CAPIのグルクロン酸抱合には主にUGT2B7が関与することが示された旨を説明している。

なお、CAPIとCYP3A阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用については、「6.R.2 CYP3A阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

4.1.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与又は ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討された。その結果は、以下のとおりであった。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された経口投与 24 時間後までの血漿中には主に未変化体が検出された（血漿中総放射能のAUCに対する割合は59.9%）。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された経口及び静脈内投与 24 時間後までの尿中

には主に未変化体が検出された（投与放射能に対する割合は、それぞれ 4.8 及び 17.8%、以下、同様）。経口及び静脈内投与 24 時間後までの糞中には主に未変化体が検出された（35.6 及び 7.3%）。

- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された経口及び静脈内投与 24 時間後までの胆汁中には、主に①M1、②M4、③M7¹⁸⁾（①～③はいずれもピペリジンの酸化的開環及びピロロピリミジンの酸化を受けた酸化体）及び M8（ピロロピリミジンの酸化体）、④M12（硫酸抱合体）並びに⑤M17（ピペリジンの酸化体）が検出され（①4.4 及び 13.4%、②6.0 及び 11.6%、③8.8 及び 6.0%¹⁹⁾ ④5.9 及び 5.2%並びに⑤3.1 及び 1.8%）、未変化体も検出された（1.5 及び 1.8%）。

4.1.4 排泄

4.1.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未挿入の雄性ラットに ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与又は ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。その結果、投与 168 時間後までの放射能の尿中排泄率はそれぞれ 3.48 及び 16.8%、糞中排泄率はそれぞれ 91.9 及び 75.9%であった。

胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与又は ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。その結果、投与 24 時間後までの放射能の胆汁中排泄率はそれぞれ 45.4 及び 65.3%であった。

以上の検討結果等から、申請者は、CAPI は主に胆汁を介して糞中に排泄される旨を説明している。

4.1.4.2 乳汁中排泄

授乳中の雌性ラットに CAPI 150 mg/kg を反復経口投与した際、授乳期の哺育児で CAPI の曝露が確認された（0.001～0.0195 µmol/L）ことから、申請者は、CAPI が乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.1.5 薬物動態学的相互作用

4.1.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、CAPI による CYP2C9、CYP2D6、CYP3A、UGT1A1 及び UGT1A4 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性がある旨を説明している。

- ヒト肝ミクロソームと CAPI（0.5～150 µmol/L）を CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A）の基質²⁰⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する CAPI の阻害作用を検討した。その結果、CAPI は CYP2B6、2C9、2C19、2D6 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 134、75.7、122、15.2 及び 54.7²¹⁾ µmol/L であった。一方、その他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、CAPI は明確な阻害作用を示さなかった。

¹⁸⁾ ヒトとラットとの間で M7 の構造は異なる。

¹⁹⁾ M7 と M8 は区別せずに定量された。

²⁰⁾ CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の基質として、それぞれフェナセチン、クマリン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、ブフラロール及びクロルゾキサゾンが用いられた。また、CYP3A の基質としてミダゾラム及びニフェジピンが用いられた。

²¹⁾ CYP3A の基質としてミダゾラムを用いた際の IC₅₀ 値。なお、ニフェジピンを用いた際の IC₅₀ 値は 150 µmol/L 超であった。

- ヒト肝ミクロソームと CAPI (16.7 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) の基質²²⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する CAPI の時間依存的阻害作用を検討した。その結果、CAPI は CYP3A の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示した。一方、その他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、CAPI は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。また、ヒト肝ミクロソームと CAPI (1.23～100 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP3A の基質 (ミダゾラム) とインキュベートし、 K_i 値及び k_{inact} 値を検討した結果、それぞれ 10.5 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.04 min^{-1} であった。
- ヒト肝ミクロソームと CAPI (0.3～300 $\mu\text{mol/L}$ ²³⁾) を、UGT 分子種 (1A1、1A4、1A9 及び 2B7) の基質²⁴⁾ 及び UDPGA 存在下でインキュベートし、各 UGT 分子種に対する CAPI の阻害作用を検討した。その結果、CAPI は UGT1A1 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 84.9 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、CAPI は 300 $\mu\text{mol/L}$ で UGT1A4 及び 2B7 の基質の代謝を 45.5 及び 13% 阻害した。一方、UGT1A9 の基質の代謝に対して、CAPI は明確な阻害作用を示さなかった。

4.1.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞と CAPI (0.167～50 $\mu\text{mol/L}$) を 48 時間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量等が検討された。CAPI は CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現に対して、それぞれ陽性対照²⁵⁾ の最大 6、40 及び 38% の誘導作用を示し、① EC_{50} 値及び② E_{max} はそれぞれ①15.6、20.1 及び 24.9 $\mu\text{mol/L}$ 並びに②4.55、6.10 及び 12.0 倍であった。

申請者は、以上の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、CAPI による CYP3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性がある旨を説明している。

なお、CAPI と CYP3A 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.1.2.3.2 ミダゾラムとの薬物相互作用試験」及び「6.R.3 CYP3A 基質並びに MATE1、MATE2-K、及び OCT2 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

4.1.5.3 トランスポーター

以下の検討結果等に基づき、CAPI は P-gp 及び OCT2 の基質であることが示された。

- ヒト P-gp 又は BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した CAPI (1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、CAPI の efflux ratio は、①P-gp 阻害剤 (valsopodar 1 $\mu\text{mol/L}$) 存在下及び非存在下、又は②BCRP 阻害剤 (Ko143 0.5 $\mu\text{mol/L}$) 存在下及び非存在下でそれぞれ①0.18 及び 116 並びに②41.6 及び 25.4 であった。
- ヒト OCT2 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、OCT2 を介した ^{14}C 標識体 (0.07～7 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、OCT2 非発現細胞株に対する OCT2 発現細胞株における ^{14}C 標識体の取込み速度の比は、OCT2 阻害剤 (キニジン 100 $\mu\text{mol/L}$) 存在下及び非存在

²²⁾ CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の基質として、それぞれフェナセチン、クマリン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、デキストロメトルフアン及びクロルゾキサゾンが用いられた。また、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

²³⁾ UGT1A9 の検討は 0.1～1,000 $\mu\text{mol/L}$ で行われた。

²⁴⁾ UGT1A1、1A4、1A9 及び 2B7 の基質として、それぞれエストラジオール、トリフルオペラジン、プロボフォール及びジドブジンが用いられた。

²⁵⁾ CYP1A2、2B6 及び 3A4 の陽性対照として、それぞれオメプラゾール (50 $\mu\text{mol/L}$)、フェノバルビタール (1,000 $\mu\text{mol/L}$) 及びリファンピシン (10 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

下でそれぞれ 0.98～1.12 及び 1.09～1.30 であった。

- ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した CAPI (0.1～50 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、OATP1B1 及び 1B3 非発現細胞株に対する OATP1B1 及び 1B3 発現細胞株における CAPI の取込み速度の比は、それぞれ 0.9～1.7 及び 0.8～1.2 であった。

また、申請者は、以下の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、CAPI による BCRP、MATE1、MATE2-K、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT2 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある旨を説明している。なお、MATE1、MATE2-K、及び OCT2 の阻害を介した薬物動態学的相互作用については、「6.R.3 CYP3A 基質並びに MATE1、MATE2-K、及び OCT2 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、 ^3H 標識したジゴキシシン (5 $\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する CAPI (1～300 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、CAPI は P-gp の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- Caco-2 細胞株を用いて、 ^3H 標識したロスバスタチン (1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する CAPI (1～300 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、CAPI は BCRP の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 100.1 $\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²⁶⁾ の輸送に対する CAPI (0.3～100 $\mu\text{mol/L}$ ²⁷⁾) の阻害作用を検討した結果は下記のとおりであった。
 - OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 15、25.2、1.34、1.79 及び 14.0 $\mu\text{mol/L}$ であった。
 - OAT3 基質の輸送に対して低濃度 (0.3～3 $\mu\text{mol/L}$) で取込みを促進し、高濃度 (30～100 $\mu\text{mol/L}$) で阻害作用を示した。 IC_{50} 値は算出できなかったものの、OAT3 基質の輸送を 50%阻害した際の CAPI 濃度は 28 $\mu\text{mol/L}$ であった。
 - OAT1 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.2 FUL

FUL の一変申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、CAPI の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

²⁶⁾ ①OAT1、②OAT3、③OATP1B1、④OATP1B3、⑤OCT2 並びに⑥MATE1 及び MATE2-K の基質として、それぞれ①p-アミノ馬尿酸 (10 $\mu\text{mol/L}$)、②フロセミド (5 $\mu\text{mol/L}$)、③ ^3H 標識したエストラジオール-17 β -グルクロニド (0.02 $\mu\text{mol/L}$)、④アトルバスタチン (0.15 $\mu\text{mol/L}$)、⑤ ^{14}C 標識したメトホルミン (5 $\mu\text{mol/L}$) 及び⑥メトホルミン (50 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

²⁷⁾ ①P-gp 及び BCRP 並びに②OCT2 の検討は①1～300 $\mu\text{mol/L}$ 及び②0.01～100 $\mu\text{mol/L}$ で行われた。

申請者は、CAPI の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

in vitro 試験の結果から、臨床使用時において、CAPI による CYP2C9、CYP2D6、UGT1A1、UGT1A4、BCRP、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現することが示唆された（4.1.5.1、4.1.5.2 及び 4.1.5.3 参照）。

また、*in vitro* 試験の結果から、CAPI は P-gp 及び OCT2 の基質であることが示された（4.1.5.3 参照）。

しかしながら、CAPI による CYP2C9、CYP2D6、UGT1A1、UGT1A4、BCRP、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害を介した薬物動態学的相互作用について、PBPK モデルによる検討結果等から、CAPI と当該基質との併用による安全性上の特段の懸念は示唆されていないこと等を考慮すると、当該基質との併用投与が CAPI の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

また、P-gp 及び OCT2 を介した薬物動態学的相互作用について、国際共同第Ⅲ相試験（CAPItello-291 試験）において P-gp 阻害剤との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと、及び OCT2 による CAPI の取込みの寄与が低いこと（4.1.5.3 参照）等を考慮すると、P-gp 又は OCT2 阻害剤との併用投与が CAPI の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、CYP2C9、CYP2D6、UGT1A1、UGT1A4、BCRP、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害、並びに P-gp 及び OCT2 を介した CAPI の薬物動態学的相互作用に関する *in vitro* 試験の結果は CAPI の適正使用のために重要と考えることから、当該試験の結果については、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、引き続き関連する情報を収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 CAPI

5.1.1 単回投与毒性試験

CAPI の単回投与毒性試験は実施されていない。マウスを用いた用量漸増及び反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1）、ラットを用いた MTD 試験（CTD 4.2.3.2.3）及びイヌを用いた MTD 及び 14 日間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.7）の成績から、CAPI の概略の致死量及び急性毒性が評価された。マウス及びラットで 500 mg/kg、イヌでは 90 mg/kg で死亡例が認められ、概略の致死量は、マウス及びラットで 500 mg/kg、イヌで 90 mg/kg と判断された。主な急性症状として、マウスで浅呼吸、円背位、冷触感及び活動性低下、ラットで自発運動低下、筋緊張低下、呼吸深大、呼吸数減少等、イヌで嘔吐、赤色尿、糞便変化（液体/赤色）、流涎増加及び振戦が認められた。

5.1.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた 1 カ月間及び 6 カ月間反復投与毒性試験、並びにイヌを用いた 1 カ月間及び 9 カ月間反復投与毒性試験が実施された（表 16）。ラット又はイヌで認められた主な毒性又は異常所見として、臨床曝露量未満において、血中グルコース及びインスリン値上昇と関連する膵臓ランゲルハンス島細胞肥大/過形成及び空胞化、尿量・尿中タンパク増加、腎機能と関連する血中パラメータの異常、腎臓尿管上皮細胞サイズ低下、下垂体前葉細胞・甲状腺濾胞細胞・副腎皮質細胞の肥大、血中 TSH 高値、胸腺低細胞性・リンパ球融解、骨髓低細胞性、精巣セルトリ細胞空胞化/精細管変性、並びに肝機能と関連す

る血中パラメータの異常が認められた。また、イヌで心血管系への影響が評価され、心収縮力増加及びQTc 間隔の延長が認められた。

以上の所見について申請者は、以下の旨を説明している。

- 血中グルコース及びインスリン上昇、並びに腎機能及び尿細管の異常所見については、AKT が腎臓の近位尿細管におけるグルコース及びリン酸塩の輸送に関与していることを考慮すると（Am J Physiol Renal Physiol 2010; 298: F1113-7）、CAPI の AKT 阻害作用に関連する変化であると考ええる。
- 臨床試験において CAPI 投与に伴う高血糖が認められていること（7.R.3.4 参照）を踏まえ、血糖値への影響について添付文書等を用いて注意喚起を行う予定である。
- QT 延長及び心筋収縮増加は、血中グルコース及びインスリン値上昇の関与が考えられる（Eur J Endocrinol 2010; 162: 241-8）。

表 16 反復投与試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Wistar Hannover)	経口	1 カ月＋ 回復 4 週	0*1、10、 30、100	≥10：尿量増加（雌） ≥30：副腎皮質細胞肥大、胸腺低細胞性・リンパ球融解、脾臓ランゲルハンス島細胞肥大/過形成（雌雄）、血中グルコース・インスリン*2 高値、尿量増加、尿中グルコース・タンパク増加、肝臓肝細胞肥大・グリコーゲン蓄積・空胞化、甲状腺コロイド減少・濾胞上皮細胞肥大、大腿骨・胫骨骨髓低細胞性（雄） 100：血中無機リン・カリウム低値、胸腺小型化・重量低値、脾臓重量低値（雌雄）、体重・摂餌量低値、摂水量高値、白血球数低値、血中 AST・ALT・GLDH 高値、副腎蒼白化、肝臓比重量高値・肝臓肝細胞壊死*3、精巣小型化・重量低値、精巣上体小型化・重量低値、前立腺重量低値*4、下垂体前葉細胞肥大、胸骨骨髓低細胞性、精巣セルトリ細胞空胞化/精細管変性、精巣上体管内精子数減少・細胞残屑（雄）、体重増加抑制、尿中グルコース・タンパク増加、血中グルコース高値、子宮・卵巣重量低値*4（雌） 回復期間終了後 100：精巣重量高値・セルトリ細胞空胞化・精巣変性、精巣上体重量高値・精巣上体管内精子数減少・細胞残屑、大腿骨・胫骨・胸骨骨髓低細胞性・脂肪置換（雄）	10	4.2.3.2.5
雌雄 ラット (Wistar Hannover)	経口	6 カ月	0*1、10、 30、100 (雄)、 150 (雌)	≥30：腎臓重量低値（雌雄）、体重増加量・摂餌量低値、血中グロブリン・無機リン低値、血中グルコース・インスリン高値、精巣上体・前立腺・胸腺重量低値、腎臓核密集を伴う尿細管サイズ低下*5、肝臓肝細胞グリコーゲン蓄積・空胞化、脾臓ランゲルハンス島細胞肥大/過形成、副腎皮質球状帯細胞肥大、甲状腺濾胞細胞肥大（雄）、摂水量高値、腎臓小型化（雌） 100/150：血中 AST・尿素・総胆汁酸・クロール高値、総タンパク・カルシウム低値、糖化ヘモグロビン高値、尿量増加、尿中グルコース・グルコース/クレアチニン比・NAG/クレアチニン比高値、血中 TSH 高値、副腎・下垂体・脾臓重量低値、胸腺低細胞性、大腿骨・胸骨骨髓低細胞性（雌雄）、摂水量高値、白血球数低値、血中フルクトサミン高値、血中カリウム低値、精巣・心臓重量低値、腎臓小型化、下垂体前葉細胞肥大、精巣精細管変性/萎縮・セルトリ細胞空胞化、精巣上体管内精子数減少・細胞残屑増加（雄）、体重低値、血中アルブミン・グロブリン・無機リン低値、血中グルコース・インスリン高値、胸腺重量低値、腎臓核密集を伴う尿細管サイズ低下*5、肝臓重量高値・肝細胞グリコーゲン蓄積・空胞化、脾臓ランゲルハンス島細胞肥大/過形成、副腎皮質球状帯細胞肥大、甲状腺濾胞上皮細胞肥大（雌） 30：血中無機リン低値（雌雄）	10 (雄) 30 (雌)	4.2.3.2.6

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	1 カ月＋ 回復 4 週	0*1、3、10、 30	≥3：血中インスリン高値、肝臓肝細胞グリコーゲン蓄積・肝細胞空胞化（雌雄） ≥10：嘔吐、振戦、糞便減少・異常（軟/液/暗色化等）、摂餌量低値、心収縮力増加、血中グルコース高値、膵臓ランゲルハンス島細胞肥大/過形成、甲状腺コロイド減少・濾胞上皮細胞丈増加（雌雄）、体重低値、尿比重低値（雌） 30：鎮静、尿量増加、QTc 間隔延長、肝臓重量高値、甲状腺重量低値、胸腺重量低値・低細胞性・リンパ球融解、副腎皮質細胞肥大、（雌雄）、体重低値、尿比重低値、尿量増加、副腎重量高値、精巣重量低値・精細管変性、精巣上体重量低値・精巣上体管内細胞残屑増加、前立腺重量高値・上皮細胞丈低下（雄） 回復期間終了後 30：精巣重量低値・精細管変性、精巣上体重量低値・精巣上体管内細胞残屑増加・精子減少（雄）	3	4.2.3.2.8
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	9 カ月	0*1、1.5、 5、15	≥5：血中グルコース・インスリン高値、尿中グルコース・グルコース/クレアチニン比高値（雌雄）、膵臓ランゲルハンス島細胞空胞化（雄） 15：糖化ヘモグロビン高値、肝臓・副腎重量高値（雌雄）、精巣重量高値・精細管変性、精巣上体重量高値・精巣上体管内精母細胞残屑（雄）、膵臓ランゲルハンス島細胞空胞化（雌）	1.5	4.2.3.2.9

*1：0.5% w/v HPMC 水溶液、*2：雄のみ測定、*3：1 例のみに認められ、CAPI との関連は低いと判断された、*4：関連する病理組織学的変化は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された、*5：尿細管上皮細胞の容積減少により核が近接し好塩基性を呈したものの、毒性学的意義は不明と判断された。

5.1.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）及びマウスリンフォーマ細胞を用いた突然変異試験、並びに *in vivo* 試験として、ラットを用いた小核試験及びコメットアッセイが実施された結果、*in vitro* 試験及びコメットアッセイは陰性、小核試験は陽性であった（表 17）。

申請者は、ラットを用いた小核試験で小核の誘発が認められたことから、追加試験を実施した。その結果、小核中に動原体が存在したことから、CAPI は異数性誘発による染色体異常誘発性を有すると考える旨を説明している。

表 17 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2uvrA/pKM101	S9-/+	0 ^{*1} 、4.6、13.6、41、131、405、 1,232、4,100 ^{*2} µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
	マウスリンフ オーマ細胞を 用いた突然変 異試験	マウスリンフオー マ細胞株 L5178 TK ^{+/+} -3.7.2C	S9-/+ (3 時間)	0 ^{*1} 、42.9、85.8、128.7、171.6、 193.0 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9- (24 時間)	0 ^{*1} 、0.1、0.3、0.6、1.1、2.1 µg/mL	陰性	
in vivo	小核試験	雄性ラット (Wistar Han)、 2 回、経口、骨髓	/	0 ^{*3} 、15、75、150 mg/kg	陽性 150 mg/kg	4.2.3.3.2.1
		雄性ラット (Wistar Han)、 2 回、経口、骨髓	/	0 ^{*3} 、100、125、150 mg/kg	陰性	4.2.3.3.2.2
	コメットアッ セイ	雄性ラット (Wistar Han) 2 回、経口、肝臓	/	0 ^{*3} 、75、150 mg/kg	陰性	4.2.3.3.2.4

*1：DMSO、*2：沈殿、*3：0.5% w/v HPMC 水溶液

5.1.4 がん原性試験

CAPI は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.1.5 生殖発生毒性試験

ラット及びイヌ用いた 1 カ月反復投与毒性試験において、雌雄生殖器に対する影響が評価され、ラット及びイヌに共通した主な所見として精巣精細管変性/萎縮性変化、精巣上体精子数減少・細胞残渣等が認められた（5.1.2 参照）。雄生殖器で認められた所見について、4 週間の休薬後に回復性は認められなかったものの、申請者は、以下の理由から回復性が予測されると考える旨を説明している。なお、ラットを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験において、雄の生殖能及び授胎能が評価され、影響は認められなかった。

- ラット及びイヌの精子形成サイクルは約 8～9 週間であり（Toxicol Pathol 1997; 25: 119-31、J Anat 2009; 215: 462-71）、回復徴候を示すのに 4 週間以上必要であること
- 休薬期間後に所見の進行は認められず、ラットでは所見の程度の軽減が認められたこと

妊娠ラットを用いた胚・胎児発生（第 1 相）、並びに出生前及び出生後の発生（第 2 相）に関する試験が実施された（表 18）。胚・胎児に対する毒性所見として、臨床曝露量未満で、胚致死及び発育抑制が認められ、胚・胎児に対する無作用量は第 1 相及び第 2 相試験でそれぞれ 30 mg/kg 及び 10 mg/kg と判断された。なお、150 mg/kg 群で認められた左側臍動脈について、発生率（36%）は対照群における背景最高値（28%）より高かったものの、ヒトの胎児では妊娠期間を通じて左右の臍動脈が持続する（Acta Obstet Gynecol Scand 1969; 48: 195-14）こと等を踏まえると、ヒトへの外挿性は低いと判断された。

以上の試験成績を踏まえ、申請者は添付文書において以下の内容を注意喚起する旨を説明している。

- 妊娠可能な女性については CAPI 投与中及び投与終了後、それぞれ 4 週間²⁸⁾ 適切な避妊を行うよう指導すること
- 授乳婦には CAPI のヒト乳汁中へ移行する可能性があることを踏まえ（4.1.4.2 参照）、CAPI 投与中は授乳をしないことが望ましいこと

表 18 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量/ 無作用量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児の発生に関する試験	雌性ラット (Wistar Han)	経口	第 1 相 妊娠 2 日～ 16 日 (1 回/日、 15 日)	0*1、10、30、150	母動物 ≥10：体重増加量・摂餌量低値、 血中グルコース高値 150：妊娠子宮重量低値 胚・胎児 150：平均着床後胚死亡率増加、体 重低値、左側臍動脈*2、小型化胎児 数増加	母動物（一般 毒性）：30 胚・胎児発 生：30	4.2.3.5.2.1
			第 2 相 妊娠 6 日～ 授乳 6 日 (1 回/日)	0*1、10、150	母動物 ≥10：体重増加量・摂餌量低値 150：血中グルコース高値 胚・胎児 150：同腹児・出生児体重低値	母動物（一般 毒性）：10 胚・胎児発 生：10	

*1：0.5% w/v HPMC 水溶液、*2：変異所見

5.1.6 その他の毒性試験

5.1.6.1 光安全性試験

CAPI は 290～700 nm の波長で光吸収性を示し、モル吸光係数は 15,923 L/mol・cm であることから、マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込み光毒性試験が実施された（表 19）。その結果、光毒性を示す所見は認められなかった。

表 19 光安全性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	0*1、1.78、3.16、5.62、10.0、17.8、31.6、56.2 及び 100 µg/mL UVA (5 J/cm ²) 及び UVB (19.4～20 mJ/cm ²) を照射	PIF：1 光毒性なし	4.2.3.7.7.1

*1：DMSO

5.2 FUL

FUL の一変申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、CAPI の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

なお、反復投与毒性試験において認められたリンパ及び骨髄組織における低細胞性に関連した免疫/造血系への影響、腎機能異常及び肝機能異常に対する影響については、臨床試験における関連する有害事象の発現状況を踏まえた機構の判断を「7.R.3.6 腎障害」及び「7.R.3.8 その他」の項に記載する。

²⁸⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、CAPI は遺伝毒性の機序が染色体異数性誘発性であることから、半減期（8.3 時間）の 5 倍（8.3 時間×5＝41.5 時間）を超える期間

5.R.1 雄性生殖器への影響及び男性患者の避妊について

申請者は、ラット及びブイヌへの反復投与毒性試験において認められた雄性生殖器への影響及び男性患者における避妊について、以下のように説明している。

精巣毒性 (5.1.2 参照) の発生機序の詳細は不明であるものの、下記の点等を考慮すると、CAPI の AKT 阻害作用に起因する可能性があると考えことから、雄性生殖器に対する影響について、添付文書等において注意喚起する。

- PI3K/AKT/mTOR シグナル伝達経路は、精巣における精子形成に精原細胞の自己複製及び分化、精子細胞の減数分裂の促進等に関与している可能性があること (Curr Mol Med 2021; 21: 539-48)
- AKT1 遺伝子ノックアウトマウスでは雄性生殖細胞のアポトーシス増加を伴う精子形成の減少、平均精細管径の減少及び精子密度の低下が認められたこと (Reprod Sci 2012; 19: 31-42)
- PI3K/AKT/mTOR シグナル伝達経路は、視床下部-下垂体-性腺軸を構成する細胞であるセルトリ細胞、ライディッヒ細胞等の精巣内体細胞の機能調節に関与していること (Curr Mol Med 2021; 21: 539-48)

また、妊娠する可能性のある女性パートナーにおける精液を介した CAPI の曝露は限定的であり、胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられることを踏まえると、CAPI の染色体異数性誘発性 (5.1.3 参照) を考慮して男性患者に避妊を行うよう指導する意義は低いと考えるものの、上記の精巣毒性が臨床曝露量未満で認められていることから、パートナーが妊娠する可能性のある男性患者においては、一定期間適切な避妊を行うよう指導する旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CAPI の雄性生殖器に対する影響について、注意喚起を行う旨の申請者の説明を了承した。一方、CAPI の遺伝毒性及び雄性生殖器への影響を踏まえると、当該所見に係る添付文書での情報提供は必要と考えるものの、パートナーが妊娠する可能性ある男性患者に対して避妊を行うよう指導する意義は低いと考える。

5.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する CAPI 投与について、以下のように説明している。

生殖発生毒性試験の成績 (5.1.5 参照) 及び CAPI が遺伝毒性誘発性を有すること (5.1.3 参照) に加え、AKT1 遺伝子ノックアウトマウスにおいて、胎児発生及び出生児発育に異常が認められていること (JBiol Chem 2001; 276: 38349-52) を踏まえると、CAPI を投与した場合には、胎児・出生児の発育に悪影響を及ぼす可能性があると考えことから、添付文書において生殖発生毒性試験の成績を注意喚起する。

また、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する CAPI の投与は推奨されないと考えるものの、CAPI の投与対象が予後不良な進行癌患者であることを考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には CAPI を投与する余地はあると考える。しかしながら、本申請に係る用法・用量は、FUL との併用に係るものであり、FUL について妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与が禁忌とされていることを踏まえると、CAPI/FUL が当該患者に対して投与されることはないと考え。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 CAPI

6.1.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

CAPI の経口製剤としてカプセル剤及び錠剤があり、当該製剤を用いて CAPI の PK 等が検討された (表 20) 。なお、市販予定製剤は 160 及び 200 mg 錠である。

表 20 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
カプセル剤 (40、80、120 及び 160 mg)	国際共同第 I 相試験 (10-01 試験)、国内第 I 相試験 (10-04 試験 ^{*1})、海外第 I 相試験 (10-07 試験 ^{*2})、国際共同第 I / II 相試験 (10-02 試験 ^{*2})
錠剤 (80 及び 200 mg)	国際共同第 I 相試験 (10-01 試験)、海外第 I 相試験 (10-07 試験、14-04 試験 ^{*3})、国際共同第 I / II 相試験 (10-02 試験)
市販予定錠剤 (160 及び 200 mg)	国際共同第 III 相試験 (CAPItello-291 試験)、海外第 I 相試験 (14-03 試験、14-05 試験 ^{*4} 、14-07 試験 ^{*4})

*1 : 40、80 及び 160 mg カプセル剤が用いられた、*2 : 40 及び 120 mg カプセル剤が用いられた、*3 : 80 mg 錠が用いられた、*4 : 200 mg 錠が用いられた

ヒト①血漿及び②尿中における CAPI の定量は LC-MS/MS 法により行われた (定量下限 : それぞれ ① 1.00 及び②500 ng/mL²⁹⁾) 。

6.1.1.1 海外臨床試験

6.1.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-3 : 14-05 試験<2021 年 7 月~2022 年 5 月>)

健康成人 48 例 (PK 解析対象は 46 例) を対象に、食事又はラベプラゾール (プロトンポンプ阻害剤) が CAPI の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、各投与期の間の休薬期間は 14 日間とされた。その結果は、表 21 のとおりであった。

パート 1 : ①CAPI 400 mg を空腹時³⁰⁾ に単回経口投与、②高脂肪・高カロリー食 (総カロリー982 kcal のうち、脂質を 60%含む) 摂取 30 分後に CAPI 400 mg を単回経口投与、又は③CAPI の投与 3 日前から 1 日前にラベプラゾール 20 mg を BID で経口投与、1 日目にラベプラゾール 20 mg と CAPI 400 mg を空腹時に単回経口投与

パート 2 : ①CAPI 400 mg を空腹時³⁰⁾ に単回経口投与、②低脂肪・低カロリー食 (総カロリー394 kcal のうち、脂質を 26%含む) 摂取 30 分後に CAPI 400 mg を単回経口投与、又は③短時間絶食時³¹⁾ に CAPI 400 mg を単回経口投与

²⁹⁾ 14-07 試験における定量下限は 550 ng/mL であった。

³⁰⁾ 10 時間以上 (一晚) 絶食後に投与し、投与後 4 時間以上絶食する。

³¹⁾ 投与 2 時間前から投与 1 時間後まで絶食する。

表 21 CAPI の曝露量の幾何平均値の比 [90%CI]

	C _{max}	AUC _{inf}	AUC _{0-t}
短時間絶食時投与に対する 空腹時投与	0.716 [0.580, 0.884]	0.839 [0.765, 0.919]	0.833 [0.757, 0.916]
短時間絶食時投与に対する 高脂肪・高カロリー食後投与	0.854 [0.698, 1.04]	1.13 [0.992, 1.29]	1.13 [0.992, 1.30]
短時間絶食時投与に対する 低脂肪・低カロリー食後投与	0.865 [0.702, 1.06]	0.959 [0.876, 1.05]	0.958 [0.872, 1.05]
空腹時の単独投与時に対する ラベプラゾール併用投与	0.732 [0.639, 0.839]	0.938 [0.866, 1.02]	0.932 [0.860, 1.01]

申請者は、上記の結果に基づき、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（CAPItello-291 試験）において、CAPI は可能な限り短時間絶食時投与する旨が規定されていたものの、CAPI の曝露量と有効性に明確な関連は認められていないこと（6.1.2.7.1 参照）等を考慮すると、短時間絶食時投与と空腹時投与又は食後投与との間の CAPI の曝露量の差異が臨床問題となる可能性は低く、CAPI は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能と考える。

また、プロトンポンプ阻害剤との併用は CAPI の PK に明確な影響を及ぼさなかったことから、プロトンポンプ阻害剤等の胃内 pH に影響を及ぼす薬剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考える。

6.1.2 臨床薬理試験

健康成人及び癌患者における CAPI の PK は、CAPI 単独投与時及び CAPI とイトラコナゾールとの併用投与時について検討された。また、ミダゾラムの PK に及ぼす CAPI の影響が検討された。

6.1.2.1 国際共同臨床試験

6.1.2.1.1 国際共同第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2-1 : 10-01 試験<2010 年 12 月～2019 年 ■ 月>）

① パート A 及び B

進行固形癌患者 90 例（PK 解析対象は 90 例）を対象に、CAPI の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、CAPI を短時間絶食時に以下のとおり経口投与することとされ、血漿中 CAPI 濃度等が検討された。

- 80～600 mg を BID で連日投与
- 480～640 mg を BID で 4 on/3 off
- 640～800 mg を BID で 2 on/5 off

CAPI の PK パラメータは、表 22 のとおりであった。CAPI の C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。また、CAPI 480 mg を BID で 4 on/3 off した際の CAPI の蓄積率³²⁾ は、1.76 であった。

また、CAPI 400 mg を BID で 8 日間経口投与した患者 6 例を対象に、血漿及び尿中代謝物等が検討された。投与 10 時間後までの血漿中において、主に未変化体及びエーテル型グルクロン酸抱合体が検出された（CAPI 関連化合物総量に対する未変化体及びエーテル型グルクロン酸抱合体の割合は、それぞれ 15.4 及び 82.7%）。また、投与 24 時間後までの尿中において、未変化体及びエーテル型グルクロン酸抱

³²⁾ 第 1 日目の AUC₀₋₁₂ に対する第 4 日目の AUC₀₋₁₂ の比

合体が検出された（投与量に対する未変化体及びエーテル型グルクロン酸抱合体の割合は、それぞれ 3.8～7.4³³⁾ 及び 19～37%³⁴⁾）。

表 22 CAPI の PK パラメータ

用法・用量	測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ₀₋₁₂ (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{*2} (h)
80 mg BID	1	5	127.2 (46.49)	1.00 (0.63, 4.03)	557.4 (41.15)	11.16±2.75
	8		172.3 (24.74)	1.97 (0.82, 2.10)	955.7 (44.16)	—
160 mg BID	1	5	426.7 (23.63)	2.00 (0.98, 2.17)	1,755 (37.75)	10.35±1.06
	8		653.2 (59.90)	2.00 (0.50, 2.03)	2,951 (54.03)	—
240 mg BID	1	6	392.4 (68.44)	2.04 (0.50, 2.07)	1,847 (51.76)	10.02±0.77
	8		666.3 (39.85)	2.01 (2.00, 2.05)	3,127 (36.20)	—
320 mg BID	1	12	842.4 (59.88)	2.03 (1.00, 6.03)	3,425 (47.24)	9.27±1.64
	8		982.2 (30.14)	2.02 (1.00, 4.65)	5,092 (30.03)	—
400 mg BID	1	11	802.5 (52.22)	2.02 (1.00, 4.08)	3,733 (40.08)	9.86±0.86
	8	9	1,223 (71.76)	2.00 (0.98, 4.03)	6,617 (55.32)	—
480 mg BID	1	6	1,525 (52.97)	2.04 (0.55, 4.18)	6,099 (46.31)	8.37±0.95
	8	4	2,030 (42.01)	1.54 (1.00, 6.00)	10,010 (11.02)	—
600 mg BID	1	3	1,265 (35.64)	2.17 (2.00, 2.38)	5,085 (36.68)	9.81±1.69
	8	2	2,550, 3,380	1.00, 1.95	13,600, 16,300	—
480 mg BID 4 on/3 off	1	11	1,037 (57.09)	1.98 (0.92, 4.00)	4,718 (58.40)	10.25±2.15
	4		1,426 (45.01)	2.00 (1.00, 4.00)	7,952 (38.55)	—
640 mg BID 4 on/3 off	1	9	2,248 (71.72)	2.00 (1.00, 4.17)	9,388 (54.42)	8.46±1.16
	4		2,721 (62.03)	2.05 (2.00, 6.17)	14,910 (45.34) ^{*3}	—
640 mg BID 2 on/5 off	1	8	1,213 (74.57)	1.62 (0.57, 4.05)	5,188 (65.92)	9.51±1.82
	2	7	2,484 (30.43)	2.00 (0.60, 4.08)	12,550 (45.01)	—
800 mg BID 2 on/5 off	1	14	2,108 (49.98)	2.00 (0.98, 4.03)	9,337 (59.73)	9.23±1.55
	2	13	3,856 (39.98)	2.00 (0.97, 4.25)	19,250 (39.90)	—

幾何平均値（幾何変動係数%）（n=2 の場合は個別値）、—：算出せず、*1：中央値（最小値，最大値）、*2：平均値±標準偏差、*3：n=8

② パート E 及び F

AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有する ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者 76 例（PK 解析対象は 74 例）を対象に、CAPI の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、FUL との併用³⁵⁾において、CAPI 400 mg を短時間絶食時に BID で 4 on/3 off することとされ、血漿中 CAPI 濃度等が検討された。

第 1 及び 11 日目の投与 2 時間後における血漿中 CAPI 濃度は、表 23 のとおりであった。申請者は、FUL 併用投与時の血漿中 CAPI 濃度は、パート A 及び B における CAPI 400 mg 単独投与時の血漿中 CAPI 濃度と同様の傾向を示した旨を説明している。

³³⁾ CAPI 80～600 mg を BID で 8 日間経口投与した患者、480～640 mg を BID で 4 on/3 off した患者及び 640～800 mg を BID で 2 on/5 off した患者のデータから算出された。

³⁴⁾ 上記の投与量に対する未変化体の割合（3.8～7.4%）に加え、CAPI 400 mg を BID で 8 日間経口投与した患者 6 例における半定量的結果、エーテル型グルクロン酸抱合体のピーク面積が未変化体の約 5 倍であったことに基づき、算出された。

³⁵⁾ 28 日間を 1 サイクルとして、FUL 500 mg を第 1 サイクルでは第 1 及び 15 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に筋肉内投与

表 23 CAPI 投与 2 時間後における血漿中 CAPI 濃度

パート	測定日 (日)	n	血漿中濃度 (ng/mL)
E	1	42	942.5 (50.18)
	11	39	1,310 (45.20)
F	1	31	760.6 (75.98)
	11	25	1,122 (58.99)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

6.1.2.2 海外臨床試験

6.1.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 14-07 試験<2022 年 4 月~7 月>)

健康成人 6 例 (PK 解析対象は 6 例)³⁶⁾ を対象に、CAPI の絶対的 BA (パート 1) 及びマスバランス (パート 2) を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

- パート 1 : CAPI 400 mg を空腹時に経口投与し、1.25 時間後に 100 µg の ¹⁴C 標識体を静脈内投与
- パート 2 : ¹⁴C 標識体 400 mg を経口投与

CAPI の AUC_{inf} から算出した絶対的 BA は 29%であった。また、投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下、同様) はそれぞれ 44.7 及び 50.4%であった。投与 168 時間までの尿中における未変化体の割合は 7.4%であった。

6.1.2.3 薬物相互作用試験

6.1.2.3.1 イトラコナゾールとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-1 : 14-04 試験<2021 年 2 月~3 月>)

健康成人 11 例 (PK 解析対象は 11 例) を対象に、イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) が CAPI の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 日目に CAPI 80 mg を単回経口投与し、第 3 日目にイトラコナゾール 200 mg を BID で経口投与、第 4~5 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD で経口投与し、第 6 日目に CAPI 80 mg 及びイトラコナゾール 200 mg を経口投与し、第 7 日目にイトラコナゾール 200 mg を単回経口投与することとされた。

その結果、CAPI 単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時における CAPI の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.70 [1.56, 1.86] 及び 1.95 [1.82, 2.10] であった。

6.1.2.3.2 ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-2 : 14-03 試験 パート A<2021 年 10 月~2021 年 11 月>)

進行固形腫瘍患者 21 例 (PK 解析対象は 21 例) を対象に、CAPI がミダゾラム (CYP3A 基質) の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1、8 及び 12 日目にミダゾラム 1 mg を単回経口投与し、第 2 日目から CAPI 400 mg (減量時は 320 mg 又は 200 mg)³⁷⁾ を BID で 4 on/3 off することとされた。

その結果、ミダゾラム単独投与時 (第 1 日目) に対する CAPI 併用投与時 (第 12 日目) におけるミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.25 [1.08, 1.46] 及び 1.75 [1.50, 2.05] であった。

³⁶⁾ パート 2 では 5 例 (PK 解析対象は 5 例) が対象とされた。

³⁷⁾ ER 陽性の乳癌患者では FUL の併用も許容された。

6.1.2.4 腎機能障害を有する患者に対する CAPI の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が CAPI の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する CAPI の用量調節は不要と考える旨を説明している。

- CAPI の消失における腎排泄の寄与は低いと考えること（6.1.2.2.1 参照）
- PPK 解析（6.1.2.6 参照）により、腎機能の程度別に CAPI の曝露量を推定した結果は下記のとおりであったこと
 - 腎機能³⁸⁾ が正常な患者（424 例）に対する軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者（それぞれ 267 及び 85 例）における、投与量で補正した CAPI の① $C_{max,ss}$ 及び② AUC_{ss} の幾何平均値の比 [95%CI] は、それぞれ①1.01 [0.97, 1.05] 及び 1.16 [1.09, 1.23] 並びに②1.01 [0.97, 1.06] 及び 1.16 [1.08, 1.24] であった。
- 国際共同第Ⅲ相試験（CAPItello-291 試験）における下記の結果から、腎機能障害の重症度に伴い、CAPI の休薬に至った有害事象及び CAPI の減量に至った有害事象の発現率が高くなる傾向が認められたものの、腎機能障害と年齢との間に関連が認められたことを考慮すると、上記の傾向が認められた理由として年齢の影響が考えられること
 - 腎機能³⁸⁾ が正常の患者（173 例）、並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者（それぞれ 129 及び 49 例）における①死亡に至った有害事象、②重篤な有害事象、③CAPI の投与中止に至った有害事象、④CAPI の休薬に至った有害事象及び⑤CAPI の減量に至った有害事象の発現率は、それぞれ①1.2、0.8 及び 2.0%、②16.2、14.0 及び 22.4%、③9.2、16.3 及び 16.3%、④30.6、41.9 及び 57.1%、並びに⑤9.2、21.7 及び 46.9%であった。

6.1.2.5 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国際共同第Ⅰ相試験（10-01 試験）のパート A～D において、心電図測定時点の血漿中 CAPI 濃度が測定可能であった 180 例を対象に、血漿中 CAPI 濃度と $\Delta QTcF$ との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。

その結果、血漿中 CAPI 濃度と $\Delta QTcF$ との間に明確な関連は認められなかった。また、CAPI 400 mg を BID で経口投与した際の定常状態の C_{max} (1,223 ng/mL) における、 $\Delta QTcF$ の 90%CI の上限値は 4.97 ms と推定された。

以上より、申請者は、CAPI を申請用法・用量で投与した際に、CAPI が QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.1.2.6 PPK 解析

国際共同第Ⅰ相試験（10-01 試験）、国内第Ⅰ相試験（10-04 試験）、海外第Ⅰ相試験（10-07 試験）、国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（10-02 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（CAPItello-291 試験）で得られた CAPI

³⁸⁾ クレアチニンクリアランス (mL/min) が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度、15 以上 30 未満では重度の腎機能障害と分類された。

の PK データ（781 例、5,387 測定時点）³⁹⁾ に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）。なお、CAPI の PK は、ラグタイムのある 0 次及び 1 次吸収過程を伴う 3-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、①F₁、②A_{lag} 及び③I_{max} に対する共変量として、それぞれ①体重、②剤形及び食事、並びに③CAPI の用量及びパクリタキセルの併用を組み込んだ初期モデル⁴⁰⁾ を用いて、CAPI の CL/F に対する共変量として、体重、性別、年齢、人種、肝機能⁴¹⁾、腎機能³⁸⁾、喫煙、CYP3A 誘導剤及び CYP3A 阻害剤が検討された。その結果、CAPI の CL/F に対する有意な共変量として、体重及び年齢が選択された。申請者は、体重及び年齢が CAPI の曝露量（定常状態における C_{max} 及び AUC）に及ぼす影響は限定的⁴²⁾であったことから、CAPI の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低い旨を説明している。

6.1.2.7 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.1.2.7.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（CAPItello-291 試験）の結果に基づき、CAPI の曝露量⁴³⁾（C_{max}、AUC 及び C_{min}）と PFS 及び奏効率との関連について検討された。その結果、CAPI の曝露量と PFS 及び奏効率との間に明確な関連は認められなかった。

6.1.2.7.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第Ⅰ相試験（10-01 試験）のパート E 及び F 並びに国際共同第Ⅲ相試験（CAPItello-291 試験）の結果に基づき、CAPI 400 mg を BID で 4 on/3 off した際の曝露量⁴³⁾（C_{max}、AUC 及び C_{min}）と CAPI の投与中止に至った有害事象、CAPI の減量又は休薬に至った有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、すべての有害事象、Grade 2 以上の下痢及び発疹、Grade 3 以上の高血糖並びに 13.9 mmol/L 超の血糖値の増加との関連について検討された。その結果、CAPI の曝露量の増加に伴い、CAPI の減量又は休薬に至った有害事象の発現率が増加する傾向が認められた。一方、その他の事象の発現率と CAPI の曝露量との間に明確な関連は認められなかった。

6.1.2.8 CAPI の PK の国内外差

申請者は、以下の点等を考慮すると、CAPI の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

- CAPI 400 mg BID を連日経口投与した際の、投与 8 日目の CAPI の AUC 及び C_{max} は、表 24 のとおりであったこと

³⁹⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目（中央値（最小値，最大値））又は各カテゴリーの例数は以下のとおりであった。
体重：66（32，150）kg、性別（男性 93 例、女性 688 例）、年齢：57（26，87）歳、人種（白人 518 例、アジア人 167 人（うち日本人 100 例）、その他 96 例）、肝機能（正常 505 例、軽度 268 例、中等度 7 例）、腎機能（正常 424 例、軽度 267 例、中等度 85 例）、喫煙（喫煙歴なし 337 例、喫煙歴あり 206 例、不明 238 例）、CYP3A 誘導剤（併用あり 44 例（うち弱い CYP3A 誘導剤 44 例））、CYP3A 阻害剤（併用あり 93 例（うち弱い CYP3A 阻害剤 83 例、中程度の CYP3A 阻害剤 9 例、強い CYP3A 阻害剤 2 例））

⁴⁰⁾ 国際共同第Ⅰ相試験（10-01 試験）、国内第Ⅰ相試験（10-04 試験）、海外第Ⅰ相試験（10-07 試験）及び国際共同第Ⅰ／Ⅱ相試験（10-02 試験）で得られた CAPI の PK データ（441 例、3,963 測定時点）に基づき実施された PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）により構築された。

⁴¹⁾ NCI Organ Dysfunction Working Group 基準に基づき分類された。

⁴²⁾ 体重が中央値の患者に対する 5%タイル値の患者における定常状態の AUC_{12h} の比は 1.12、年齢が中央値の患者に対する 95%タイル値の患者における定常状態の AUC_{12h} の比は 1.08 であった。

⁴³⁾ PPK 解析（6.1.2.6 参照）により推定された。

- PPK 解析の結果、人種は CAPI の CL/F に対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.1.2.6 参照）

表 24 CAPI の $C_{\max}$ 及び AUC_{tau}

試験名	対象患者	n	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)
国内第 I 相試験（10-04 試験）	日本人患者	4	2,094 [1,206, 3,636]	9,666 [6,215, 15,032]
国際共同第 I 相試験（10-01 試験） パート A 及び B	外国人患者	9	1,223 [846.7, 1,767]	6,617 [4,930, 8,882]

幾何平均値 [90%CI]

6.2 FUL

FUL の一変申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」、「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。FUL と CAPI の併用に係る臨床薬理試験については、6.1.2 項に記載する。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、CAPI の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する CAPI の投与について

肝機能障害を有する患者を対象に、肝機能障害が CAPI の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する CAPI の投与について、以下のように説明している。

下記の点を考慮すると、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する CAPI の用量調節は不要と考える。

- 肝機能の程度別に CAPI の曝露量を PPK 解析（6.1.2.6 参照）により推定した結果、肝機能⁴¹⁾が正常な患者（505 例）に対する軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者（それぞれ 268 及び 7 例）における、投与量で補正した CAPI の① $C_{\max,ss}$ 及び② AUC_{ss} の幾何平均値の比 [95%CI] は、それぞれ①1.05 [1.01, 1.09] 及び 1.13 [0.93, 1.36] 並びに②1.05 [1.01, 1.10] 及び 1.17 [0.94, 1.47] であったこと
- 国際共同第Ⅲ相試験（CAPItello-291 試験）の結果、肝機能⁴¹⁾が正常の患者（217 例）及び軽度の肝機能障害を有する患者（137 例）における①死亡に至った有害事象、②重篤な有害事象、③CAPI の投与中止に至った有害事象、④CAPI の休薬に至った有害事象及び⑤CAPI の減量に至った有害事象の発現率は、それぞれ①1.4 及び 0.7%、②15.7 及び 16.8%、③16.1 及び 8.0%、④40.6 及び 36.5%、並びに⑤20.3 及び 18.2%であり、肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと

ただし、PPK 解析の対象患者には重度の肝機能障害を有する患者が含まれていないことを考慮すると、重度の肝機能障害を有する患者に対する CAPI の投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、CAPI は主に肝代謝により消失する薬剤であること（6.1.2.2.1 参照）、及び中等度以上の肝機能障害を有する患者における CAPI の安全性情報は限られていることを考慮すると、肝機能障害を有する患者に対して CAPI を投与する際には重症度にかかわらず注意が必要である。したがって、①CAPI は主に肝臓で代謝されることから、肝機能障害を有する患者に対して CAPI を投与した際には CAPI の曝露量が増加する可能性がある旨及び②肝機能障害を有する患者を対象とした臨床薬理試験は実施していない旨を、添付文書で注意喚起する必要があると判断した。また、肝機能障害を有する患者における CAPI の PK に関する情報は CAPI の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.2 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について

申請者は、CAPI と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

CAPI は CYP3A の基質であること（4.1.3.1 参照）、並びにイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）又はエンザルタミド（強い CYP3A 誘導剤）との併用投与は CAPI の曝露量に影響を及ぼしたこと（6.1.2.3.1 及び公表論文（Ann Oncol 2020; 31: 619-25）参照）から、PBPK モデル⁴⁴⁾ を用いて、CYP3A 阻害剤及び誘導剤が CAPI の PK に及ぼす影響を検討した。なお、CYP3A を介した CAPI の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルについては、PBPK モデルから得られた推定値と下記の値が概ね一致したことから、適切と考える。

- 国際共同第 I 相試験（10-01 試験）及び海外第 I 相試験（14-07 試験）で得られた CAPI の曝露量及び血漿中濃度推移
- 海外第 I 相試験（14-05 試験）で得られた空腹時、高脂肪・高カロリー食後及び低脂肪・低カロリー食後投与時の CAPI の曝露量及び血漿中濃度推移
- CAPI 単独投与時に対するイトラコナゾール及びエンザルタミドとの併用投与時における CAPI の曝露量の比の実測値（6.1.2.3.1 及び Ann Oncol 2020; 31: 619-25 参照）
- ミダゾラム（CYP3A 基質）単独投与時に対する CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与時におけるミダゾラムの曝露量の比の実測値（Clin Pharmacokinet 2015; 54: 1057-69 等）

上記の PBPK モデルを用いて、CAPI 単独投与時に対する CYP3A 阻害剤及び誘導剤併用投与時における CAPI の AUC の幾何平均値の比を推定した結果は、表 25 とおりであった。

⁴⁴⁾ PBPK モデル解析には、XXXXXXXXXX が使用された。CAPI のモデルには、the advanced dissolution, absorption and metabolism (ADAM) モデルを伴う full PBPK モデルが選択された。CAPI の代謝における CYP3A の寄与率は、*in vitro* 試験の結果（4.1.3.1 参照）から 54%と設定された。生理学的パラメータ並びに CYP3A 阻害剤及び誘導剤に関連するパラメータは XXXXXXXXXX の初期設定値が用いられた。

表 25 CYP3A 阻害剤及び誘導剤が CAPI の PK に及ぼす影響

併用薬	実測値又は予測値	AUC の幾何平均値の比*1
イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤)	実測値*2	1.95
エリスロマイシン (中程度の CYP3A 阻害剤)	予測値	1.41~1.42
ベラパミル (中程度の CYP3A 阻害剤)		1.40~1.41
シメチジン (弱い CYP3A 阻害剤)		1.05~1.06
エンザルタミド (強い CYP3A 誘導剤)	実測値*3	0.60
リファンピシン (強い CYP3A 誘導剤)	予測値	0.27~0.31
モダフィニル (中程度の CYP3A 誘導剤)		0.76~0.79

*1 : CAPI 単独投与時に対する CYP3A 阻害剤又は誘導剤併用投与時の比、*2 : 海外第 I 相試験 (14-04 試験) の成績 (6.1.2.3.1 参照)、*3 : Ann Oncol 2020; 31: 619-25 参照

また、①第 1~4 日目に CAPI 320 若しくは 400 mg を BID で単独投与、又は②第 1~4 日目に CAPI 320 若しくは 400 mg を BID とイトラコナゾール 200 mg を QD で併用投与した際の、第 4 日目の①CAPI 単独投与時及び②イトラコナゾール併用投与時における CAPI の曝露量の予測値は、表 26 のとおりであった。

表 26 イトラコナゾール (CYP3A 阻害剤) が CAPI の PK に及ぼす影響

用法・用量	CAPI 単独投与時		イトラコナゾール併用投与時	
	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng・h/mL)
400 mg	1,222	7,704	1,652	12,009
BID	[1,138, 1,312]	[7,060, 8,406]	[1,564, 1,744]	[11,246, 12,823]
320 mg	952.2	5,956	1,339	9,770
BID	[886.7, 1,022]	[5,460, 6,498]	[1,268, 1,414]	[9,149, 10,434]

幾何平均値 [90%CI]

以上の結果より、CAPI と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、下記のように考える。

- 強い CYP3A 阻害剤との併用により CAPI の曝露量が増加する可能性があることから、強い CYP3A 阻害剤との併用投与時には CAPI の 1 回用量を 320 mg に減量する必要がある。なお、CAPI の 1 回用量を 320 mg とした場合のイトラコナゾール(強い CYP3A 阻害剤)併用時の曝露量は、CAPI 400 mg 単独投与時の曝露量を上回ったものの、10-01 試験において DLT が認められていない用法・用量である CAPI 640 mg を 4 on/3 off した際の曝露量の範囲内であった。
- 弱い又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用が CAPI の曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、弱い又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用投与について添付文書で注意喚起する必要はない。
- 強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用により CAPI の曝露量が低下する可能性があることから、強い CYP3A 誘導剤との併用は可能な限り避ける旨、及び中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与には注意が必要である旨を添付文書で注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

弱い CYP3A 阻害剤及び強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与については、上記の申請者の説明を了承した。

強い CYP3A 阻害剤との併用投与については、CAPI を申請用法・用量で投与した際に得られた曝露量の 1.5 倍以上の曝露量が得られる用法・用量で CAPI を反復投与した際の安全性情報が限られており、強い CYP3A 阻害剤併用時に CAPI の 1 回用量を減量しなかった場合の CAPI の曝露量の増加による安全性上のリスクを考慮すると、強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、CAPI の 1 回用量を 320 mg に減

量する必要がある旨の説明については一定の理解は可能である。また、320 mg に減量した場合の曝露量は、CAPI 640 mg を 4 on/3 off した際の曝露量の範囲内であり、10-01 試験で CAPI 640 mg を 4 on/3 off の用法・用量が検討されたコホートにおいて、DLT は発現しなかったものの、忍容可能な用法・用量と判断されていないこと（7.1.2.1 参照）等を考慮すると、CAPI と強い CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避ける必要があると考える。以上より、添付文書において以下の注意喚起を行うことが適切と考える。

- 用法・用量に関連する注意：
強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、CAPI の 1 回用量を 320 mg に減量すること
- 併用注意：
強い CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には、CAPI を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること

加えて、中程度の CYP3A 阻害剤との併用投与については、併用時における CAPI の曝露量の変化の程度を考慮すると、中程度の CYP3A 阻害剤との併用が CAPI の曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は否定できないと考える。したがって、中程度の CYP3A 阻害剤との併用投与には注意が必要である旨を添付文書で注意喚起する必要があると考える。

なお、CYP3A を介した CAPI の薬物動態学的相互作用に関する情報は、PBPK モデルの推定結果に基づく CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与に関する注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.3 CYP3A、MATE1、MATE2-K 及び OCT2 基質との薬物動態学的相互作用について

申請者は、CYP3A、MATE1、MATE2-K、及び OCT2 を介した CAPI の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

in vitro において、CAPI は CYP3A 並びに MATE1、MATE2-K、及び OCT2 を阻害したこと（4.1.5.1 及び 4.1.5.3 参照）から、CAPI が①ミダゾラム（CYP3A 基質）及び②メトホルミン（MATE1、MATE2-K、及び OCT2 基質）の PK に及ぼす影響を検討した。

① ミダゾラム（CYP3A 基質）：

CAPI とミダゾラム（CYP3A 基質）との併用により、ミダゾラムの曝露量の増加が認められたものの（6.1.2.3.2 参照）、国際共同第Ⅲ相試験（CAPItello-291 試験）並びに国際共同第Ⅰ相試験（10-01 試験）のパート E 及び F における CYP3A 基質の併用投与の有無による安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったことから、CYP3A 基質との併用投与について添付文書で注意喚起する必要はない。

② メトホルミン（MATE1、MATE2-K、及び OCT2 基質）：

PBPK モデル⁴⁵⁾を用いて、癌患者に CAPI 400 mg BID を 4 on/3 off するとともに、メトホルミン塩酸塩として 500 mg を第 7 及び 11 日目に単回投与した際の、メトホルミンの曝露量を推定した。その結果、メトホルミン単独投与時に対する CAPI 併用投与時におけるメトホルミンの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、表 27 の（i）のとおりであった。また、MATE1 及び OCT2 に対する CAPI の K_i 値を保守的

⁴⁵⁾ PBPK モデル解析には、XXXXXXXXXX が使用された。CAPI のモデルは CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用の検討に用いたモデル（6.R.2 参照）と同一であり、生理学的パラメータ及びメトホルミンに関するパラメータは XXXXXXXXXX の初期設定値が用いられた。

に設定した感度解析の結果は、表 27 の (ii) のとおりであった。以上の検討結果を踏まえ、CAPI との併用により MATE1、MATE2-K、及び OCT2 基質の曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、MATE1、MATE2-K、及び OCT2 基質との併用投与について添付文書で注意喚起する必要はない。

表 27 MATE1、MATE2-K、及び OCT2 に対する CAPI の K_i 値を変化させた際の
メトホルミンの PK に及ぼす CAPI の影響の変化

幾何平均値の比*1	(i) in vitro 試験の結果 (4.1.5.3 参照) に基づく K_i 値*2 を設定した場合	(ii)	
		MATE1 に対する CAPI の K_i 値 *3 を保守的に設定した場合	OCT2 に対する CAPI の K_i 値 *4 を保守的に設定した場合
7 日目の AUC	1.02	1.1 未満	1.1 未満
7 日目の C_{max}	1.01	1.1 未満	1.1 未満
11 日目の AUC	1.40	2.77	1.73
11 日目の C_{max}	1.30	1.81	1.53

*1：メトホルミン単独投与時に対する CAPI 併用投与時の比、*2：MATE1、MATE2-K 及び OCT2 でそれぞれ 1.79、14.0 及び 1.34 $\mu\text{mol/L}$ 、*3：0.0597 $\mu\text{mol/L}$ 、*4：0.0447 $\mu\text{mol/L}$

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①について、CAPI と CYP3A 基質との併用投与時における CYP3A 基質の曝露量の変化の程度を考慮すると、CYP3A 基質との併用投与時には患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分に注意する必要があることから、当該内容を注意喚起する必要があると考える。

上記②について、CAPI と MATE1、MATE2-K、及び OCT2 基質との併用により MATE1、MATE2-K 及び OCT2 基質の曝露量が増加する可能性があることから、MATE1、MATE2-K、及び OCT2 基質との併用投与には注意が必要である旨を添付文書で注意喚起する必要があると考える。ただし、CAPI が MATE1、MATE2-K 及び OCT2 基質の PK に及ぼす影響を定量的に検討することを目的とした臨床試験は実施されていないことに加え、上記の PBPK モデルによる感度解析の結果 (表 27 (ii) 参照) 等を考慮すると、臨床使用時において CAPI と MATE1、MATE2-K 及び OCT2 基質を併用した際に、当該基質の曝露量の変動の程度は現時点で明らかではないと考える。したがって、CAPI が MATE1、MATE2-K 及び OCT2 基質の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験の実施等についても検討した上で、MATE1、MATE2-K 及び OCT2 を介した CAPI の薬物動態学的相互作用に関する新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する等、適切に対応する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

CAPI の有効性及び安全性に関する評価資料として、表 28 に示す試験が提出された。また、FUL の有効性及び安全性に関する評価資料として CAPItello-291 試験のみが提出された。

表 28 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	10-04	I	進行固形癌患者	41	CAPI 80、240、320 若しくは 400 mg を BID で連日経口投与、CAPI 360 若しくは 480 mg を BID で 4 on/3 off、又は CAPI 640 mg を BID で 2 on/5 off	安全性 忍容性 PK
	国際 共同	10-01	I	パート A 及び B : 進行固形癌患者 パート C : PIK3CA 遺伝子変異を有する 進行固形癌患者 パート D : AKT1 遺伝子変異を有する進 行固形癌患者等 パート E : AKT1 遺伝子変異を有する ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不 能又は再発乳癌患者 パート F : PTEN 遺伝子変異を有する ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不 能又は再発乳癌患者	パート A 62 パート B 28 パート C 59 パート D 59 パート E 44 パート F 32	パート A 及び B : CAPI 80 mg を単回投与後 3～7 日 空けて、CAPI 80、160、240、320、 400、480 若しくは 600 mg を BID で連日経口投与、CAPI 480 若し くは 640 mg を BID で 4 on/3 off、 又は CAPI 640 若しくは 800 mg を BID で 2 on/5 off パート C 及び D : CAPI 480 mg を BID で 4 on/3 off パート E 及び F : FUL*1 との併用において、CAPI 400 mg を BID で 4 on/3 off	安全性 有効性
		CAPItello- 291	III	アロマターゼ阻害剤による治 療歴のある ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再 発乳癌患者	708 ①355 ②353	FUL*1 との併用において、① CAPI 400 mg 又は②プラセボを BID で 4 on/3 off	有効性 安全性
参考	国際 共同	10-02	I / II	パート A : 手術不能又は再発乳癌患者 パート B : HR 陽性かつ HER2 陰性の手 術不能又は再発乳癌患者	パート A 38 パート B 110	パート A : パクリタキセルとの併用におい て、CAPI 360、400 若しくは 480 mg を BID で 4 on/3 off、又は CAPI 560 若しくは 640 mg を BID で 2 on/5 off*2 パート B : パクリタキセルとの併用におい て、CAPI 400 mg 又はプラセボを BID で 4 on/3 off*2	安全性 忍容性 PK
	海外	14-03	I	進行固形癌患者	21	ミダゾラムとの併用において、 CAPI 400 mg を BID で 4 on/3 off	PK
		14-04	I	健康成人	11	第 1 及び 6 日目に CAPI 80 mg、 第 3～7 日目にイトラコナゾール を経口投与	PK
		14-05	I	健康成人	48	CAPI を単独又はラベプラゾール との併用において、400 mg を 単回経口投与	PK
		14-07	I	健康成人	6	①CAPI 400 mg を単回経口投与 後 ¹⁴ C 標識した CAPI 100 µg を静 脈内投与、又は② ¹⁴ C 標識した CAPI (液剤) 400 mg を単回経口 投与	PK
		10-07	I	進行固形癌患者	30	CAPI 480 mg を BID で 4 on/3 off	PK 安全性 忍容性

*1 : 28 日間を 1 サイクルとして、FUL 500 mg を第 1 サイクルでは第 1 及び 15 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に筋肉内投与、*2 : 28 日間を 1 サイクルとして、パクリタキセル 90 mg/m² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与し、パクリタキセルの投与が行われた週にのみ CAPI が投与された

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD5.3.3.2.3 : 10-04 試験<2011 年 6 月～2014 年 7 月>)

進行固形癌患者を対象に、CAPI の安全性、忍容性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、CAPI 80、240、320 若しくは 400 mg を BID で連日経口投与、CAPI 360 若しくは 480 mg を BID で 4 on/3 off、又は CAPI 640 mg を BID で 2 on/5 off することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 41 例全例に CAPI が投与され、安全性の解析対象とされた。

CAPI 投与開始 21 日目までが DLT 評価期間とされた。CAPI の BID 連日経口投与の忍容性が評価された結果、240 mg コホートの 1/7 例 (Grade 3 の低酸素症)、320 mg コホートの 2/6 例 (Grade 3 の下痢 2 例) 及び 400 mg コホートの 2/5 例 (Grade 3 の下痢及び Grade 3 の口腔粘膜炎/斑状丘疹状皮疹各 1 例) において DLT が認められた。治験実施計画書の規定に基づくと、CAPI 320 mg 以上の連日投与について、忍容性は認められないものの、320 mg コホートにおいて DLT が認められた患者のうち、1 例の血漿中 CAPI 濃度が高値であったことから、安全性審査委員会において CAPI 320 mg の BID で連日経口投与の忍容性に問題は無いと判断された。また、CAPI の 4 on/3 off、又は 2 on/5 off の用法のコホートでは、DLT が認められず、いずれも忍容可能と判断された。

CAPI 投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、認められなかった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第 I 相試験 (CTD5.3.3.2.1 : 10-01 試験<2010 年 12 月～2019 年 ■ 月>)

進行固形癌患者等⁴⁶⁾を対象に、CAPI の安全性、忍容性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された (パート A 及び B : 2 カ国、3 施設 ; パート C : 7 カ国、18 施設 ; パート D : 本邦を含む 8 カ国、18 施設 ; パート E : 本邦を含む 6 カ国、16 施設 ; パート F : 6 カ国、8 施設)。

⁴⁶⁾ パート A、B、C、D、E 及び F から構成され、それぞれ以下の患者が組み入れられた。

パート A : 進行固形癌患者

パート B : 進行固形癌患者

パート C : *PIK3CA* 遺伝子変異を有する進行固形癌患者

パート D : *AKT1* 遺伝子変異又は *PI3K/AKT* シグナル伝達経路の調節異常に繋がるその他の分子的異常を有する進行固形癌患者

パート E : *AKT1* 遺伝子変異を有する ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者

パート F : *PTEN* 遺伝子変異を有する ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者

用法・用量は、以下のとおりとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

- パート A 及び B : CAPI 80 mg を単回投与後 3～7 日空けて、CAPI 80、160、240、320、400、480 若しくは 600 mg を BID で連日経口投与、CAPI 480 若しくは 640 mg を BID で 4 on/3 off、又は CAPI 640 若しくは 800 mg を BID で 2 on/5 off
- パート C 及び D : CAPI 480 mg を BID で 4 on/3 off
- パート E 及び F : FUL³⁵⁾ との併用において CAPI 400 mg を BID で 4 on/3 off

本試験に登録され、各パートに割り付けられた 284 例（パート A : 62 例、パート B : 28 例、パート C : 59 例、パート D : 59 例、パート E : 44 例、パート F : 32 例）のうち、CAPI が投与されなかったパート F の 1 例を除く 283 例が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者はパート D : 3 例、パート E : 9 例）。

パート A 及び B において、CAPI の投与開始日から第 21 日目までが DLT 評価期間とされ、忍容性が評価された。その結果、400 mg（連日投与）コホートで 1/11 例（Grade 3 の発疹 1 例）、480 mg（連日投与）コホートで 4/6 例（Grade 3 の下痢 1 例、Grade 3 の発疹 3 例）、600 mg（連日投与）コホートで 2/2 例（Grade 4 の発疹及び Grade 3 の発疹各 1 例）、640 mg（2 on/5 off）コホートで 1/8 例（Grade 4 の高血糖 1 例）、800 mg（2 on/5 off）コホートで 3/14 例（Grade 4 の高血糖 2 例、Grade 3 の高血糖 1 例）において DLT が認められ、4 on/3 off のコホートでは DLT は認められなかった。また、CAPI 400 mg の BID の連日経口投与、CAPI 640 mg の BID の 4 on/3 off、及び CAPI 800 mg の BID の 2 on/5 off により、投与中止に至った有害事象が多く認められたこと等を踏まえ、CAPI の MTD は、連日経口投与では 320 mg BID、4 on/3 off では 480 mg BID、及び 2 on/5 off では 640 mg BID と決定された。さらに、CAPI の PK、標的タンパクに対する阻害活性等を踏まえ、CAPI 単独投与時の推奨用量は 480 mg BID で 4 on/3 off に決定された。

治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は以下のとおりであり、CAPI との因果関係のある死亡、及び日本人患者における死亡は認められなかった。

- パート A 及び B : 320 mg（連日投与）コホートで 1/12 例、480 mg（4 on/3 off）コホートで 1/11 例、640 mg（2 on/5 off）コホートで 1/8 例、800 mg（2 on/5 off）コホートで 2/14 例に認められ、いずれも死因は疾患進行であった。
- パート C : 9 例（疾患進行による死亡 5 例を除く患者の死因は、蜂巣炎、肺塞栓症、急性冠動脈症候群及び吐血各 1 例）
- パート D : 7 例（疾患進行による死亡 5 例を除く患者の死因は、敗血症及び心肺不全各 1 例）
- パート E : 2 例（いずれも死因は疾患進行）
- パート F : 4 例（疾患進行による死亡 3 例を除く 1 例の死因は不明）

7.1.2.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.1：CAPItello-291 試験＜2020年4月～実施中〔データカットオフ日：2022年8月15日〕＞）

ER 陽性かつ HER2 陰性であり、アロマターゼ阻害剤を含む内分泌療法後に増悪した⁴⁷⁾ 手術不能又は再発乳癌患者⁴⁸⁾（目標症例数：700 例⁴⁹⁾）を対象に、CAPI/FUL 投与とプラセボ/FUL 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む 19 の国又は地域、181 施設で実施された。

用法・用量は、FUL³⁵⁾ との併用において、CAPI 400 mg 又はプラセボを BID で 4 on/3 off とされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、閉経前の患者には試験治療の開始前又は第 1 サイクルの 1 日目から本試験の期間中にわたって LH-RH アゴニストを投与することとされた。

本試験に登録され無作為化された 708 例（CAPI 群 355 例、プラセボ群 353 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は 78 例（CAPI 群 37 例、プラセボ群 41 例））。また、ITT 集団のうち、無作為化後に治験薬が投与されなかった 3 例を除く 705 例（CAPI 群：355 例、プラセボ群：350 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は 78 例（CAPI 群 37 例、プラセボ群 41 例））。

本試験の主要評価項目として、試験開始時点では ITT 集団における RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による PFS が設定された。その後、FAKTION 試験⁵⁰⁾ で *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異陽性の患者においてより高い有効性が示唆されたこと（Lancet Oncol 2022; 23: 851-64）を踏まえ、ITT 集団における PFS に加え、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異陽性⁵¹⁾ の患者（変異陽性集団）における PFS が主要評価項目に追加された（治験実施計画書第 ■ 版（20■年 ■ 月 ■ 日付け））。また、試験開始時点では、ITT 集団において約 321 件及び約 542 件のイベントが観察された時点で、それぞれ PFS の中間解析及び最終解析を実施することが計画されていたものの、ER 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした第Ⅲ相試験の結果（J Clin Oncol 2022; 40: 3246-56）等から、本試験の対象患者における PFS は当初の想定よりも短くなることが想定されたことを踏まえ、PFS の中間解析は実施しないこととされた（治験実施計画書第 ■ 版（20■年 ■ 月 ■ 日付け））。さらに、複数の主要解

⁴⁷⁾ ①アロマターゼ阻害剤を含む周期療法中又は当該治療終了後 12 カ月以内に再発又は増悪した患者、又は②手術不能又は再発乳癌に対するアロマターゼ阻害剤を含む内分泌療法後に増悪した患者が対象とされた。

⁴⁸⁾ 性別、閉経状況にかかわらず対象とされた。ただし、CDK4/6 阻害剤による治療歴のある患者が 51%以上となるように組み入れられることとされた。

⁴⁹⁾ 主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による①ITT 集団及び②変異陽性集団における PFS、並びに副次評価項目とされた全体集団における OS について一定の検出力を確保することを目的に設定された。CAPI 群及びプラセボ群への割付比を 1：1、ハザード比を PFS：0.64、OS：0.74、有意水準（両側）を PFS：①0.035 及び②0.021（①に対する②のイベント数の比を 0.4 と仮定し、Spiessens 及び Debois の手法を用いて算出）及び OS：①及び②いずれも 0.05、全体集団に対する変異陽性集団の割合を 40%、遺伝子変異検査判定不能率 20%と仮定し、イベント数を PFS：①542 件及び②174 件、OS：①492 件及び②158 件、全体集団の目標症例数を 700 例とした場合、検出力は下表のとおり。

評価項目	①ITT 集団	②変異陽性集団
PFS	99%超	73.9%*1、83.7%*2
OS	80%*1、90%*2	21%*1、36%*2

*1：①の PFS において有意差が認められなかった場合、*2：①の PFS において有意差が認められた場合

⁵⁰⁾ CAPItello-291 試験と同様の患者を対象に、CAPI/FUL 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅱ相試験

⁵¹⁾ Foundation Medicine 社の「FoundationOne CDx assay」（中華人民共和国以外で登録された患者）又は Burning Rock 社の「OncoScreen Plus™ clinical trial assay」（中華人民共和国で登録された患者）により *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異を有すると判定された患者。なお、検査には無作為化前に採取された腫瘍組織検体が使用された。

析対象集団を設定することに伴う多重性の調整については、ITT 集団及び変異陽性集団における有意水準（両側）をそれぞれ 0.035 及び 0.015 と割り当てることにより、試験全体の第一種の過誤確率が両側 0.05 に制御された。なお、ITT 集団における PFS の解析において、①統計学的に有意な結果が得られた場合、又は②統計学的に有意な結果が得られなかった場合には、それぞれ①検定手順に従って、又は②Spiessens 及び Debois の手法を用いて、変異陽性集団における PFS に ITT 集団における PFS から有意水準の一部を再利用して、変異陽性集団における PFS について解析されることとされた。

有効性について、主要評価項目の一つとされた ITT 集団における治験責任医師判定による PFS の主要解析（2022 年 8 月 15 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 29 及び図 1 のとおりであり、プラセボ群に対する CAPI 群の優越性が検証された。

表 29 PFS の主要解析結果（治験責任医師判定、ITT 集団、2022 年 8 月 15 日データカットオフ）

	CAPI 群	プラセボ群
例数	355	353
イベント数 (%)	258 (72.7)	293 (83.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	7.2 [5.5, 7.4]	3.6 [2.8, 3.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.60 [0.51, 0.71] *2	
p 値 (両側) *3	<0.001	

*1：肝転移（あり、なし）、CDK4/6 阻害剤による前治療歴（あり、なし）、地域（地域 1（米国、カナダ、西欧、オーストラリア及びイスラエル）、地域 2（ラテンアメリカ、東欧及びロシア）、地域 3（アジア））を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：有意水準に対応した 96.5%CI は [0.50, 0.72]、*3：層別 log-rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.035

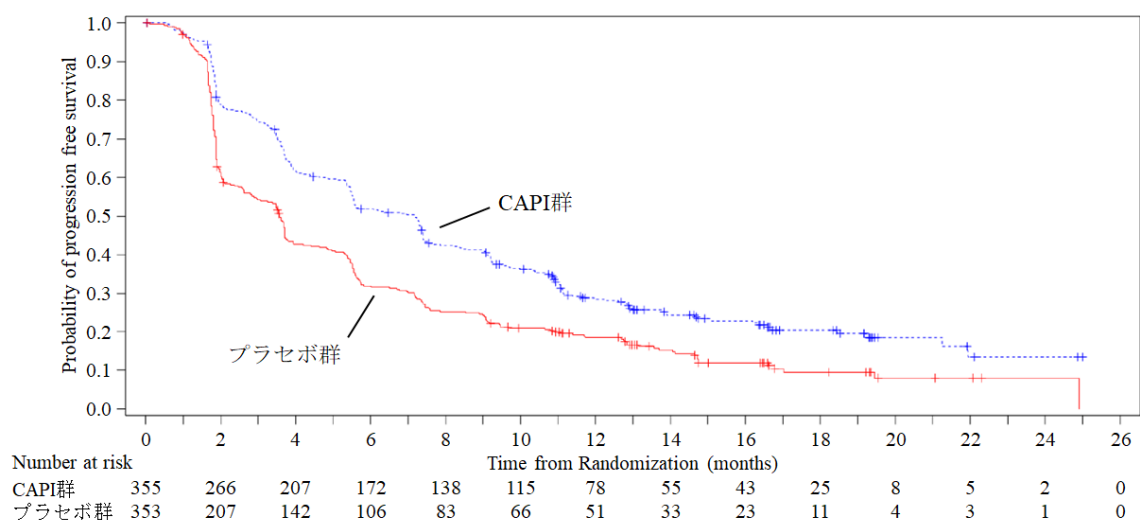


図 1 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線（治験責任医師判定、ITT 集団、2022 年 8 月 15 日データカットオフ）

また、もう一つの主要評価項目とされた変異陽性集団（289 例（CAPI 群 155 例、プラセボ群 134 例、うち、日本人 38 例（CAPI 群 19 例、プラセボ群 19 例））における治験責任医師判定による PFS の主要解析（2022 年 8 月 15 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 30 及び図 2 のとおりであり、プラセボ群に対する CAPI 群の優越性が検証された。

表 30 PFS の主要解析結果（治験責任医師判定、変異陽性集団、2022 年 8 月 15 日データカットオフ）

	CAPI 群	プラセボ群
例数	155	134
イベント数 (%)	121 (78.1)	115 (85.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	7.3 [5.5, 9.0]	3.1 [2.0, 3.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.50 [0.38, 0.65]	
p 値 (両側) *2	<0.001	

*1：肝転移（あり、なし）、CDK4/6 阻害剤による前治療歴（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.05

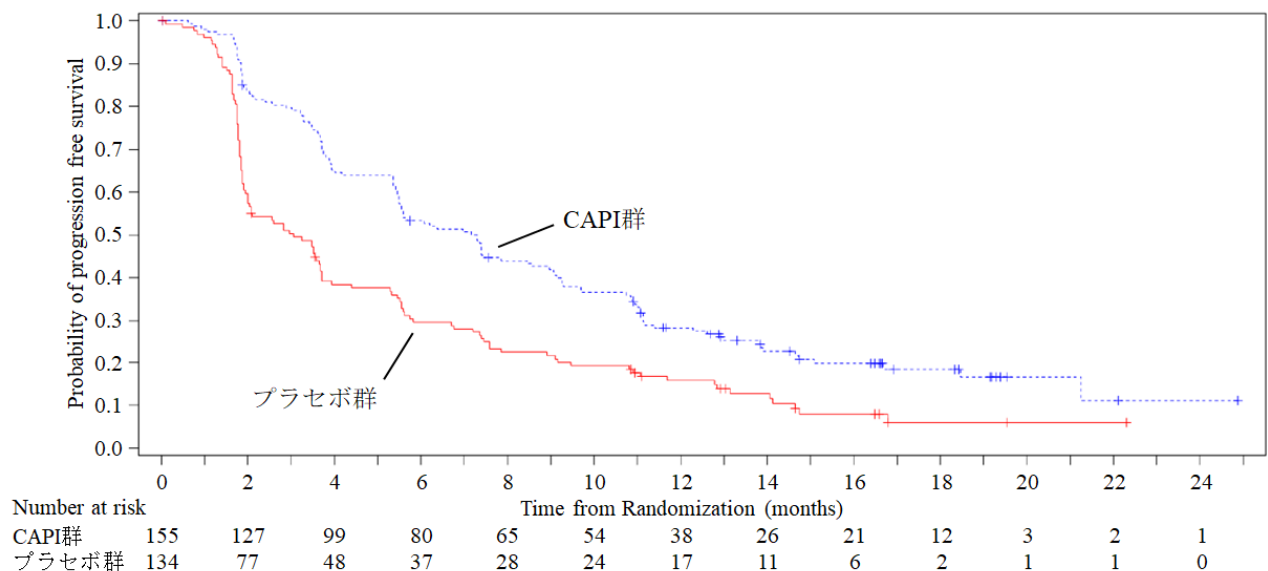


図 2 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
（治験責任医師判定、変異陽性集団、2022 年 8 月 15 日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、CAPI 群 11 例、プラセボ群 16 例に認められた（うち、日本人患者における死亡は、プラセボ群 1 例）。疾患進行による死亡例（CAPI 群 7 例、プラセボ群 15 例）を除く患者の死因は、CAPI 群で誤嚥性肺炎、敗血症、急性心筋梗塞及び脳出血各 1 例、プラセボ群で COVID-19 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された（日本人患者における死因は疾患進行であった）。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験 4 試験（14-03 試験、14-04 試験、14-05 試験及び 14-07 試験）が提出され（表 28 参照）、当該試験において治験薬投与期間中又は投与終了後一定期間⁵²⁾ 以内の死亡は認められなかった。

7.2.2 国際共同試験

7.2.2.1 国際共同第 I / II 相試験（CTD5.3.3.2.2：10-02 試験＜2012 年 10 月～2017 年 12 月＞）

治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、パート A の CAPI 360 mg（4 on/3 off）コホートで 1/5 例、CAPI 400 mg（4 on/3 off）コホートで 1/7 例、パート B の CAPI 群で 4/54 例、プラセボ群で

⁵²⁾ 14-03 試験：30 日、14-04 試験：15～22 日、14-05 試験：10～17 日、14-07 試験：パート 1 は 5 日、パート 2 は 15～19 日

3/55 例に認められた（日本人患者における死亡は認められなかった）。疾患進行による死亡を除く患者の死因は、パート B の CAPI 群で肺炎 2 例、肺塞栓症 1 例、プラセボ群で肺炎 1 例であり、このうち CAPI 群の肺炎 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.3 海外臨床試験

7.2.3.1 海外第 I 相試験（CTD5.3.1.2.1：10-07 試験＜2013 年 12 月～2015 年 7 月＞）

CAPI 投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、CAPI/FUL 投与の有効性及び安全性については、CAPItello-291 試験の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、CAPItello-291 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、CAPItello-291 試験の対象患者である、アロマターゼ阻害剤を含む内分泌療法後に増悪した ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者のうち、PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有する患者に対する CAPI/FUL 投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、CAPItello-291 試験における対照群について、以下のように説明している。

CAPItello-291 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（V.1.2019）等において、CAPItello-291 試験の対象患者である、アロマターゼ阻害剤を含む内分泌療法後に増悪した ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発の閉経後乳癌患者に対する治療選択肢として、FUL（閉経前乳癌患者には、LH-RH アゴニストとの併用投与）が推奨されていたことから、対照群としてプラセボ/FUL 投与（閉経前乳癌患者には、LH-RH アゴニストとの併用）を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、手術不能又は再発乳癌患者において PFS を延長することは、腫瘍増悪までの期間を延長させることにより疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えられること等から、CAPItello-291 試験の主要評価項目として PFS を設定した旨を説明している。

機構は、CAPI 群で発現率の高く、特徴的な有害事象（高血糖、下痢、皮膚障害等）が認められていることを踏まえ（7.R.3.1 参照）、CAPItello-291 試験の治験責任医師が投与群の割付けを推測できた可能性、

及び主要評価項目（治験責任医師判定による PFS）の結果解釈に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点を考慮すると、患者の有害事象の発現状況のみから CAPItello-291 試験における投与群の割付けを推測することは困難と考えることから、CAPI の有害事象の発現状況は治験責任医師判定による PFS の結果解釈に影響を及ぼさないと考える。

- CAPItello-291 試験開始前に得られていた CAPI の安全性プロファイルから、CAPI/FUL 投与により発現することが予測されていた有害事象は、高血糖、下痢、発疹、口内炎、薬剤過敏症、皮膚乾燥、掻痒、食欲低下、悪心、嘔吐、疲労であったものの、高血糖以外の事象については、FUL の単独投与によっても起こり得る事象と考えること（Lancet 2016; 388: 2997-3005、Lancet 2016; 17: 425-39 等）
- 乳癌患者において、治療前に糖尿病を合併している乳癌患者の割合（8～31%、J Clin Oncol 2011; 29: 40-6）と CAPItello-291 試験開始前に得られていた CAPI 投与による全 Grade 及び Grade3 以上の高血糖の発現率（それぞれ 14.9%及び 5.4%）を考慮すると、軽度の高血糖の発現が CAPI 投与のみに原因があると判断することは困難と考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

手術不能又は再発乳癌患者に対する治療は延命を期待して実施されるものであることから、CAPItello-291 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者における PFS の延長について臨床的意義がある旨の申請者の説明は一定の理解は可能であることから、CAPItello-291 試験における OS の結果を確認した上で、主要評価項目とされた PFS の結果に基づいて CAPI/FUL 投与の有効性評価を行うことは可能と判断した。

また、治験責任医師判定による PFS を主要評価項目に設定したことについて、一定の理解は可能であるものの、「7.R.3 安全性について」の CAPItello-291 試験における CAPI 群とプラセボ群での高血糖、下痢及び皮膚障害の発現頻度及び重症度の差異等を踏まえると、一部の患者において CAPI 群に割付けられたことが推測可能な状況であったと考える。したがって、CAPItello-291 試験の治験責任医師判定による PFS の結果に加え、BICR 判定による PFS の結果についても確認した上で、CAPI/FUL 投与の有効性を評価する必要があると判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

CAPItello-291 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS（ITT 集団及び変異陽性集団）の主要解析（2022 年 8 月 15 日データカットオフ）について、いずれの集団でもプラセボ群に対する CAPI 群の優越性が示された（7.1.2.2 参照）。また、主要解析対象とされた変異陽性集団の PFS について統計学的な有意差が認められた場合には、ITT 集団においてそれぞれ約 394 及び 492 件の OS イベントが観察された時点で、OS の中間解析及び最終解析（①変異陽性集団、②ITT 集団の順で、階層的に検定）を実施することとされ、PFS の主要解析時に OS の解析は計画されていなかった（図 3）。しかしながら、海外規制当局からの助言を踏まえ、PFS の主要解析時に、OS に対する悪影響の有無を確認することを目的とした OS の解析（有意水準（両側）は ITT 集団及び変異陽性集団においてそれぞれ 0.0001）を実施することとされた（統計解析計画書第 ■ 版（20■ 年 ■ 月 ■ 日付け））。

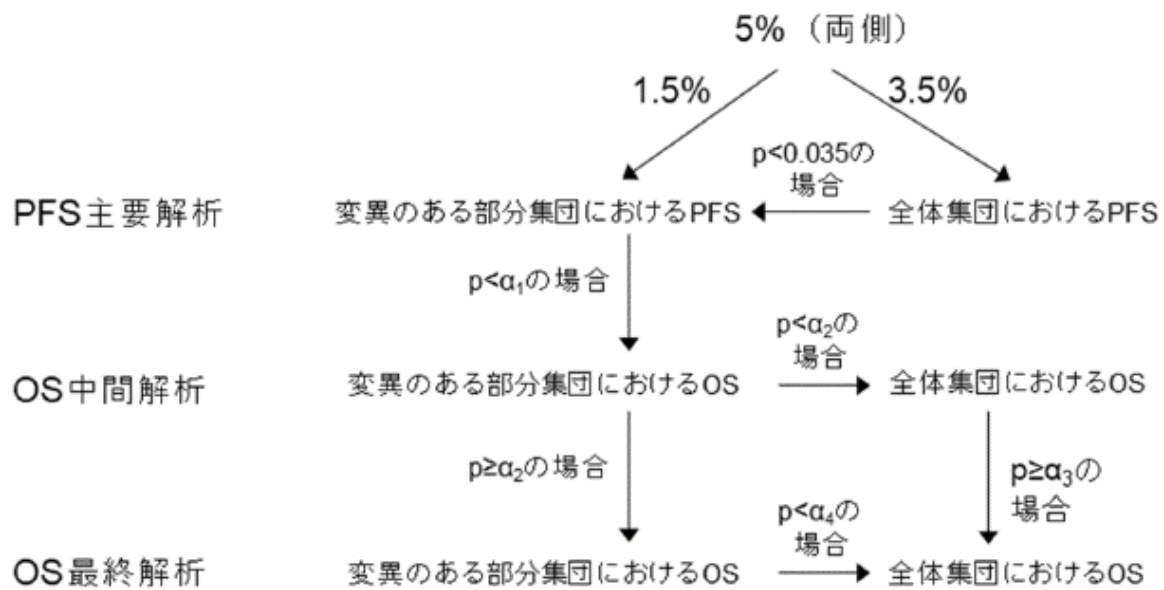


図 3 OS 及び PFS に関する検定手順及び有意水準 (両側) の割当て

PFS の主要解析時点における ITT 集団及び変異陽性集団における OS (2022 年 8 月 15 日データカットオフ) の結果は、表 31、表 32、図 4 及び図 5 のとおりであった。

表 31 OS の結果 (ITT 集団、2022 年 8 月 15 日データカットオフ)

	CAPI 群	プラセボ群
例数	355	353
イベント数 (%)	87 (24.5)	108 (30.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [21.7, —]
18 カ月 OS 率 [95%CI] (%)	73.9 [68.3, 78.7]	65.0 [58.7, 70.6]
ハザード比 [95%CI] *	0.74 [0.56, 0.98]	

—: 推定不能、*: 肝転移 (あり、なし)、CDK4/6 阻害剤による前治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

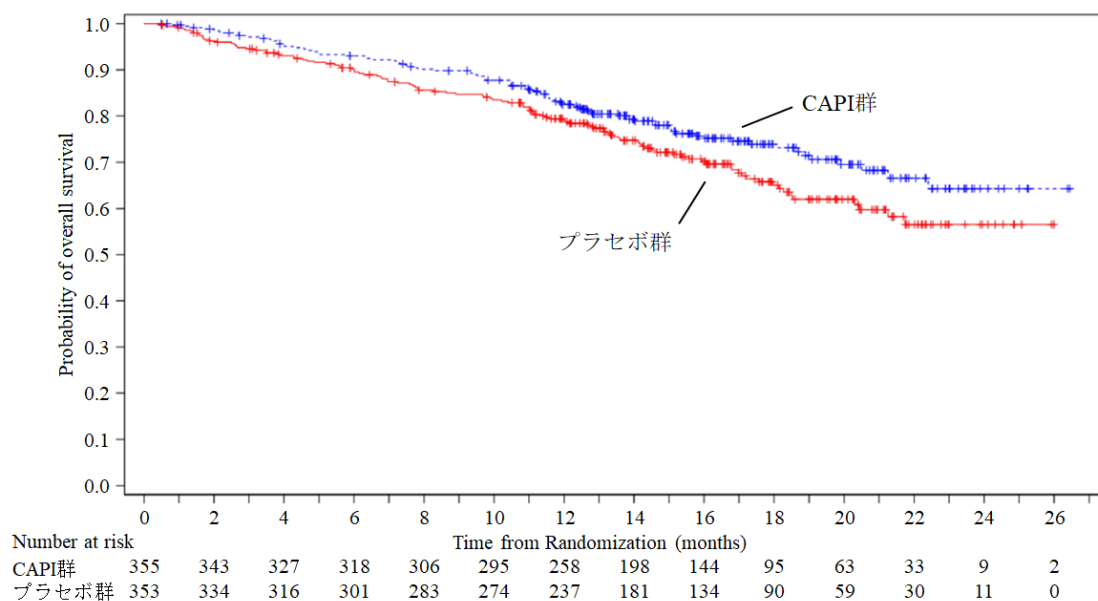


図 4 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2022 年 8 月 15 日データカットオフ)

表 32 OS の結果（変異陽性集団、2022 年 8 月 15 日データカットオフ）

	CAPI 群	プラセボ群
例数	155	134
イベント数 (%)	41 (26.5)	46 (34.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [20.3, —]
18 カ月 OS 率 [95%CI] (%)	73.2 [64.8, 80.0]	62.9 [53.1, 71.2]
ハザード比 [95%CI] *	0.69 [0.45, 1.05]	

—: 推定不能、*: CDK4/6 阻害剤による前治療歴（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

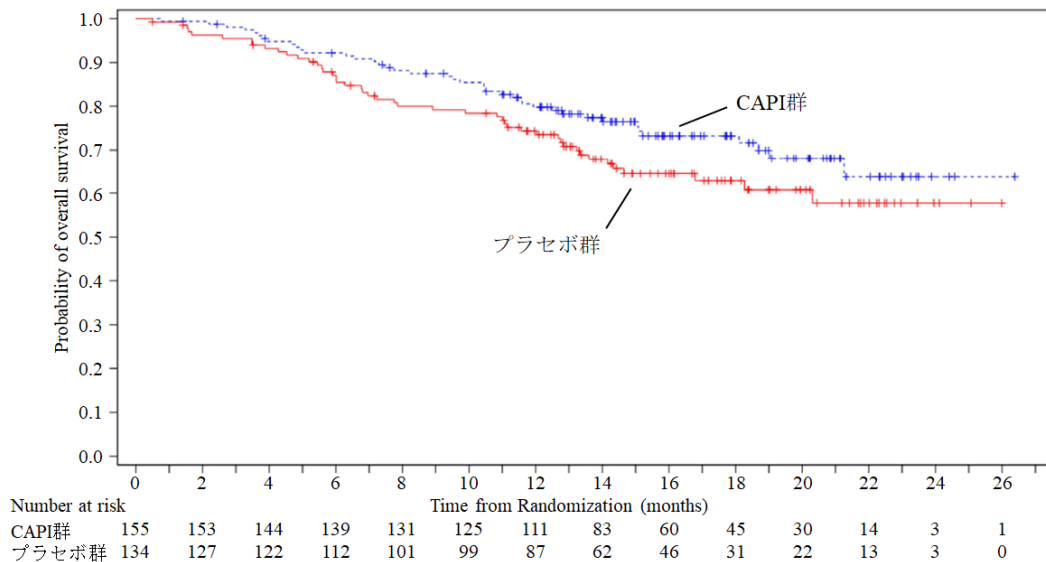


図 5 OS の Kaplan-Meier 曲線（変異陽性集団、2022 年 8 月 15 日データカットオフ）

「7.R.2.2 有効性の評価項目について」での検討を踏まえ、BICR 判定による PFS の結果（表 33 及び図 6）について確認した結果、ITT 集団及び変異陽性集団について、治験責任医師判定の結果（表 29、表 30、図 1 及び図 2）との明確な差異は認められなかった。

表 33 BICR 判定による PFS の結果（2022 年 8 月 15 日データカットオフ）

遺伝子変異	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
ITT 集団	CAPI 群	355	215 (60.6)	7.3 [5.5, 7.7]	0.61 [0.50, 0.73]
	プラセボ群	353	238 (67.4)	3.7 [2.6, 3.8]	
変異陽性集団	CAPI 群	155	98 (63.2)	7.3 [5.5, 9.4]	0.51 [0.38, 0.68]
	プラセボ群	134	88 (65.7)	3.3 [2.0, 4.6]	

*: 肝転移（あり、なし）、CDK4/6 阻害剤による前治療歴（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

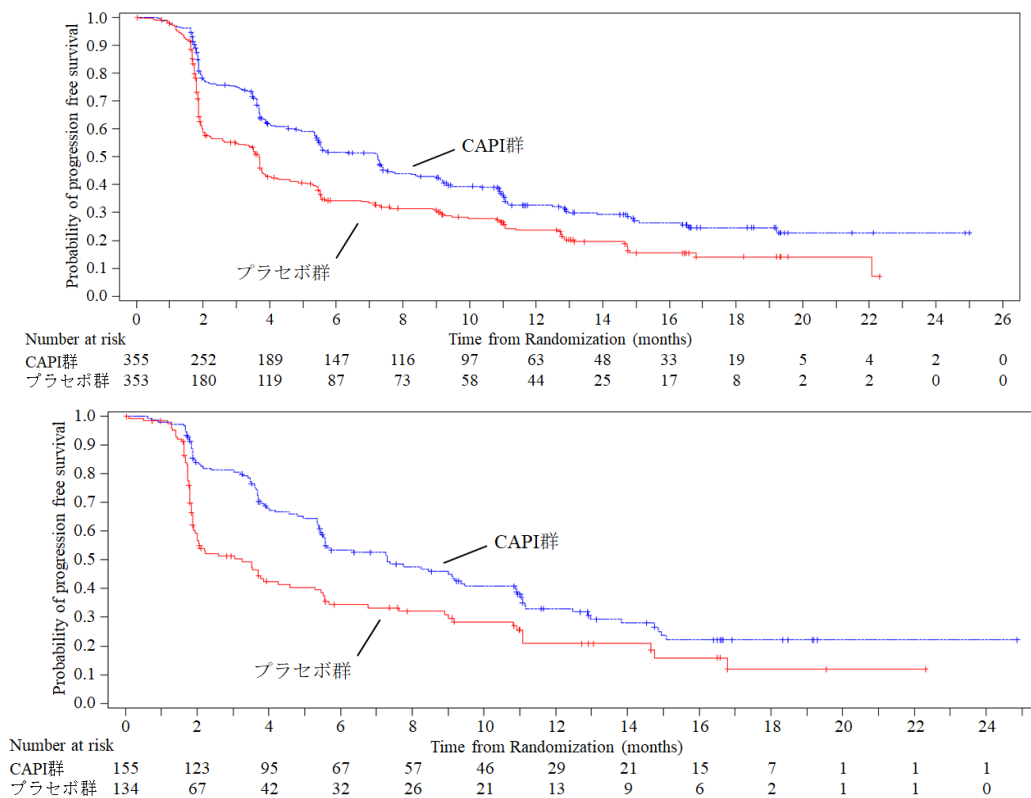


図6 BICR判定によるPFSのKaplan-Meier曲線
(2022年8月15日データカットオフ、上図：ITT集団、下図：変異陽性集団)

また、CAPItello-291試験の主要評価項目とされたPFSの解析では、疾患進行又は死亡の前に他の抗悪性腫瘍剤による治療を開始したか否かにかかわらず、疾患進行が認められた時点イベントと定義して解析された。当該治療の開始前の最終画像評価時点で打ち切りとした場合の治験責任医師判定によるPFSのハザード比[95%CI]は、0.60[0.51, 0.71] (ITT集団) 及び0.50[0.38, 0.65] (変異陽性集団)であり、主要な解析結果と明確な差異は認められなかった。

さらに、CDK4/6阻害剤による治療歴の有無別の各部分集団におけるプラセボ群に対するCAPI群のPFSの解析結果は表34のとおりであり、CAPIの有効性に対するCDK4/6阻害剤による治療歴の有無の影響は認められなかった。

表34 CDK4/6阻害剤による治療歴の有無別のPFSの結果
(BICR判定、ITT集団、2022年8月15日データカットオフ)

CDK4/6阻害剤による治療歴	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
あり	CAPI群	248	162 (65.3)	5.4 [3.7, 5.6]	0.62 [0.50, 0.77]
	プラセボ群	248	176 (71.0)	2.6 [1.9, 3.7]	
なし	CAPI群	107	53 (49.5)	11.1 [8.2, 14.9]	0.58 [0.40, 0.84]
	プラセボ群	105	62 (59.0)	5.6 [3.9, 11.1]	

*：肝転移（あり、なし）、地域（地域1（米国、カナダ、西欧、オーストラリア及びイスラエル）、地域2（ラテンアメリカ、東欧及びロシア）、地域3（アジア））を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

日本人患者における有効性について、主要評価項目とされたITT集団及び変異陽性集団における治験責任医師判定によるPFSの主要解析（2022年8月15日データカットオフ）の結果並びにKaplan-Meier曲線は、それぞれ表35及び図7、並びに表36及び図8のとおりであった。

表 35 PFS の主要解析結果（治験責任医師判定、ITT 集団（日本人）、2022 年 8 月 15 日データカットオフ）

	CAPI 群	プラセボ群
例数	37	41
イベント数 (%)	21 (56.8)	30 (73.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.9 [5.6, 21.9]	7.6 [5.4, 13.7]
ハザード比 [95%CI] *	0.73 [0.40, 1.28]	

* : CDK4/6 阻害剤による治療歴（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

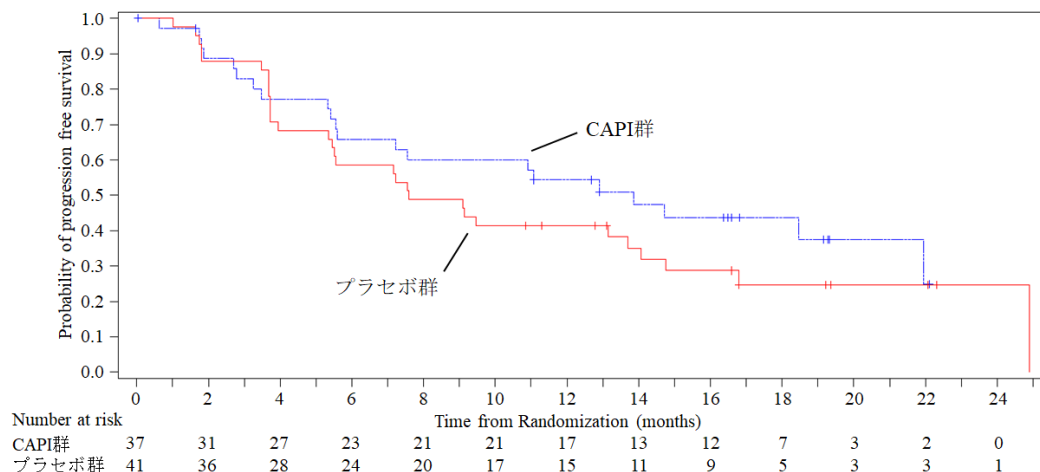


図 7 日本人患者における主要解析時の PFS の Kaplan-Meier 曲線
（治験責任医師判定、ITT 集団、2022 年 8 月 15 日データカットオフ）

表 36 PFS の主要解析結果（治験責任医師判定、変異陽性集団（日本人）、2022 年 8 月 15 日データカットオフ）

	CAPI 群	プラセボ群
例数	19	19
イベント数 (%)	12 (63.2)	15 (78.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.9 [5.4, -]	9.1 [3.7, 14.8]
ハザード比 [95%CI] *	0.65 [0.29, 1.39]	

— : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

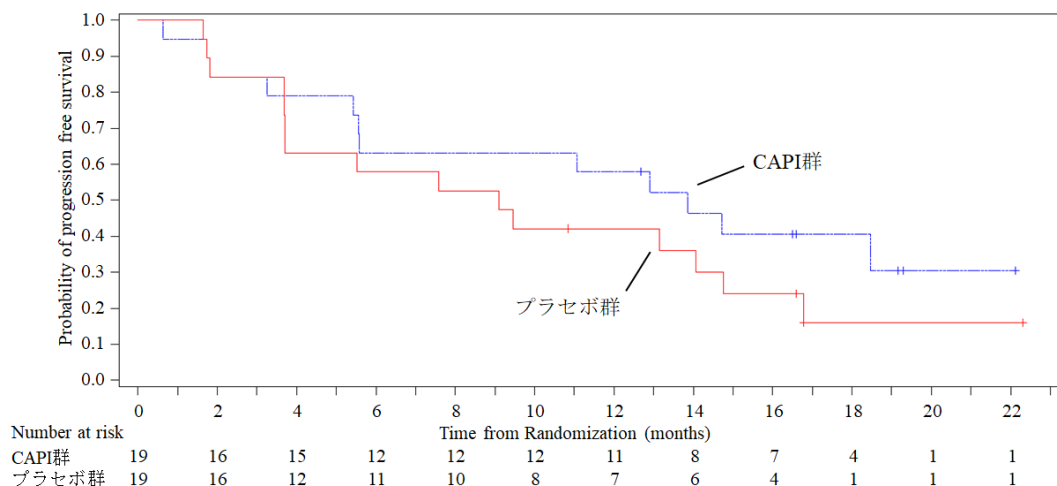


図 8 日本人患者における主要解析時の PFS の Kaplan-Meier 曲線
（治験責任医師判定、変異陽性集団、2022 年 8 月 15 日データカットオフ）

申請者は、以上の結果を考慮すると、以下の理由等から CAPItello-291 試験のすべての対象患者に対する CAPI/FUL 投与の有効性は示されたと考える旨を説明している。

- 主要評価項目とされた PFS について、変異陽性集団及び ITT 集団においてプラセボ群に対する CAPI 群の優越性が示され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと
- 副次評価項目とされた OS について、プラセボ群と比較して CAPI 群で短縮する傾向は認められなかったこと

機構は、「3.R.1 CAPI の作用機序及び有効性について」の項における検討を踏まえ、PIK3CA/AKT1/PTEN 遺伝子変異陰性の患者を含む CAPItello-291 試験の対象患者全体に対する CAPI/FUL 投与の有効性が期待できるか否かについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CAPItello-291 試験の ITT 集団から PIK3CA/AKT1/PTEN 遺伝子変異が陽性の患者及び不明の患者を除外した PIK3CA/AKT1/PTEN 遺伝子変異陰性集団（以下、「変異陰性集団」）における PFS 及び OS 並びに交互作用検定の結果は、表 37 及び図 9 のとおりであった。

表 37 変異陰性集団における PFS 及び OS 並びに交互作用検定の結果（2022 年 8 月 15 日データカットオフ）

評価項目	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]	交互作用検定 (p 値) *1
治験責任医 師判定 PFS	CAPI 群	142	103 (72.5)	5.3 [3.6, 7.3]	0.79	0.018
	プラセボ群	171	141 (82.5)	3.7 [3.5, 5.1]	[0.61, 1.02] *2	
BICR 判定 PFS	CAPI 群	142	91 (64.1)	3.9 [3.6, 7.3]	0.85	0.024
	プラセボ群	171	122 (71.3)	3.7 [2.6, 3.8]	[0.65, 1.12] *2	
OS	CAPI 群	142	36 (25.4)	— [22.4, —]	0.92	0.376
	プラセボ群	171	46 (26.9)	— [21.3, —]	[0.59, 1.42] *3	

—：推定不能、*1：①投与群、②部分集団（変異陽性集団及び変異陰性集団）及び③投与群と部分集団との交互作用を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：肝転移（あり、なし）、CDK4/6 阻害剤による前治療歴（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*3：CDK4/6 阻害剤による前治療歴（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

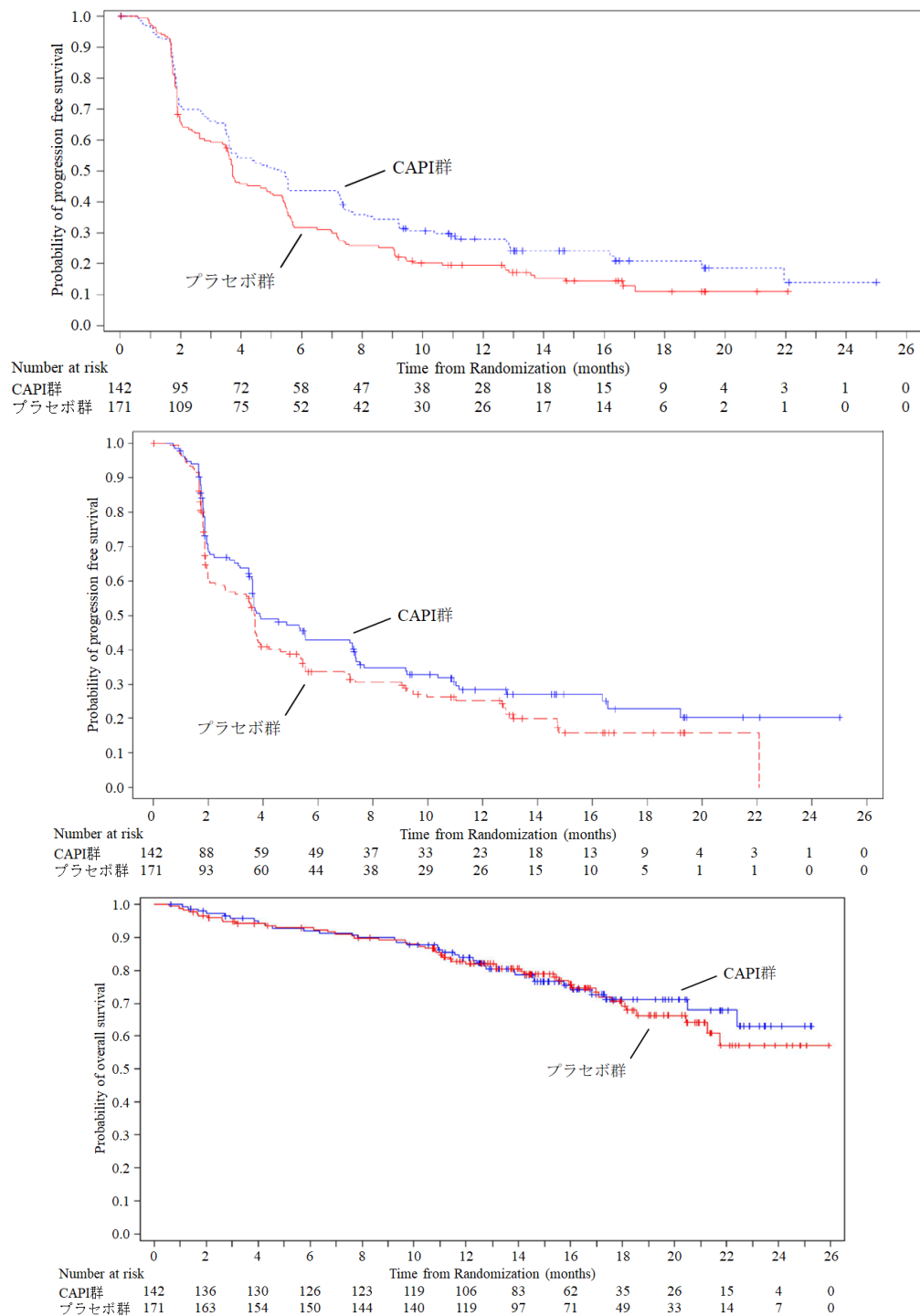


図9 変異陰性集団におけるPFS及びOSのKaplan-Meier曲線
(2022年8月15日データカットオフ、上図：治験責任医師判定によるPFS、中図：BICR判定によるPFS、下図：OS)

また、CAPItello-291 試験の①変異陽性集団、②変異陰性集団における BICR 判定による PFS 及び OS の結果について、患者背景因子⁵³⁾ の不均衡の調整前後の結果は表 38 のとおりであり、患者背景因子の不均衡の影響は示唆されなかった。

表 38 患者背景因子の不均衡の調整前後の PFS 及び OS

集団	評価項目	調整の有無	ハザード比 [95%CI]
変異陽性集団	BICR 判定による PFS	無	0.51 [0.38, 0.68] *1
		有	0.55 [0.41, 0.74] *2
	OS	無	0.69 [0.45, 1.05] *3
		有	0.66 [0.43, 1.02] *2
変異陰性集団	BICR 判定による PFS	無	0.85 [0.65, 1.12] *4
		有	0.85 [0.65, 1.12] *5
	OS	無	0.92 [0.59, 1.42] *4
		有	0.96 [0.61, 1.48] *5

*1：表 33 参照、*2：投与群間で 10%以上の差異が認められた背景因子として、パフォーマンスステータス、手術不能又は再発乳癌に対する内分泌療法の数、及び手術不能又は再発乳癌に対する内分泌療法又は化学療法の数調整した非層別 Cox 比例ハザードモデル、*3：表 32 参照、*4：表 37 参照、*5：投与群間で 10%以上の差異が認められた背景因子として、閉経状態を調整した非層別 Cox 比例ハザードモデル

以上より、CAPItello-291 試験における下記の結果を考慮すると、PIK3CA/AKT1/PTEN 遺伝子変異の有無にかかわらず、CAPI/FUL 投与の有効性は期待できると考える。

- 変異陰性集団における PFS 及び OS の結果について、ITT 集団と明確に異なる傾向は認められなかったこと
- 変異陰性集団において認められた PFS の効果の大きさには、臨床的意義があると考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。CAPItello-291 試験の変異陽性集団における下記の結果等から、当該試験の対象患者のうち、変異陽性集団に対する CAPI/FUL 投与の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目の一つとされた PFS について、プラセボ群に対する CAPI 群の優越性が示され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと
- 副次評価項目とされた OS について、プラセボ群と比較して CAPI 群で OS が短縮する傾向は認められていないこと
- 日本人の患者数は限られており、検討には限界があるものの、上記の日本人集団の結果について、全体集団と明確に異なる傾向は認められなかったこと

一方、変異陰性集団については、PFS 及び OS に関して変異陽性集団と類似した結果であったとは言えないこと、変異陰性集団で認められた PFS の効果の大きさは限定的であったこと等から、変異陰性集団に対する CAPI/FUL 投与の有効性が示されたと判断できない。変異陰性集団に対する CAPI/FUL 投与の臨床的有用性については、CAPI/FUL 投与の安全性プロファイルも踏まえ、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」において議論する。

⁵³⁾ 年齢、性別、人種、民族、身長、体重、BMI、パフォーマンスステータス、病期、転移の有無、閉経状態、内分泌療法後に増悪した時期、糖尿病の状態、HR の発現状況、CDK4/6 阻害剤の治療歴、周術期化学療法の有無、術後薬物療法の有無、手術不能又は再発乳癌に対する内分泌療法の数、手術不能又は再発乳癌に対する内分泌療法又は化学療法の数、地域、遠隔転移の部位について検討された。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、内分泌療法歴のある HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者における CAPI/FUL 投与時に特に注意を要する有害事象は、CAPI 及び FUL についてそれぞれ下記の事象であり、CAPI/FUL 投与にあたっては、これらの事象の発現について注意する必要があると考える。

<CAPI>

下痢、高血糖、皮膚障害、腎障害及び QT 間隔延長

<FUL>

既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（注射部位反応、血栓・塞栓症、肝機能異常、膣出血及び骨粗鬆症）（「平成 29 年 7 月 14 日付け審査報告書 フェソロデックス筋注 250 mg」参照）。

また、機構は、CAPI/FUL 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、CAPI 及び FUL の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、CAPI/FUL 投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 CAPI/FUL 投与の安全性プロファイルについて

申請者は、CAPItello-291 試験において認められた安全性情報を基に、CAPI/FUL 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

CAPItello-291 試験における安全性の概要は、表 39 のとおりであった。

表 39 安全性の概要（CAPItello-291 試験）

	例数 (%)	
	CAPI 群 355 例	プラセボ群 350 例
全有害事象	343 (96.6)	288 (82.3)
Grade 3 以上の有害事象	152 (42.8)	55 (15.7)
死亡に至った有害事象	4 (1.1)	1 (0.3)
重篤な有害事象	57 (16.1)	28 (8.0)
投与中止に至った有害事象*1	47 (13.2)	8 (2.3)
CAPI 又はプラセボ	46 (13.0)	8 (2.3)
FUL	14 (3.9)	6 (1.7)
休薬に至った有害事象*1	143 (40.3)	45 (12.9)
CAPI 又はプラセボ	138 (38.9)	43 (12.3)
FUL	28 (7.9)	11 (3.1)
減量に至った有害事象*2	70 (19.7)	6 (1.7)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：FUL の減量は許容されていなかった

CAPItello-291 試験において、プラセボ群と比較して CAPI 群で発現率の高かった有害事象は、表 40 のとおりであった。プラセボ群と比較して CAPI 群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 40 CAPI 群において発現頻度の高かった有害事象 (CAPItello-291 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	CAPI 群 355 例	プラセボ群 350 例
全 Grade の有害事象*1		
下痢	257 (72.4)	70 (20.0)
悪心	123 (34.6)	54 (15.4)
発疹	78 (22.0)	15 (4.3)
嘔吐	73 (20.6)	17 (4.9)
食欲減退	59 (16.6)	22 (6.3)
高血糖	58 (16.3)	13 (3.7)
斑状丘疹状皮疹	57 (16.1)	9 (2.6)
Grade 3 以上の有害事象*2		
下痢	33 (9.3)	1 (0.3)
斑状丘疹状皮疹	22 (6.2)	0
発疹	19 (5.4)	1 (0.3)
高血糖	8 (2.3)	1 (0.3)
低カリウム血症	8 (2.3)	0
口内炎	7 (2.0)	0
投与中止に至った有害事象*2,3		
発疹	11 (3.1)	0
下痢	7 (2.0)	0
休薬に至った有害事象*2,3		
下痢	36 (10.1)	3 (0.9)
斑状丘疹状皮疹	24 (6.8)	0
発疹	18 (5.1)	0
嘔吐	11 (3.1)	2 (0.6)
COVID-19	10 (2.8)	0
減量に至った有害事象*2,4		
下痢	28 (7.9)	0
斑状丘疹状皮疹	9 (2.5)	0

*1 : CAPI 群で発現率が 10%以上高かった事象、*2 : CAPI 群で発現率が 2%以上高かった事象、*3 : いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*4 : CAPI 又はプラセボの減量に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

プラセボ群と比較して CAPI 群で発現率が高かった有害事象及び Grade 3 以上の有害事象等については、CAPI/FUL 投与時に発現する可能性が高いため、投与時には CAPI/FUL 投与との関連も考慮しつつ注意して観察する必要があるものの、多くは CAPI 及び FUL の休薬、減量等により対処可能であった。以上より、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の観察や管理、CAPI 及び FUL の休薬、減量等の適切な対応がなされる場合には、CAPI/FUL 投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、CAPI/FUL 投与の安全性の国内外差について、CAPItello-291 試験の成績を基に、以下のよう

に説明している。

CAPItello-291 試験の CAPI 群における、日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 41 のとおりであった。

表 41 安全性の概要 (CAPItello-291 試験、CAPI 群)

	例数 (%)	
	日本人患者 37 例	外国人患者 318 例
全有害事象	37 (100)	306 (96.2)
Grade 3 以上の有害事象	20 (54.1)	132 (41.5)
死亡に至った有害事象	0	4 (1.3)
重篤な有害事象	5 (13.5)	52 (16.4)
投与中止に至った有害事象*1	9 (24.3)	38 (11.9)
休薬に至った有害事象*1	24 (64.9)	119 (37.4)
減量に至った有害事象*2	10 (27.0)	60 (18.9)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：CAPI 又はプラセボの減量に至った有害事象

CAPItello-291 試験の CAPI 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、表 42 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 1%以上高かった死亡に至った有害事象及び 3%以上高かった重篤な有害事象は認められなかった。

表 42 日本人患者において発現頻度の高かった有害事象 (CAPItello-291 試験、CAPI 群)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	日本人患者 37 例	外国人患者 318 例
全 Grade の有害事象*1		
斑状丘疹状皮疹	14 (37.8)	43 (13.5)
口内炎	11 (29.7)	41 (12.9)
発熱	9 (24.3)	23 (7.2)
皮膚乾燥	7 (18.9)	18 (5.7)
膀胱炎	6 (16.2)	6 (1.9)
倦怠感	6 (16.2)	4 (1.3)
薬疹	4 (10.8)	0
Grade 3 以上の有害事象*2		
斑状丘疹状皮疹	6 (16.2)	16 (5.0)
薬疹	4 (10.8)	0
多形紅斑	2 (5.4)	1 (0.3)
投与中止に至った有害事象*2,3		
薬疹	2 (5.4)	0
休薬に至った有害事象*2,3		
斑状丘疹状皮疹	8 (21.6)	16 (5.0)
薬疹	4 (10.8)	0
多形紅斑	3 (8.1)	0
高血糖	2 (5.4)	7 (2.2)
減量に至った有害事象*2,4		
薬疹	3 (8.1)	0

*1：日本人患者で発現率が 10%以上高かった事象、*2：日本人患者で発現率が 3%以上高かった事象、*3：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*4：CAPI 又はプラセボの減量に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CAPI/FUL が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、CAPItello-291 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率の高い事象が認められており、これらの事象については CAPI/FUL 投与時に注意する必要がある。しかしながら、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象について外国人患者と比較して日本人患者での発現率が明らかに

高い傾向は認められていないことに加え、CAPI/FUL はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても CAPI/FUL 投与は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、主に CAPItello-291 試験における安全性の結果を基に、プラセボ群と比較して CAPI 群で発現率の高かった有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.3 下痢

申請者は、CAPI/FUL 投与による下痢について、以下のように説明している。

下痢として、MedDRA PT の「下痢」及び「排便回数増加」に該当する事象を集計した。

CAPItello-291 試験における下痢の発現状況は、表 43 及び表 44 のとおりであり、認められた事象はいずれも MedDRA PT の「下痢」のみであった。CAPItello-291 試験の①CAPI 群、②プラセボ群における下痢の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①8（1、519）及び②23（1、477）であった。

表 43 下痢の発現状況（CAPItello-291 試験）

PT*	例数 (%)			
	CAPI 群 355 例		プラセボ群 350 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢	257 (72.4)	33 (9.3)	70 (20.0)	1 (0.3)

* : MedDRA ver.25.0

表 44 重篤な下痢等の発現状況（CAPItello-291 試験）

	例数 (%)	
	CAPI 群 355 例	プラセボ群 350 例
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	6 (1.7)	1 (0.3)
重篤な有害事象（CAPI 又はプラセボとの因果関係あり）	6 (1.7)	0
投与中止に至った有害事象*1	7 (2.0)	0
休薬に至った有害事象*1	36 (10.1)	3 (0.9)
減量に至った有害事象*2	28 (7.9)	0

*1 : いずれかの治験薬の休薬又は投与中止に至った有害事象、*2 : CAPI 又はプラセボの減量に至った有害事象

また、本申請で提出された臨床試験において、CAPI との因果関係が否定できない重篤な下痢の発現が認められた患者の詳細は、表 45 のとおりであった。

表 45 重篤な下痢（CAPI との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	CAPI の 処置	転帰
CAPItello-291	6■	女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	下痢	3	15	3	休薬	回復
	7■	女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	下痢	3	7	11	休薬	回復
	5■	女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	下痢	3	3	47	減量	回復
	7■	女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	下痢	3	1	45	減量	回復
	7■	女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	下痢	3	14	16	休薬	回復
	4■	女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	下痢	3	11	2	休薬	回復
10-01	6■	男	480 mg BID 4 on/3 off	下痢	2	26	4	休薬	回復
	5■	男	480 mg BID 4 on/3 off	下痢	3	32	5	中止	回復
	7■	女	480 mg BID 4 on/3 off	下痢	2	12	10	休薬	回復
	5■	女	480 mg BID 4 on/3 off	下痢	2	3	9	不変	回復
	4■	女	480 mg BID 4 on/3 off	下痢	3	10	6	休薬	回復
	7■	女	240 mg BID 4 on/3 off	下痢	3	32	9	休薬	回復
10-07	5■	女	480 mg BID 4 on/3 off	下痢	3	34	2	減量	回復
	5■	男	480 mg BID 4 on/3 off	下痢	3	20	4	不変	回復
	5■	女	480 mg BID 4 on/3 off	下痢	3	11	12	休薬	回復
	5■	女	480 mg BID 4 on/3 off	下痢	3	7	90	休薬	回復

* : MedDRA ver.25.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、CAPI 投与により Grade 3 以上を含む下痢が認められていること、CAPI との因果関係が否定できない重篤な下痢が認められていることを考慮すると、CAPI 投与に際して下痢の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における下痢の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 高血糖

申請者は、CAPI/FUL 投与による高血糖について、以下のように説明している。

高血糖として、MedDRA SMQ の「高血糖/糖尿病の発症（狭域）」並びに MedDRA PT の「血中ブドウ糖異常」及び「血中ブドウ糖変動」に該当する事象を集計した。

CAPItello-291 試験における高血糖の発現状況は、表 46 及び表 47 のとおりであった。CAPItello-291 試験の①CAPI 群、②プラセボ群における高血糖の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①15（1、367）及び②56（11、596）であった。

表 46 高血糖の発現状況 (CAPItello-291 試験)

PT*	例数 (%)			
	CAPI 群 355 例		プラセボ群 350 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血糖	69 (19.4)	10 (2.8)	15 (4.3)	1 (0.3)
高血糖	58 (16.3)	8 (2.3)	13 (3.7)	1 (0.3)
グリコヘモグロビン増加	5 (1.4)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
糖尿病性代謝代償不全	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
耐糖能障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
糖尿病	1 (0.3)	0	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.3)	0	0	0
尿中ケトン体陽性	1 (0.3)	0	0	0

* : MedDRA ver.25.0

表 47 重篤な高血糖等の発現状況 (CAPItello-291 試験)

	例数 (%)	
	CAPI 群 355 例	プラセボ群 350 例
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	5 (1.4)	0
高血糖	3 (0.8)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3)	0
糖尿病性代謝代償不全	1 (0.3)	0
重篤な有害事象 (CAPI 又はプラセボとの因果関係あり)	5 (1.4)	0
高血糖	3 (0.8)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3)	0
糖尿病性代謝代償不全	1 (0.3)	0
投与中止に至った有害事象*1	2 (0.6)	1 (0.3)
高血糖	1 (0.3)	1 (0.3)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3)	0
休薬に至った有害事象*1	11 (3.1)	3 (0.9)
高血糖	9 (2.5)	3 (0.9)
糖尿病	1 (0.3)	0
糖尿病性代謝代償不全	1 (0.3)	0
減量に至った有害事象*2	2 (0.6)	0
高血糖	2 (0.6)	0

*1 : いずれかの治験薬の休薬又は投与中止に至った有害事象、*2 : CAPI 又はプラセボの減量に至った有害事象

また、本申請で提出された臨床試験において、CAPI との因果関係が否定できない重篤な高血糖の発現が認められた患者の詳細は、表 48 のとおりであった。

表 48 重篤な高血糖（CAPI との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	CAPI の 処置	転帰
CAPItello-291	4■	女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	高血糖	4	16	3	中止	回復
	7■	女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	高血糖	3	1	14	不変	回復
	7■	女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	高血糖	3	29	6	休薬	回復
	7■	女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	糖尿病性代謝代償不全	3	15	5	休薬	回復
	6■	女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	糖尿病性 ケトアシドーシス	4	12	9	中止	回復
10-01	6■	女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	高血糖	4	1	6	休薬	回復
	4■	男	480 mg BID 4 on/3 off	高血糖	3	17	2	休薬	後遺症あり
	6■	女	480 mg BID 4 on/3 off	高血糖	3	4	1	休薬	回復
	7■	女	480 mg BID 4 on/3 off	高血糖	2	11	1	休薬	軽快
	4■	女	480 mg BID 4 on/3 off	高血糖	4	11	1	休薬	回復

* : MedDRA ver.25.0

機構は、CAPI 投与による高血糖の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のよう
に回答した。

AKT 受容体はインスリンのシグナル伝達経路において重要な役割を果たしていることが報告されて
おり（Mol Med 2004; 10: 65-71 等）、CAPI が AKT を阻害することで高血糖を発現すると考えられる。
なお、糖尿病の既往歴、ベースラインの HbA1c 高値、副腎皮質ステロイドの併用及び感染症は、インス
リン抵抗性を高めることにより、高血糖の潜在的なリスク因子となると考えるものの、CAPItello-291 試
験で重篤な高血糖を発現した患者は少数であることから、臨床試験成績に基づいてリスク因子を特定す
ることは困難である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、CAPI 投与により Grade 3 以上を含む高血糖が認められていること、
CAPI との因果関係が否定できない重篤な高血糖が認められていることを考慮すると、CAPI 投与に際し
て高血糖の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における高血糖の発現状況及び対処法につ
いて、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、製造販売後も
重篤な高血糖発現に関するリスク因子等について引き続き検討した上で、新たな知見が得られた場合に
は、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える（7.R.6.1 参照）。

7.R.3.5 皮膚障害

申請者は、CAPI/FUL 投与による皮膚障害について、以下のよう説明している。

皮膚障害として、MedDRA SOC の「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象を集計した。

CAPItello-291 試験における皮膚障害の発現状況は、表 49 及び表 50 のとおりであった。CAPItello-291
試験の①CAPI 群、②プラセボ群における皮膚障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、
それぞれ①13（1、575）及び②35.5（1、442）であった。

表 49 いずれかの群で発現率が 1%以上の皮膚障害の発現状況 (CAPItello-291 試験)

PT*	例数 (%)			
	CAPI 群 355 例		プラセボ群 350 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	213 (60.0)	59 (16.6)	70 (20.0)	2 (0.6)
発疹	78 (22.0)	19 (5.4)	15 (4.3)	1 (0.3)
斑状丘疹状皮疹	57 (16.1)	22 (6.2)	9 (2.6)	0
そう痒症	44 (12.4)	2 (0.6)	23 (6.6)	0
皮膚乾燥	25 (7.0)	0	15 (4.3)	1 (0.3)
脱毛症	12 (3.4)	0	5 (1.4)	0
紅斑	6 (1.7)	0	2 (0.6)	0
爪破損	6 (1.7)	0	1 (0.3)	0
皮膚反応	6 (1.7)	0	1 (0.3)	0
多形紅斑	6 (1.7)	3 (0.8)	0	0
紅斑性皮疹	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
薬疹	4 (1.1)	4 (1.1)	0	0
丘疹性皮疹	4 (1.1)	2 (0.6)	0	0

* : MedDRA ver.25.0

表 50 重篤な皮膚障害等の発現状況 (CAPItello-291 試験)

	例数 (%)	
	CAPI 群 355 例	プラセボ群 350 例
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	12 (3.4)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (1.4)	0
重篤な有害事象 (CAPI 又はプラセボとの因果関係あり)	12 (3.4)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (1.4)	0
投与中止に至った有害事象*1	22 (6.2)	0
発疹	11 (3.1)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (1.4)	0
薬疹	2 (0.6)	0
蕁麻疹	2 (0.6)	0
休薬に至った有害事象*1	62 (17.5)	3 (0.9)
斑状丘疹状皮疹	24 (6.8)	0
発疹	18 (5.1)	0
そう痒症	6 (1.7)	0
薬疹	4 (1.1)	0
多形紅斑	3 (0.8)	0
丘疹性皮疹	2 (0.6)	0
蕁麻疹	2 (0.6)	0
減量に至った有害事象*2	23 (6.5)	0
斑状丘疹状皮疹	9 (2.5)	0
発疹	5 (1.4)	0
薬疹	3 (0.8)	0
丘疹性皮疹	2 (0.6)	0

各事象は、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象を記載、*1：いずれかの治験薬の休薬又は投与中止に至った有害事象、*2：CAPI 又はプラセボの減量に至った有害事象

また、本申請で提出された臨床試験において、CAPI との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害の発現が認められた患者の詳細は表 51 のとおりであった。

表 51 重篤な皮膚障害（CAPI との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年 性 齢 別	用法・用量	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	CAPI の 処置	転帰
CAPItello- 291	5■ 女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	丘疹性皮疹	3	11	22	減量	回復
	7■ 女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	発疹	3	11	8	休薬	回復
		FUL 併用 320 mg BID 4 on/3 off	発疹	2	29	4	中止	回復
	7■ 女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	斑状丘疹状皮疹	3	8	9	中止	回復
	6■ 女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	多形紅斑	3	3	22	不変	回復
	4■ 女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	斑状丘疹状皮疹	3	12	13	休薬	回復
	7■ 女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	全身性剥脱性皮膚炎	3	11	20	中止	回復
	8■ 女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	薬疹	3	5	52	中止	回復
	6■ 女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	斑状丘疹状皮疹	3	11	75	中止	回復
	6■ 女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	斑状丘疹状皮疹	3	10	8	不変	回復
	6■ 女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	紅斑性皮疹	3	12	6	不変	回復
	4■ 女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	斑状丘疹状皮疹	3	7	23	休薬	回復
	2■ 女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	好酸球増加と全身症状を 伴う薬物反応	2	8	5	休薬	回復
	10-01	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	斑状丘疹状皮疹	3	12	7	休薬	回復
		FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	斑状丘疹状皮疹	2	22	1	中止	回復
	5■ 女	480 mg BID 4 on/3 off	斑状丘疹状皮疹	3	11	4	減量	回復
		240 mg BID 4 on/3 off	紅斑性皮疹	3	30	2	中止	回復
	6■ 女	480 mg BID 4 on/3 off	紅斑性皮疹	3	10	7	中止	回復
10-07	5■ 女	480 mg BID 4 on/3 off	斑状丘疹状皮疹	3	15	7	休薬	回復
	6■ 男	480 mg BID 4 on/3 off	丘疹状皮疹	3	11	47	中止	回復
	7■ 女	480 mg BID 4 on/3 off	斑状丘疹状皮疹	3	8	不明	中止	未回復
	5■ 女	240 mg BID 4 on/3 off	斑状丘疹状皮疹	3	13	10	休薬	回復
	5■ 女	480 mg BID 4 on/3 off	丘疹状皮疹	3	11	5	中止	回復

* : MedDRA ver.25.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、CAPI 投与により Grade 3 以上を含む皮膚障害が認められていること、CAPI との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が認められていることを考慮すると、CAPI 投与に際して皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における皮膚障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 腎障害

申請者は、CAPI/FUL 投与による腎障害について、以下のように説明している。

腎障害として、MedDRA PT の「腎機能障害」、「急性腎障害」、「腎不全」、「亜急性腎障害」、「血中クレアチニン増加」、「腎クレアチニン・クリアランス減少」、「糸球体濾過率減少」及び「腎機能検査異常」に該当する事象を集計した。

CAPItello-291 試験における腎障害の発現状況は、表 52 及び表 53 のとおりであった。CAPItello-291 試験の①CAPI 群、②プラセボ群における腎障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①34（11、525）及び②50.5（15、171）であった。

表 52 腎障害の発現状況（CAPItello-291 試験）

PT*	例数 (%)			
	CAPI 群 355 例		プラセボ群 350 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎障害	27 (7.6)	5 (1.4)	4 (1.1)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	16 (4.5)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
急性腎障害	5 (1.4)	3 (0.8)	0	0
腎機能障害	4 (1.1)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
糸球体濾過率減少	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
腎不全	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0

* : MedDRA ver.25.0

表 53 重篤な腎障害等の発現状況（CAPItello-291 試験）

	例数 (%)	
	CAPI 群 355 例	プラセボ群 350 例
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	4 (1.1)	0
急性腎障害	3 (0.8)	0
腎不全	1 (0.3)	0
重篤な有害事象（CAPI との因果関係あり）	4 (1.1)	0
急性腎障害	3 (0.8)	0
腎不全	1 (0.3)	0
投与中止に至った有害事象*1	2 (0.6)	0
急性腎障害	2 (0.6)	0
休薬に至った有害事象*1	6 (1.7)	0
急性腎障害	3 (0.8)	0
血中クレアチニン増加	2 (0.6)	0
腎不全	1 (0.3)	0
減量に至った有害事象*2	0	0

*1 : いずれかの治験薬の休薬又は投与中止に至った有害事象、*2 : CAPI 又はプラセボの減量に至った有害事象

また、本申請で提出された臨床試験において、CAPI との因果関係が否定できない重篤な腎障害の発現が認められた患者の詳細は表 54 のとおりであった。

表 54 重篤な腎障害（CAPI との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	CAPI の 処置	転帰
CAPItello-291	7■	女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	急性腎障害	3	12	5	休薬	回復
	7■	女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	急性腎障害	3	83	4	中止	回復
	7■	女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	腎不全	3	15	5	休薬	回復
	6■	女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	急性腎障害	3	13	5	休薬	回復
10-01	5■	女	480 mg BID 4 on/3 off	急性腎障害	3	59	不明	休薬	未回復
	6■	女	480 mg BID 4 on/3 off	腎不全	3	32	4	休薬	回復
	5■	女	480 mg BID 4 on/3 off	急性腎障害	2	33	4	休薬	回復
	6■	男	480 mg BID 4 on/3 off	急性腎障害	3	154	8	休薬	回復

* : MedDRA ver.25.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、重篤な腎障害が認められた患者は限られていること等から、現時点において CAPI 投与による腎障害の発現リスクについて、明確に結論付けることは困難である。しかしながら、CAPI との因果関係が否定できない重篤な腎障害が認められていることに加え、CAPI の毒性試験において腎障害に関連する所見が認められたこと（5.1.2 参照）等を考慮すると、腎障害の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における腎障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.7 QT 間隔延長

申請者は、CAPI/FUL 投与による QT 間隔延長について、以下のように説明している。

QT 間隔延長として、MedDRA SMQ の「トルサード ド ポアント／QT 延長（狭域）」に該当する事象を集計した。

CAPItello-291 試験における QT 間隔延長の発現状況は、表 55 及び表 56 のとおりであり、認められた事象はいずれも MedDRA PT の「心電図 QT 延長」のみであった。CAPItello-291 試験の①CAPI 群、②プラセボ群における QT 間隔延長の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①14（12、113）及び②0（0、0）であった。

表 55 QT 間隔延長の発現状況（CAPItello-291 試験）

PT*	例数（％）			
	CAPI 群 355 例		プラセボ群 350 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心電図 QT 延長	3（0.8）	1（0.3）	0	0

*：MedDRA ver.25.0

表 56 重篤な QT 間隔延長等の発現状況（CAPItello-291 試験）

	例数（％）	
	CAPI 群 355 例	プラセボ群 350 例
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	0	0
投与中止に至った有害事象*	0	0
休薬に至った有害事象*	2（0.6）	0
減量に至った有害事象*	0	0

*：いずれかの治験薬の休薬、減量又は投与中止に至った有害事象

また、本申請で提出された臨床試験において、CAPI との因果関係が否定できない重篤な QT 間隔延長の発現が認められた患者の詳細は、表 57 のとおりであった。

表 57 重篤な QT 間隔延長（CAPI との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年 性 齢 別	用法・用量	PT*	Grade	発現時期 （日）	持続期間 （日）	CAPI の 処置	転帰
10-01	6■ 女	480 mg BID 4 on/3 off	心室性頻脈	2	1	不明	中止	軽快

*：MedDRA ver.25.0

加えて、CAPItello-291 試験における QTcF 間隔の測定結果は、表 58 のとおりであった。

表 58 QTcF 間隔 (CAPItello-291 試験)

	例数 (%)	
	CAPI 群 355 例	プラセボ群 350 例
最大値		
450 ms 超	43 (12.1)	51 (14.6)
480 ms 超	3 (0.8)	4 (1.1)
500 ms 超	1 (0.3)	0
ベースラインからの増加 (最大値)		
30 ms 超	28 (7.9)	20 (5.7)
60 ms 超	2 (0.6)	3 (0.9)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、QT 間隔延長が認められた患者は限られていること等から、現時点において CAPI 投与による QT 間隔延長の発現リスクについて、明確に結論付けることは困難である。しかしながら、CAPI の安全性薬理試験において QT 間隔延長に関連する所見が認められたこと (3.1.3.2.2 参照) 等を考慮すると、QT 間隔延長の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における QT 間隔延長の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、QT 間隔延長について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.8 その他

① 低血糖

申請者は、CAPI/FUL 投与による低血糖について、以下のように説明している。

低血糖として、MedDRA SMQ の「低血糖 (狭域)」に該当する事象を集計した。

CAPItello-291 試験における低血糖の発現状況は、表 59 のとおりであった。CAPItello-291 試験の①CAPI 群、②プラセボ群における低血糖の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、それぞれ①182 (142、245) 及び②0 (0、0) であった。

表 59 低血糖の発現状況 (CAPItello-291 試験)

PT*	例数 (%)			
	CAPI 群 355 例		プラセボ群 350 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
低血糖	4 (1.1)	0	0	0

* : MedDRA ver.25.0

CAPItello-291 試験において、死亡に至った低血糖、重篤な低血糖、投与中止に至った低血糖、休薬に至った低血糖及び減量に至った低血糖は認められなかった。

また、本申請で提出された臨床試験において、CAPI との因果関係が否定できない重篤な低血糖の発現は認められなかった。

② 骨髄抑制

申請者は、CAPI/FUL 投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制として、MedDRA SMQ の「造血障害による 2 種以上の血球減少症 (狭域)」、「造血障害に

よる白血球減少症（狭域）」、「造血障害による血小板減少症（狭域）」及び「造血障害による赤血球減少症（狭域）」に該当する事象を集計した。

CAPItello-291 試験における骨髄抑制の発現状況は、表 60 及び表 61 のとおりであった。CAPItello-291 試験の①CAPI 群、②プラセボ群における骨髄抑制の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①29（1、316）及び②42.5（1、533）であった。

表 60 骨髄抑制の発現状況（CAPItello-291 試験）

PT*	例数（%）			
	CAPI 群 355 例		プラセボ群 350 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	34 (9.6)	11 (3.1)	26 (7.4)	11 (3.1)
好中球数減少	9 (2.5)	1 (0.3)	8 (2.3)	6 (1.7)
好中球減少症	8 (2.3)	1 (0.3)	6 (1.7)	3 (0.9)
リンパ球減少症	7 (2.0)	2 (0.6)	5 (1.4)	1 (0.3)
血小板数減少	5 (1.4)	2 (0.6)	5 (1.4)	3 (0.9)
白血球数減少	6 (1.7)	1 (0.3)	4 (1.1)	1 (0.3)
白血球減少症	5 (1.4)	0	4 (1.1)	1 (0.3)
リンパ球数減少	6 (1.7)	2 (0.6)	3 (0.9)	0
血小板減少症	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.9)	0
骨髄抑制	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

*：MedDRA ver.25.0

表 61 重篤な骨髄抑制等の発現状況（CAPItello-291 試験）

	例数（%）	
	CAPI 群 355 例	プラセボ群 350 例
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	0	3 (0.9)
血小板数減少	0	3 (0.9)
重篤な有害事象（CAPI 又はプラセボとの因果関係あり）	0	3 (0.9)
血小板数減少	0	3 (0.9)
投与中止に至った有害事象*1	0	0
休薬に至った有害事象*1	3 (0.8)	3 (0.9)
血小板数減少	2 (0.6)	1 (0.3)
好中球数減少	1 (0.3)	2 (0.6)
白血球数減少	1 (0.3)	1 (0.3)
血小板減少症	0	1 (0.3)
減量に至った有害事象*2	1 (0.3)	2 (0.6)
好中球数減少	0	1 (0.3)
血小板数減少	0	1 (0.3)
白血球数減少	1 (0.3)	0

*1：いずれかの治験薬の休薬又は投与中止に至った有害事象、*2：CAPI 又はプラセボの減量に至った有害事象

また、CAPItello-291 試験の血液学的検査におけるベースラインからの血球減少等の発現状況は、表 62 のとおりであった。

表 62 ベースラインからの血球減少等^{*1}の発現状況 (CAPItello-291 試験)

	例数 (%)	
	CAPI 群 354 例 ^{*2}	プラセボ群 348 例 ^{*2}
ヘモグロビン	159 (44.9)	73 (21.0)
血小板	39 (11.0)	32 (9.2)
白血球	112 (31.6)	99 (28.4)
好中球	82 (23.2)	79 (22.7)
リンパ球	163 (46.3)	62 (18.1)

^{*1}: ベースラインからの 1 Grade 以上の変動と定義された、^{*2}: ベースラインのデータの
ある患者 (リンパ球については、CAPI 群 352 例、プラセボ群 343 例)

③ ILD

申請者は、CAPI/FUL 投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患 (狭域)」に該当する事象を集計した。

CAPItello-291 試験における ILD は、CAPI 群及びプラセボ群において肺臓炎各 1 例⁵⁴⁾ のみが認められた。CAPItello-291 試験の①CAPI 群、②プラセボ群における ILD の初回発現時期は、それぞれ①452 日及び②113 日であった。

CAPItello-291 試験において、Grade 3 以上の ILD、死亡に至った ILD、重篤な ILD、投与中止に至った ILD、休薬に至った ILD 及び減量に至った ILD は認められなかった。

④ 肝障害

申請者は、CAPI/FUL 投与による肝障害について、以下のように説明している。

肝障害として、MedDRA SMQ の「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害 (狭域)」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (狭域)」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (狭域)」、「非感染性肝炎 (狭域)」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害 (狭域)」に該当する事象を集計した。

CAPItello-291 試験における肝障害の発現状況は、表 63 及び表 64 のとおりであった。CAPItello-291 試験の①CAPI 群、②プラセボ群における肝障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、それぞれ①43 (1, 526) 及び②43 (1, 453) であった。

表 63 いずれかの群で 2 例以上に認められた肝障害の発現状況 (CAPItello-291 試験)

PT*	例数 (%)			
	CAPI 群 355 例		プラセボ群 350 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝障害	54 (15.2)	14 (3.9)	45 (12.9)	10 (2.9)
AST 増加	33 (9.3)	7 (2.0)	34 (9.7)	7 (2.0)
ALT 増加	32 (9.0)	7 (2.0)	30 (8.6)	3 (0.9)
γ-GT 増加	12 (3.4)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	2 (0.6)	0	4 (1.1)	0
肝機能異常	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0
肝臓痛	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0
肝細胞融解	2 (0.6)	0	0	0

* : MedDRA ver.25.0

⁵⁴⁾ CAPI 群の肺臓炎 1 例 (Grade 1) は、第 40 日目に CAPI 投与中止後、第 452 日目に発現しており、CAPI との因果関係は否定された。

表 64 重篤な肝障害等の発現状況 (CAPItello-291 試験)

	例数 (%)	
	CAPI 群 355 例	プラセボ群 350 例
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	1 (0.3)	1 (0.3)
薬物性肝障害	1 (0.3)	1 (0.3)
AST 増加	0	1 (0.3)
重篤な有害事象 (CAPI 又はプラセボとの因果関係あり)	0	0
投与中止に至った有害事象*1	3 (0.8)	1 (0.3)
AST 増加	3 (0.8)	1 (0.3)
ALT 増加	3 (0.8)	0
休薬に至った有害事象*1	10 (2.8)	7 (2.0)
AST 増加	8 (2.3)	5 (1.4)
ALT 増加	6 (1.7)	4 (1.1)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0
胆汁性肝硬変	0	1 (0.3)
肝酵素上昇	0	1 (0.3)
減量に至った有害事象*2	0	1 (0.3)
AST 増加	0	1 (0.3)
ALT 増加	0	1 (0.3)

*1：いずれかの治験薬の休薬又は投与中止に至った有害事象、*2：CAPI 又はプラセボの減量に至った有害事象

また、本申請で提出された臨床試験において、CAPI との因果関係が否定できない重篤な肝障害の発現が認められた患者の詳細は、表 65 のとおりであった。

表 65 重篤な肝障害 (CAPI との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年 性 齢 別	用法・用量	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	CAPI の 処置	転帰
10-01	4■ 女	FUL 併用 400 mg BID 4 on/3 off	ALT 増加	3	122	不明	休薬	未回復
			AST 増加	3	122	不明	休薬	未回復
	6■ 女	480 mg BID 4 on/3 off	急性肝不全	3	37	不明	中止	未回復

*：MedDRA ver.25.0

上記①～④について、機構が考察した内容は、それぞれ以下のとおりである。

- ① 低血糖について、提出された臨床試験において、CAPI 群で低血糖が認められているものの、重篤な低血糖の発現は認められなかったこと等から、現時点において低血糖に関する特別な注意喚起は必要ないと判断した。
- ② 骨髄抑制について、提出された臨床試験において、CAPI 群とプラセボ群における有害事象として報告された骨髄抑制の発現率に明確な差異は認められなかったこと、及び CAPI との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制の発現は認められていないこと等から、骨髄抑制について特別の注意喚起は必要ないと考える。しかしながら、CAPItello-291 試験の血液学的検査において血球減少が認められた患者は、プラセボ群と比較して CAPI 群において多い傾向が認められたことから、臨床試験における骨髄抑制の発現状況について、添付文書等を用いて情報提供することが適切と判断した。
- ③ ILD について、提出された臨床試験において、CAPI との因果関係が否定できない重篤な ILD は認められていないこと等から、現時点において ILD に関する特別な注意喚起は必要ないと判断した。
- ④ 肝障害について、提出された臨床試験において、CAPI との因果関係が否定できない重篤な肝障害の発現例数は限られていること等から、現時点において肝障害に関する特別な注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

CAPI 及び FUL の効能・効果及び効能・効果に関する注意は下表のように設定されていた。なお、FUL については既承認の内容から変更されていない。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
CAPI	ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	• 内分泌療法剤による治療歴のない患者における CAPI の有効性及び安全性は確立していない。 • CAPI の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
FUL	乳癌	• FUL の使用開始にあたっては、原則として HR の発現の有無を確認し、HR が陰性と判断された場合には FUL を使用しないこと。 • FUL の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。 • 臨床試験に組み入れられた患者の HER2 の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、FUL の有効性及び安全性を十分に確認した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項並びに以下の項に示す検討の結果に加え、FUL の効能・効果に関連する注意に記載されている「補助療法」という表現が国内診療ガイドラインにおいて用いられていないこと等を踏まえ、CAPI 及び FUL の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を下表のように設定することが適切と判断した（FUL については、既承認の内容から取消線部削除、下線部追加）。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
CAPI	内分泌療法後に増悪した <i>PIK3CA</i> 、 <i>AKT1</i> 又は <i>PTEN</i> 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	• CAPI の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。 • 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、CAPI の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 • 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、<i>PIK3CA</i>、<i>AKT1</i> 又は <i>PTEN</i> 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
FUL	乳癌	• FUL の使用開始にあたっては、原則として HR の発現の有無を確認し、HR が陰性と判断された場合には FUL を使用しないこと。 • FUL の手術の補助療法術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。 • 臨床試験に組み入れられた患者の HER2 の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、FUL の有効性及び安全性を十分に確認した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 CAPI/FUL 投与の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する CAPI/FUL 投与に関する記載内容は以下のとおりであった。

- NCCN ガイドライン (V.5.2023) :
CDK4/6 阻害剤と内分泌療法の併用後に増悪した *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異を有する HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する治療として CAPI/FUL 投与は推奨される。

申請者は、CAPI/FUL 投与の臨床的位置付け及び効能・効果について以下のように説明している。

CAPItello-291 試験の結果、対象患者であるアロマターゼ阻害剤を含む内分泌療法後に増悪した ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、プラセボ/FUL 投与と比較して CAPI/FUL 投与の高い臨床的有用性が示されたと考えることから (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、CAPItello-291 試験のすべての対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。また、CAPItello-291 試験の対象患者はアロマターゼ阻害剤による治療歴のある患者であったものの、下記の点を考慮すると、アロマターゼ阻害剤による治療歴のない内分泌療法歴を有する患者に対しても、CAPI/FUL 投与の有効性が期待できると考える。

- タモキシフェンに対する耐性を獲得したヒト乳癌由来細胞株に対して、CAPI と FUL の併用による増殖抑制作用が認められたことが報告されていること (Mol Cancer Ther 2015; 14; 2035-48)

ただし、CAPItello-291 試験の対象は ER 陽性の患者とされていたものの、「ER 陽性」と「ER 陰性かつ PgR 陽性」はいずれも同じ治療選択を行う患者集団 (HR 陽性) として取り扱われていること (国内診療ガイドライン等) を考慮すると ER 陰性かつ PgR 陽性乳癌の患者も CAPI/FUL 投与の対象となると考える。

一方、内分泌療法歴のない患者に対する CAPI/FUL 投与、及び術前・術後薬物療法としての CAPI/FUL 投与について、有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、いずれも推奨できないと考える。以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、CAPI の申請効能・効果を「ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定した。

- 内分泌療法剤による治療歴のない患者における CAPI の有効性及び安全性は確立していない。
- CAPI の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

また、最新の国内診療ガイドライン等に基づく、CAPItello-291 試験の対象患者に対して使用可能な既承認の薬物療法のうち、FUL 及び CDK4/6 阻害剤の併用投与は、CDK4/6 阻害剤による治療歴のない患者に対して推奨される治療選択肢であるが、当該併用投与について、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、CAPI/FUL 投与との使い分けは不明であり、各薬物療法の有効性及び安全性を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。一方、CDK4/6 阻害剤による治療歴のある患者に対しては、エベロリムス及び内分泌療法剤の併用投与並びに FUL 以外の内分泌療法剤の単独投与が治療選択肢とされているものの、これらの薬物療法について CDK4/6 阻害剤による治療歴のある患者に対する臨床成績は不明である一方、CAPI/FUL 投与は CAPItello-291 試験の結果に基づき、CDK4/6 阻害剤による治療歴のある患者に対しても有効性が期待できることから (表 34 参照)、これらの患者に対する治療選択肢として推奨されると考える。

機構は、「7.R.2.3 有効性の評価結果について」の項における検討を踏まえ、CAPItello-291 試験の変異陰性集団を含む対象患者全体に対して CAPI/FUL 投与が推奨されるか否かについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CAPItello-291 試験の結果、有効性について、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の有無により明確に異なる傾向は認められなかった（7.R.2.3 参照）。また、安全性について、変異陰性集団及び変異陽性集団で有害事象の発現状況に明確な差異は認められず（表 66）、CAPI/FUL 投与は忍容可能であった。したがって、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の有無によらず、CAPI/FUL 投与は CAPItello-291 試験の対象患者全体に対して推奨される。

表 66 *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の有無別の安全性の概要（CAPItello-291 試験）

	例数 (%)			
	変異陽性集団		変異陰性集団	
	CAPI 群 155 例	プラセボ群 133 例	CAPI 群 142 例	プラセボ群 170 例
全有害事象	151 (97.4)	112 (84.2)	138 (97.2)	141 (82.9)
Grade 3 以上の有害事象	65 (41.9)	21 (15.8)	64 (45.1)	22 (12.9)
死亡に至った有害事象	2 (1.3)	1 (0.8)	2 (1.4)	0
重篤な有害事象	28 (18.1)	14 (10.5)	20 (14.1)	11 (6.5)
投与中止に至った有害事象*1	16 (10.3)	3 (2.3)	24 (16.9)	5 (2.9)
休薬に至った有害事象*1	60 (38.7)	18 (13.5)	59 (41.5)	21 (12.4)
減量に至った有害事象*2	33 (21.3)	1 (0.8)	31 (21.8)	4 (2.4)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：CAPI 又はプラセボの減量に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.2.3 有効性の評価結果について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果等を踏まえ、CAPItello-291 試験の対象患者のうち、内分泌療法後に増悪した *PIK3CA*、*AKT1* 又は *PTEN* 遺伝子変異を有する HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して CAPI/FUL 投与の臨床的有用性は示されたと判断した。また、CAPI の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない旨を効能・効果に関連する注意に記載する旨の申請者の説明を了承した。

一方、CAPItello-291 試験における変異陰性集団の結果は探索的な部分集団の結果であり、解釈に注意を要するものの、PFS 及び OS の結果は変異陽性集団と類似しているとは判断できない（7.R.2.3）。また、変異陽性集団と変異陰性集団の間で CAPItello-291 試験における有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったものの、いずれの集団においても Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現率が対照群（プラセボ/FUL 投与）と比較して高い傾向が認められた（表 66）。以上より、変異陰性集団における、CAPI/FUL 投与の臨床的有用性が示されたと判断できない。したがって、効能・効果は *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異陽性に限定する必要があると考える。

また、内分泌療法歴のない患者に対する CAPI/FUL 投与は推奨されないと考えることから、効能・効果は内分泌療法後に増悪した乳癌である旨を記載することが適切と判断した。

以上より、CAPItello-291 試験の対象がアロマターゼ阻害剤による治療歴のある患者であったことについて添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、CAPI の効能・効果を「内分泌療法後に増悪した *PIK3CA*、*AKT1* 又は *PTEN* 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切と判断した。

- CAPI の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、CAPI の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

なお、CAPI/FUL 投与と既存の他の薬物療法（FUL 及び CDK4/6 阻害剤の併用投与、エベロリムス及び内分泌療法剤の併用投与等）との使い分けについては、CDK4/6 阻害剤による治療歴の有無にかかわらず、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬物療法を優先すべきかに関して不明であり、それぞれの有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されるものと判断した。

7.R.4.2 PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異の検査について

機構は、「7.R.4.1 CAPI/FUL 投与の臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討を踏まえ、CAPI/FUL 投与の適応患者の選択にあたって使用する PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異の検査について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CAPItello-291 試験では、遺伝子変異の有無にかかわらず患者の組入れが行われたものの、中華人民共和国以外では腫瘍組織を用いて Foundation Medicine 社の「FoundationOne CDx assay」により検査が行われた⁵⁵⁾。CAPItello-291 試験において、PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有する患者のうち、「FoundationOne CDx assay」を用いて遺伝子変異が確認された患者集団におけるプラセボ群に対する CAPI 群の PFS のハザード比 [95%CI] は 0.49 [0.38, 0.64] であり、PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有する患者集団全体の結果と同様であったことから、CAPI/FUL 投与にあたっては、「FoundationOne CDx assay」と同一の検査法である中外製薬株式会社の「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」を用いて患者を選択することが適切と考える。

CAPItello-291 試験において対象とされた PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異及び製造販売後に「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」によって陽性又は陰性の判定が可能な PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異は、表 67 のとおりであり、いずれも公表論文等に基づき PI3K/AKT シグナル伝達経路の活性化に寄与することが示唆されている遺伝子異常である。

表 67 CAPItello-291 試験において対象とされた PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異及び「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」において陽性と判定される PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異

遺伝子	変異
PIK3CA	R88Q、N345K、C420R、E542K、E545A、E545D、E545G、E545K、E545Q、Q546E、Q546K、Q546P、Q546R、M1043I、M1043V、H1047L、H1047R、H1047Y 及び G1049R
AKT1	E17K
PTEN	C124R、C124S、G129E、G129V、G129R、R130Q、R130G、R130L、R130P、C136R、C136Y、S170R 及び R173C ナンセンス変異、フレームシフト又はスプライス部位変異（開始コドンに影響を及ぼす変異を含む）、1 つ以上のエクソンのホモ接合体欠失、タンパク機能を損なうと予測される遺伝子再構成（遺伝子内の重複、欠損、逆位を含む）

以上より、CAPI の使用にあたっては「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」を用いて患者を選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

なお、「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」以外にも CAPI/FUL 投与の適応判定の補助を使用目的とする体外診断用医薬品又は医療機器を開発中である。

機構は、申請者の説明を了承した。

⁵⁵⁾ 中華人民共和国では Burning Rock 社の「OncoScreen PlusTM clinical trial assay」により検査が行われた。

7.R.5 用法・用量について

CAPI 及び FUL の用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、下表のように設定されていた（FUL については、既承認の内容から取消線部削除、下線部追加）。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
CAPI	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には CAPI として 1 回 400 mg を 1 日 2 回、4 日間連続して経口投与し、その後 3 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	• FUL 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 • 副作用発現時の CAPI の休薬・減量・中止の目安について。
FUL	通常、成人には FUL 2 筒（FUL として 500 mg 含有）を、初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに 1 回、左右の臀部に 1 筒ずつ筋肉内投与する。なお、閉経前乳癌に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で CDK4/6 阻害剤 他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。	• 1 回の投与で FUL 2 筒を一側の臀部に投与しないこと。 • 硬結に至ることがあるので、注射部位を毎回変更するなど十分注意して投与すること。 • <u>閉経前乳癌に対して FUL と併用する他の抗悪性腫瘍剤については、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。</u>

機構は、「6.R.2 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、CAPI 及び FUL の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定することが適切と判断した（FUL については、既承認の内容から取消線部削除、下線部追加）。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
CAPI	FUL との併用において、通常、成人には CAPI として 1 回 400 mg を 1 日 2 回、4 日間連続して経口投与し、その後 3 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	• 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 • 副作用発現時の CAPI の休薬・減量・中止の目安について。 • 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、CAPI の 1 回用量を 320 mg に減量すること。
FUL	通常、成人には FUL 2 筒（FUL として 500 mg 含有）を、初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに 1 回、左右の臀部に 1 筒ずつ筋肉内投与する。なお、閉経前乳癌に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で CDK4/6 阻害剤 他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。	• 1 回の投与で FUL 2 筒を一側の臀部に投与しないこと。 • 硬結に至ることがあるので、注射部位を毎回変更するなど十分注意して投与すること。 • <u>併用する他の抗悪性腫瘍剤については、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。</u>

7.R.5.1 CAPI/FUL 投与の用法・用量について

申請者は、CAPI/FUL 投与の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に、CAPItello-291 試験における CAPI の用法・用量を FUL との併用（閉経前の患者に対しては LH-RH アゴニストも併用）において、CAPI 400 mg を BID で 4 on/3 off と設定した。当該試験において、CAPI/FUL 投与の臨床的有用性が示された（7.1.2.2 参照）ことから、CAPItello-291 試験の設定に基づき CAPI の用法・用量を設定した。

- FAKTION 試験⁵⁰⁾の用量漸増パートにおいて、FUL との併用時の CAPI の開始用量である 400 mg を BID で 4 on/3 off においては、DLT が認められなかったこと、及び 480 mg を BID で 4 on/3 off においては、忍容可能と判断されなかったこと等を踏まえ、10-01 試験のパート E 及び F において 400 mg を BID で 4 on/3 off について検討された結果、安全性が確認されたこと（7.3.2.4 及び 7.3.2.5 参照）

ただし、FUL 以外の内分泌療法剤と CAPI を併用投与した際の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないことから、FUL 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用については推奨されないと考える。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、CAPI の用法・用量を「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカピバセルチブとして1回 400 mg を1日2回4日間連続して経口投与し、その後3日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

- FUL 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時の本剤の休薬・減量・中止の目安について。

また、FUL については、既承認の閉経前乳癌に係る用法・用量が CDK4/6 阻害剤との併用に限定されていることから、臨床成績の項において、CAPI 等の FUL と併用された抗悪性腫瘍剤を記載し、用法・用量に関連する注意の項に下記の注意喚起を追加した上で、閉経前乳癌に係る用法・用量を、「閉経前乳癌に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。」と設定した。

- 閉経前乳癌に対して本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤については、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、FUL 以外の薬剤との併用投与は推奨されないので、FUL と併用する旨を CAPI の用法・用量に記載することが適切と判断した。また、FUL と併用する抗悪性腫瘍剤については、閉経の前後にかかわらず臨床成績の項を参照した上で選択することが適切と考える。

以上より、CAPI 及び FUL の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を、下表のように設定することが適切と判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
CAPI	FUL との併用において、通常、成人には CAPI として1回 400 mg を1日2回、4日間連続して経口投与し、その後3日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	• 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 • 副作用発現時の CAPI の休薬・減量・中止の目安について。 • 強い CYP3A 阻害剤との併用について。
FUL	通常、成人には本剤 2 筒（FUL として 500 mg 含有）を、初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに1回、左右の臀部に1筒ずつ筋肉内投与する。なお、閉経前乳癌に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。	• 1 回の投与で本剤 2 筒を一側の臀部に投与しないこと。 • 硬結に至ることがあるので、注射部位を毎回変更するなど十分注意して投与すること。 • 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤については、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

7.R.5.2 休薬・減量・投与中止の目安について

申請者は、CAPI の休薬・減量の目安について、以下のように説明している。

CAPItello-291 試験では、CAPI の用量調節基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより CAPI/FUL 投与の臨床的有用性が示されたことから、CAPItello-291 試験の設定に基づき用法・用量に関連する注意の項において、休薬・減量・投与中止の目安を設定した。ただし、下記の点について CAPItello-291 試験の設定に変更を加えた。

- ① Grade 2 の高血糖について、CAPItello-291 試験では、無症候性の Grade 2 の場合は同一用量で継続す

る旨、症候性の場合は最長 21 日間休薬し、回復後同一用量で再開する旨が規定されていたものの、投与サイクル、来院に係る患者の負担等を考慮し、28 日以内の休薬期間で回復した場合は同一用量で再開可能とし、休薬期間が 28 日を超えた場合には、回復後 1 段階減量した用量で投与を再開することとした。

- ② Grade 3 の高血糖について、CAPItello-291 試験では、最長 21 日間休薬する旨が規定されていたものの、投与サイクル、来院に係る患者の負担等を考慮し、最長 28 日間休薬することとした。
- ③ Grade 4 の高血糖について、CAPItello-291 試験においては CAPI の投与中止を検討することとされていたものの、患者の状態に応じて CAPI による治療を検討することが適切と考えることから、24 時間以内に Grade 3 以下となった場合には投与を再開することが可能な設定とした。
- ④ Grade 2 の下痢について、CAPItello-291 試験では最長 21 日間休薬し、回復後同一用量で再開する旨が規定されていたものの、投与サイクル及び来院に係る患者の負担等を考慮し、28 日以内の休薬期間で回復した場合は同一用量又は 1 段階減量して再開可能とし、休薬期間が 28 日を超えた場合には、回復後 1 段階減量した用量で投与を再開することとした。
- ⑤ Grade 3 の下痢について、CAPItello-291 試験では最長 21 日間休薬し、回復後同一用量又は 1 段階減量して再開する旨が規定されていたものの、投与サイクル及び来院に係る患者の負担等を考慮し、28 日以内の休薬期間で回復した場合は 1 段階減量して再開可能とした。
- ⑥ Grade 2 の発疹及びその他の皮膚障害について、CAPItello-291 試験では同一用量で継続する旨が規定されていたものの、患者の状態に応じて休薬することが適切と考えることから、Grade 2 の発疹及びその他の皮膚障害が持続する場合に休薬することとした。
- ⑦ 高血糖、下痢、及び皮膚障害以外の Grade 2（忍容不能な場合）及び Grade 3 の副作用について、CAPItello-291 試験では、最長 21 日間休薬し、回復後同一用量又は 1 段階減量した用量で投与を再開する旨が規定されていたものの、副作用の内容に応じて検討することが適切と考えることから、一律の休薬期間は設定しなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、上記③及び⑦の変更並びに上記①、②、④及び⑤における休薬期間の変更については、CAPI/FUL 投与の安全性に及ぼす影響は不明と考えることから、CAPItello-291 試験における設定等を踏まえ、下記のように設定することが適切と判断した。

減量の目安

減量レベル	1 回用量
通常投与量	400 mg
1 段階減量	320 mg
2 段階減量	200 mg
3 段階減量	投与中止

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度*	処置
高血糖	症候性の Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 21 日以内に回復した場合、同一用量で投与を再開する。 21 日を過ぎてから回復した場合、1 段階減量した用量で投与を再開する。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 21 日以内に回復した場合、1 段階減量した用量で投与を再開する。 21 日以内に回復しなかった場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
下痢	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 21 日以内に回復した場合、同一用量又は 1 段階減量した用量で投与を再開する。 21 日以内に回復しなかった場合、又は再発した場合、1 段階減量した用量で投与を再開する。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 21 日以内に回復した場合、1 段階減量した用量で投与を再開する。 21 日以内に回復しなかった場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
発疹及びその他の皮膚障害	Grade 2	持続する場合、休薬する。 投与を再開する場合、同一用量で再開する。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 28 日以内に回復した場合、1 段階減量した用量で投与を再開する。 28 日以内に回復しなかった場合、投与を中止する。 Grade 3 以上の忍容不能な発疹又はその他の皮膚障害が再発した場合、投与の中止を検討する。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2（忍容不能な場合）及び Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 21 日以内に回復した場合、同一用量又は 1 段階減量した用量で投与を再開する。 21 日以内に回復しなかった場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。

*：高血糖の Grade は NCI-CTCAE v4.03 に、その他の副作用の Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

7.R.6.1 CAPI

申請者は、CAPI の製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における CAPI の安全性等を検討することを目的として、内分泌療法後に増悪した *PIK3CA*、*AKT1* 又は *PTEN* 遺伝子変異を有する HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、CAPI/FUL 投与における安全性プロファイルを踏まえ（7.R.3.1 参照）、高血糖及び高血糖に伴う急性合併症⁵⁶⁾を設定した。

本調査の安全性検討事項及び対象患者を考慮し、調査手法として製造販売後データベース調査又は使用成績調査の実施を検討している。なお、使用成績調査を実施する場合の目標症例数及び観察期間は下記のとおりである。

- 目標症例数：CAPItello-291 試験の CAPI 群における高血糖の発現率を考慮し、150 例（高血糖の急

⁵⁶⁾ MedDRA PT の「糖尿病性高血糖性昏睡」、「糖尿病性高浸透圧性昏睡」、「糖尿病性ケトアシドーシス」、「糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖性昏睡」、「高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群」及び「高血糖性クリーゼ」に該当する事象

性合併症の発現率が 0.3% (1/355 例) であったことを踏まえると、当該事象の発現状況に基づいて目標症例数を設定することは困難と考えることから、当該事象については認められた場合に情報収集する)。

- 観察期間：CAPItello-291 試験の CAPI 群における高血糖及び高血糖の急性合併症の発現時期を考慮し、6 カ月間。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して CAPI を投与した際の安全性情報は限られていること等から、使用実態下での CAPI の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、高血糖を設定することが適切と判断した。また、当該事象の発現に影響を与える要因について、比較対照を設定した探索等により、有用な情報が得られる可能性があること等を考慮すると、本調査を製造販売後データベース調査として実施すること一案と考える。なお、製造販売後データベース調査として実施する場合の情報収集の手法等の詳細については、引き続き検討が必要と判断した。

7.R.6.2 FUL

申請者は、CAPI との併用投与に関して新たに特定された安全性上の懸念はないことから (7.R.3 参照)、現時点では、新たな製造販売後調査を本申請に係る承認取得後直ちに実施する必要はなく、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第 I 相試験 (10-04 試験)

有害事象は、CAPI①80 mg BID (連日投与) コホートで3/3例 (100%)、②240 mg BID (連日投与) コホートで6/7例 (85.7%)、③320 mg BID (連日投与) コホートで6/6例 (100%)、④400 mg BID (連日投与) コホートで5/5例 (100%)、⑤360 mg BID (4 on/3 off) コホートで8/8例 (100%)、⑥480 mg BID (4 on/3 off) コホートで6/6例 (100%)、⑦640 mg BID (2 on/5 off) コホートで6/6例 (100%) に認められ、CAPI との因果関係が否定できない有害事象は、①3/3例 (100%)、②6/7例 (85.7%)、③6/6例 (100%)、④5/5例 (100%)、⑤7/8例 (87.5%)、⑥6/6例 (100%)、⑦6/6例 (100%) に認められた。

各コホートで発現率が40%以上の有害事象は、①貧血2例 (66.7%)、②下痢5例 (71.4%)、発熱及び頭痛各4例 (57.1%)、高血糖、耐糖能障害、悪心、口内炎及び貧血各3例 (42.9%)、③下痢及び悪心各5例 (83.3%)、高血糖、食欲減退、血中クレアチニン増加及び斑状丘疹状皮疹各4例 (66.7%)、耐糖能障害、低ナトリウム血症、口内炎、発熱、疲労、白血球数減少及び蛋白尿各3例 (50.0%)、④高血糖、下痢、悪心、発熱及び斑状丘疹状皮疹各5例 (100%)、食欲減退及び口内炎各4例 (80.0%)、嘔吐、疲労及び血中クレアチニン増加各3例 (60.0%)、低アルブミン血症、リンパ球数減少及び肝機能異常各2例 (40.0%)、⑤下痢7例 (87.5%)、高血糖及び食欲減退各5例 (62.5%)、⑥斑状丘疹状皮疹6例 (100%)、

高血糖及び下痢各5例（83.3%）、白血球数減少及び蛋白尿各4例（66.7%）、耐糖能障害、悪心、口内炎及び発熱各3例（50.0%）、⑦高血糖6例（100%）、下痢及び蛋白尿各5例（83.3%）、食欲減退、悪心、嘔吐及び斑状丘疹状皮疹各3例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は⑥1/6例（16.7%）、⑦2/6例（33.3%）に認められた（①～⑤は該当なし）。各群2例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

CAPIの投与中止に至った有害事象は②1/7例（14.3%）、③1/6例（16.7%）、④1/5例（20.0%）、⑥1/6例（16.7%）、⑦1/6例（16.7%）に認められた（①及び⑤は該当なし）。各群2例以上に認められたCAPIの投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅰ相試験（10-01 試験）

7.3.2.1 パート A 及び B

有害事象は全例に認められ、CAPIとの因果関係が否定できない有害事象は、CAPI①80 mg BID（連日投与）コホートで4/5例（80.0%）、②160 mg BID（連日投与）コホートで4/5例（80.0%）、③240 mg BID（連日投与）コホートで6/6例（100%）、④320mg BID（連日投与）コホートで11/12例（91.7%）、⑤400 mg BID（連日投与）コホートで11/11例（100%）、⑥480 mg BID（連日投与）コホートで6/6例（100%）、⑦600 mg BID（連日投与）コホートで2/2例（100%）、⑧480 mg BID（4 on/3 off）コホートで10/11例（90.9%）、⑨640 mg BID（4 on/3 off）コホートで10/10例（100%）、⑩640 mg BID（2 on/5 off）コホートで7/8例（87.5%）、⑪800 mg BID（2 on/5 off）コホートで14/14例（100%）に認められた。

各コホートで発現率が40%以上の有害事象は、①背部痛3例（60.0%）、高血糖2例（40.0%）、②筋骨格系胸痛3例（60.0%）、悪心、疲労及び斑状丘疹状皮疹各2例（40.0%）、③下痢4例（66.7%）、口内炎3例（50.0%）、④下痢11例（91.7%）、悪心8例（66.7%）、嘔吐、腹痛及び疲労各5例（41.7%）、⑤下痢11例（100%）、食欲減退5例（45.5%）、⑥下痢6例（100%）、悪心5例（83.3%）、嘔吐、発熱、斑状丘疹状皮疹、食欲減退及び高血糖各3例（50.0%）、⑦下痢、悪心、疲労、発熱及び斑状丘疹状皮疹各2例（100%）、嘔吐、高血糖、細菌性尿路感染及び浮動性めまい各1例（50.0%）、⑧下痢9例（81.8%）、悪心及び嘔吐各5例（45.5%）、⑨下痢9例（90.0%）、悪心7例（70.0%）、嘔吐及び食欲減退各5例（50.0%）、高血糖4例（40.0%）、⑩下痢及び疲労各4例（50.0%）、⑪下痢12例（85.7%）、悪心及び疲労各7例（50.0%）、嘔吐6例（42.9%）であった。

重篤な有害事象は①2/5例（40.0%）、②1/5例（20.0%）、④4/12例（33.3%）、⑤6/11例（54.5%）、⑥6/6例（100%）、⑦2/2例（100%）、⑧6/11例（54.5%）、⑨6/10例（60.0%）、⑩5/8例（62.5%）、⑪5/14例（35.7%）に認められた（③は該当なし）。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、④斑状丘疹状皮疹2例（16.7%）、⑤脱水2例（18.2%）、⑥下痢3例（50.0%）、斑状丘疹状皮疹2例（33.3%）、⑦下痢及び斑状丘疹状皮疹各2例（100%）、⑧下痢及び腫瘍疼痛各2例（18.2%）、⑨下痢2例（20.0%）、⑪下痢及び高血糖各2例（14.3%）であり、うち、④斑状丘疹状皮疹2例、⑤脱水2例、⑥下痢3例、斑状丘疹状皮疹2例、⑦下痢及び斑状丘疹状皮疹各2例、⑧下痢2例、⑨下痢2例、⑪下痢及び高血糖各2例は、CAPIとの因果関係が否定されなかった。

CAPIの投与中止に至った有害事象は④2/12例（16.7%）、⑤6/11例（54.5%）、⑥4/6例（66.7%）、⑦2/2例（100%）、⑧1/11例（9.1%）、⑨4/10例（40.0%）、⑩1/8例（12.5%）、⑪1/14例（7.1%）に認められた（①～③は該当なし）。各群で2例以上に認められたCAPIの投与中止に至った有害事象は、⑤下痢3例（27.3%）、⑥斑状丘疹状皮疹3例（50.0%）、⑦斑状丘疹状皮疹2例（100%）であり、いずれも、CAPIとの因果関係が否定されなかった。

7.3.2.2 パート C

有害事象は全例に認められ、CAPIとの因果関係が否定されない有害事象も全例に認められた。

発現率が40%以上の有害事象は、下痢47例（79.7%）、悪心33例（55.9%）、嘔吐26例（44.1%）、食欲減退25例（42.4%）、高血糖及び疲労各24例（40.7%）であった。

重篤な有害事象は27/59例（45.8%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、高血糖及び嘔吐各3例（5.1%）、紅斑性皮疹、低カリウム血症、低マグネシウム血症、下痢及び斑状丘疹状皮疹各2例（3.4%）であり、うち、高血糖3例、嘔吐、紅斑性皮疹、低カリウム血症、低マグネシウム血症、下痢及び斑状丘疹状皮疹各2例は、CAPIとの因果関係が否定されなかった。

CAPIの投与中止に至った有害事象は13/59例（22.0%）に認められた。2例以上に認められたCAPIの投与中止に至った有害事象は、紅斑性皮疹2例（3.4%）であり、CAPIとの因果関係が否定されなかった。

7.3.2.3 パート D

有害事象は全例に認められ、CAPIとの因果関係が否定できない有害事象は、53/59例（89.8%）に認められた。

発現率が40%以上の有害事象は、下痢46例（78.0%）、悪心30例（50.8%）、嘔吐及び疲労各24例（40.7%）であった。

重篤な有害事象は25/59例（42.4%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、下痢3例（5.1%）、ALT増加、AST増加、薬物過敏症、小腸閉塞、嘔吐、急性腎障害、錯乱状態、脱水、悪心及び疲労各2例（3.4%）であり、うち、下痢3例、薬物過敏症、急性腎障害、錯乱状態及び脱水各2例、悪心1例は、CAPIとの因果関係が否定されなかった。

CAPIの投与中止に至った有害事象は7/59例（11.9%）に認められた。2例以上に認められたCAPIの投与中止に至った有害事象は、薬物過敏症2例（3.4%）であり、CAPIとの因果関係が否定されなかった。

7.3.2.4 パート E

有害事象は43/44例（97.7%）に認められ、CAPIとの因果関係が否定できない有害事象は、38/44例（86.4%）に認められた。

発現率が40%以上の有害事象は、下痢28例（63.6%）、悪心23例（52.3%）であった。

重篤な有害事象は13/44例（29.5%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、嘔吐及び背部痛各2例（4.5%）であり、CAPIとの因果関係が否定された。

CAPIの投与中止に至った有害事象は5/44例（11.4%）に認められた。2例以上に認められたCAPIの投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.2.5 パート F

有害事象は全例に認められ、CAPIとの因果関係が否定できない有害事象は、29/31例（93.5%）に認められた。

発現率が40%以上の有害事象は、下痢21例（67.7%）、悪心14例（45.2%）であった。

重篤な有害事象は11/31例（35.5%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、頭痛2例（6.5%）であり、CAPIとの因果関係が否定された。

CAPIの投与中止に至った有害事象は1/31例（3.2%）に認められた。2例以上に認められたCAPIの投与

中止に至った有害事象はなかった。

7.3.3 国際共同第Ⅲ相試験（CAPItello-291 試験）

有害事象は CAPI 群で 343/355 例（96.6%）、プラセボ群で 288/350 例（82.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は CAPI 群で 320/355 例（90.1%）、プラセボ群で 189/350 例（54.0%）に認められた。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 68 のとおりであった。

表 68 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	CAPI 群 355 例		プラセボ群 350 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	343 (96.6)	152 (42.8)	288 (82.3)	55 (15.7)
胃腸障害				
下痢	257 (72.4)	33 (9.3)	70 (20.0)	1 (0.3)
悪心	123 (34.6)	3 (0.8)	54 (15.4)	2 (0.6)
嘔吐	73 (20.6)	6 (1.7)	17 (4.9)	2 (0.6)
口内炎	52 (14.6)	7 (2.0)	17 (4.9)	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹	78 (22.0)	19 (5.4)	15 (4.3)	1 (0.3)
斑状丘疹状皮疹	57 (16.1)	22 (6.2)	9 (2.6)	0
そう痒症	44 (12.4)	2 (0.6)	23 (6.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	74 (20.8)	2 (0.6)	45 (12.9)	2 (0.6)
無力症	47 (13.2)	4 (1.1)	36 (10.3)	2 (0.6)
代謝および栄養障害				
食欲減退	59 (16.6)	1 (0.3)	22 (6.3)	2 (0.6)
高血糖	58 (16.3)	8 (2.3)	13 (3.7)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症				
尿路感染	36 (10.1)	5 (1.4)	23 (6.6)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	33 (9.3)	1 (0.3)	38 (10.9)	0
神経系障害				
頭痛	60 (16.9)	1 (0.3)	43 (12.3)	2 (0.6)
血液およびリンパ系障害				
貧血	37 (10.4)	7 (2.0)	17 (4.9)	4 (1.1)

重篤な有害事象は CAPI 群で 57/355 例（16.1%）、プラセボ群で 28/350 例（8.0%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、CAPI 群で下痢 6 例（1.7%）、斑状丘疹状皮疹 5 例（1.4%）、嘔吐 4 例（1.1%）、高血糖及び急性腎障害各 3 例（0.8%）、誤嚥性肺炎、敗血症及び無力症各 2 例（0.6%）、プラセボ群で血小板数減少 3 例（0.9%）、嘔吐、高カルシウム血症及び悪心各 2 例（0.6%）であった。このうち、CAPI 群の下痢 6 例、斑状丘疹状皮疹 5 例、嘔吐、高血糖及び急性腎障害各 3 例、無力症 2 例、プラセボ群の血小板数減少 3 例、嘔吐及び悪心各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は CAPI 群で 47/355 例（13.2%）、プラセボ群で 8/350 例（2.3%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、CAPI 群で発疹 11 例（3.1%）、下痢及び嘔吐各 7 例（2.0%）、斑状丘疹状皮疹 5 例（1.4%）、発熱 4 例（1.1%）、悪心、AST 増加及び ALT 増加各 3 例（0.8%）、錯感覚、急性腎障害、薬疹、蕁麻疹及び敗血症各 2 例（0.6%）であり、プラセボ群で嘔吐 2 例（0.6%）であった。このうち、CAPI 群の発疹 11 例、下痢及び嘔吐各 7

例、斑状丘疹状皮疹 5 例、発熱 4 例、悪心、AST 増加及び ALT 増加各 3 例、錯感覚、急性腎障害、薬疹及び蕁麻疹各 2 例、プラセボ群の嘔吐 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 国際共同第 I / II 相試験 (10-02 試験)

7.3.4.1 パート A

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

各コホートで発現率が40%以上の有害事象は、CAPI①560 mg BID (2 on/5 off) コホートで下痢11例 (91.7%)、悪心8例 (66.7%)、神経毒性、無力症及び貧血各5例 (41.7%)、②640 mg BID (2 on/5 off) コホートで下痢7例 (87.5%)、悪心、浮動性めまい及び無力症各5例 (62.5%)、頭痛、脱毛症、背部痛及び貧血各4例 (50.0%)、③360 mg BID (4 on/3 off) コホートで下痢5例 (100%)、悪心、紅斑性皮疹、脱毛症及び上気道感染各3例 (60.0%)、嘔吐、口内乾燥、便秘、腹部膨満、発熱、疲労、味覚異常、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、湿性咳嗽、鼻咽頭炎、背部痛、食欲減退、高血糖及び好中球減少症各2例 (40.0%)、④400 mg BID (4 on/3 off) コホートで下痢及び無力症各6例 (85.7%)、神経毒性及び筋肉痛各3例 (42.9%)、⑤480 mg BID (4 on/3 off) コホートで下痢6例 (100%)、悪心5例 (83.3%)、嘔吐4例 (66.7%)、口内炎、無力症、発熱、紅斑性皮疹及び食欲減退各3例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象は①1/12例 (8.3%)、②3/8例 (37.5%)、④1/7例 (14.3%)、⑤4/6例 (66.7%) に認められた (③は該当なし)。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は①1/12例 (8.3%)、②1/8例 (12.5%)、③2/5例 (40.0%)、④3/7例 (42.9%)、⑤3/6例 (50.0%) に認められた。各群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.4.2 パート B

有害事象はCAPI群で51/54例 (94.4%)、プラセボ群で50/55例 (90.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はCAPI群で47/54例 (87.0%)、プラセボ群で44/55例 (80.0%) に認められた。

各群で発現率が40%以上の有害事象は、CAPI群で下痢41例 (75.9%)、脱毛症28例 (51.9%)、プラセボ群で脱毛症27例 (49.1%) であった。

重篤な有害事象はCAPI群で12/54例 (22.2%)、プラセボ群で8/55例 (14.5%) に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、CAPI群で肺炎4例 (7.4%)、下痢、脱水及び発熱性好中球減少症各2例であった。このうち、CAPI群の肺炎、下痢及び発熱性好中球減少症各2例、脱水1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は CAPI 群で 19/54 例 (35.2%)、プラセボ群で 11/55 例 (20.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、CAPI 群で末梢性ニューロパチー4 例 (7.4%)、肺炎 3 例 (5.6%)、末梢性感覚ニューロパチー及び神経毒性各 2 例 (3.7%) であり、プラセボ群で末梢性ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチー各 2 例 (3.6%) であった。このうち、CAPI 群の末梢性ニューロパチー4 例、末梢性感覚ニューロパチー及び神経毒性各 2 例、肺炎 1 例、プラセボ群の末梢性ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチー各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第 I 相試験 (10-07 試験)

7.3.5.1 パート A

有害事象は全例に認められ、CAPIとの因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

発現率が40%以上の有害事象は、下痢14例 (77.8%)、高血糖10例 (55.6%)、悪心8例 (44.4%)であった。

重篤な有害事象は5/18例 (27.8%) に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は3/18例 (16.7%) に認められた。2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.5.2 パート B

有害事象は全例に認められ、CAPIとの因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

発現率が40%以上の有害事象は、下痢10例 (83.3%)、悪心及び疲労各8例 (66.7%)、高血糖6例 (50.0%)、嘔吐及び皮膚乾燥各5例 (41.7%)であった。

重篤な有害事象は6/12例 (50.0%) に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、下痢3例 (25.0%)、斑状丘疹状皮疹2例 (16.7%)であった。このうち、下痢及び斑状丘疹状皮疹各2例は、CAPIとの因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は3/12例 (25.0%) に認められた。2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.1) に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

CAPI は、AKT に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、AKT を介したシグナル伝達を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品である。

提出された資料から、内分泌療法後に増悪した *PIK3CA*、*AKT1* 又は *PTEN* 遺伝子変異を有する HR 陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する CAPI/FUL 投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。CAPI/FUL 投与は上記の疾患における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 2 月 15 日

申請品目

① [販 売 名] トルカブ錠 160 mg、同錠 200 mg
[一 般 名] カピバセルチブ
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 5 月 31 日

② [販 売 名] フェソロデックス筋注 250 mg
[一 般 名] フルベストラント
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 5 月 31 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

ER 陽性かつ HER2 陰性であり、アロマターゼ阻害剤を含む内分泌療法後に増悪した手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(CAPitello-291 試験)において、主要評価項目とされた ITT 集団及び *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異陽性の患者集団(変異陽性集団)における治験責任医師判定による PFS について、プラセボ群に対する CAPI 群の優越性が示された。その上で、機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、CAPitello-291 試験における遺伝子変異の有無別の有効性の解析結果等を踏まえ、当該試験の対象患者のうち、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異陽性の患者に対する CAPI/FUL 投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、内分泌療法後に増悪した HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する CAPI/FUL 投与時に特に注意を要する有害事象は、CAPI 及び FUL についてそれぞれ以下の事象であると判断した。

<CAPI>

下痢、高血糖、皮膚障害、腎障害及び QT 間隔延長

<FUL>

既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（注射部位反応、血栓・塞栓症、肝機能異常、膣出血及び骨粗鬆症）（「平成 29 年 7 月 14 日付け審査報告書 フェソロデックス筋注 250 mg」参照）

また、機構は、CAPI/FUL 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、CAPI 及び FUL の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、CAPI/FUL 投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、CAPI 及び FUL の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した（FUL については、既承認の内容から取消線部削除、下線部追加）。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
CAPI	内分泌療法後に増悪した <i>PIK3CA</i> 、 <i>AKT1</i> 又は <i>PTEN</i> 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の手術不能又は再発乳癌	• CAPI の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。 • 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、CAPI の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 • 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、<i>PIK3CA</i>、<i>AKT1</i> 又は <i>PTEN</i> 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
FUL	乳癌	• FUL の使用開始にあたっては、原則として HR の発現の有無を確認し、HR が陰性と判断された場合には FUL を使用しないこと。 • FUL の手術の補助療法術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。 • 臨床試験に組み入れられた患者の <i>HER2</i> の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、FUL の有効性及び安全性を十分に確認した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、CAPI 及び FUL の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切判断した（FUL については、既承認の内容から取消線部削除、下線部追加）。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
CAPI	FUL との併用において、通常、成人には CAPI として 1 回 400 mg を 1 日 2 回、4 日間連続して経口投与し、その後 3 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 - 副作用発現時の CAPI の休薬・減量・中止の目安について。 - 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、CAPI の 1 回用量を 320 mg に減量すること。
FUL	通常、成人には FUL 2 筒 (FUL として 500 mg 含有) を、初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに 1 回、左右の臀部に 1 筒ずつ筋肉内投与する。なお、閉経前乳癌に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で CDK4/6 阻害剤他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。	1 回の投与で FUL 2 筒を一側の臀部に投与しないこと。 - 硬結に至ることがあるので、注射部位を毎回変更するなど十分注意して投与すること。 - 併用する他の抗悪性腫瘍剤については、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

CAPI の減量の目安

減量レベル	1 回用量
通常投与量	400 mg
1 段階減量	320 mg
2 段階減量	200 mg
3 段階減量	投与中止

CAPI の副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度*	処置
高血糖	症候性の Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 21 日以内に回復した場合、同一用量で投与を再開する。 21 日を過ぎてから回復した場合、1 段階減量した用量で投与を再開する。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 21 日以内に回復した場合、1 段階減量した用量で投与を再開する。 21 日以内に回復しなかった場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
下痢	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 21 日以内に回復した場合、同一用量又は 1 段階減量した用量で投与を再開する。 21 日以内に回復しなかった場合、又は再発した場合、1 段階減量した用量で投与を再開する。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 21 日以内に回復した場合、1 段階減量した用量で投与を再開する。 21 日以内に回復しなかった場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
発疹及びその他の皮膚障害	Grade 2	持続する場合、休薬する。 再開する場合、同一用量で投与する。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 28 日以内に回復した場合、1 段階減量した用量で投与を再開する。 28 日以内に回復しなかった場合、投与を中止する。 Grade 3 以上の忍容不能な発疹又はその他の皮膚障害が再発した場合、投与の中止を検討する。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2 (忍容不能な場合) 及び Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 21 日以内に回復した場合、同一用量又は 1 段階減量した用量で投与を再開する。 21 日以内に回復しなかった場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。

*：高血糖の Grade は NCI-CTCAE v4.03 に、その他の副作用の Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者は用法・用量に関連する注意の項における用量調節の目安については以下の点を整備した上でこれに従う旨を回答した。

- CAPItello-291 試験の設定に基づき、Grade 2（忍容不能な場合）及び Grade 3 の高血糖、下痢並びに発疹及びその他の皮膚障害以外の副作用について、Grade 1 以下又は忍容可能な Grade 2 に回復するまで休薬する旨を記載する

機構は、申請者の回答を了承した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

1.5.1 CAPI

申請者は、製造販売後の使用実態下における CAPI の安全性等を検討することを目的として、内分泌療法後に増悪した *PIK3CA*、*AKT1* 又は *PTEN* 遺伝子変異を有する HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、高血糖及び高血糖に伴う急性合併症を安全性検討事項とした製造販売後調査を計画している。なお、調査手法として、製造販売後データベース調査又は使用成績調査を検討しており、使用成績調査を実施する場合の目標症例数及び観察期間は、それぞれ 150 例及び 6 カ月間と設定する予定である。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、内分泌療法後に増悪した *PIK3CA*、*AKT1* 又は *PTEN* 遺伝子変異を有する HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

また、上記の患者を対象とした製造販売後調査の計画について、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、以下のように判断した。

- 安全性検討事項について、高血糖を設定することが適切である。
- 当該事象の発現に影響を与える要因について、比較対照を設定した探索等により、有用な情報が得られる可能性があること等を考慮すると、本調査を製造販売後データベース調査として検討することも一案と考える。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、製造販売後調査の実施計画を検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項として高血糖を設定する。
- 高血糖の情報を取得可能なデータベースが存在することから、上記の対象患者における高血糖のリスク因子等を検討することを目的とした製造販売後データベース調査を実施する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における CAPI の医薬品リスク管理計画（案）について、表 69 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 70 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 69 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 高血糖 - 重度の下痢 - 重度の皮膚障害 - CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	- 腎機能障害 - QT 間隔延長	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 70 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 製造販売後データベース調査	該当なし	市販直後調査による情報提供

1.5.2 FUL

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点では、新たな製造販売後調査を本一変申請に係る承認取得後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、CAPI 及び FUL の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、CAPI について下記の承認条件を付した上で、CAPI 及び FUL をそれぞれ以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、CAPI は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

（トルカブ錠 160 mg、同錠 200 mg）

[効能・効果]

内分泌療法後に増悪した *PIK3CA*、*AKT1* 又は *PTEN* 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

[用法・用量]

フルベストラントとの併用において、通常、成人にはカピバセルチブとして1回400 mgを1日2回、4日間連続して経口投与し、その後3日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

1. 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
3. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*PIK3CA*、*AKT1* 又は *PTEN* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

[用法・用量に関連する注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の目安を考慮して、休薬・減量・中止すること。

減量の目安

減量レベル	1回用量
通常投与量	400 mg
1段階減量	320 mg
2段階減量	200 mg
3段階減量	投与中止

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 注)	処置
高血糖	症候性の Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 21 日以内に回復した場合、同一用量で投与を再開する。 21 日を過ぎてから回復した場合、1 段階減量した用量で投与を再開する。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 21 日以内に回復した場合、1 段階減量した用量で投与を再開する。 21 日以内に回復しなかった場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。

副作用	程度 注)	処置
下痢	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 21 日以内に回復した場合、同一用量又は 1 段階減量した用量で投与を再開する。 21 日以内に回復しなかった場合、又は再発した場合、1 段階減量した用量で投与を再開する。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 21 日以内に回復した場合、1 段階減量した用量で投与を再開する。 21 日以内に回復しなかった場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
発疹及びその他の皮膚障害	Grade 2	持続する場合、休薬する。 再開する場合、同一用量で投与する。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 28 日以内に回復した場合、1 段階減量した用量で投与を再開する。 28 日以内に回復しなかった場合、投与を中止する。 Grade 3 以上の忍容不能な発疹又はその他の皮膚障害が再発した場合、投与の中止を検討する。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2 (忍容不能な場合) 及び Grade 3	Grade 1 以下又は忍容可能な Grade 2 に回復するまで休薬する。 21 日以内に回復した場合、同一用量又は 1 段階減量した用量で投与を再開する。 21 日以内に回復しなかった場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。

注) 高血糖の Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に、その他の副作用の Grade は NCI-CTCAE ver 5.0 に準じる。

3. 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本剤の 1 回用量を 320 mg に減量すること。

(フェソロデックス筋注 250 mg)

[効能・効果] (変更なし)

乳癌

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除)

通常、成人には本剤 2 筒（フルベストラントとして 500 mg 含有）を、初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに 1 回、左右の臀部に 1 筒ずつ筋肉内投与する。なお、閉経前乳癌に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で ~~CDK4/6 阻害剤~~他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。

[禁忌] (変更なし)

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
2. 授乳婦
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

1. 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。
2. 本剤の手術の補助療法術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

3. 臨床試験に組み入れられた患者の **HER2** の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加）

1. 1回の投与で本剤2筒を一側の臀部に投与しないこと。
2. 硬結に至ることがあるので、注射部位を毎回変更するなど十分注意して投与すること。
3. 併用する他の抗悪性腫瘍剤については、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AGC	cAMP-dependent protein kinases A, cGMP-dependent protein kinases G, and phospholipid-dependent protein kinases C	cAMP-依存性プロテインキナーゼ A、cGMP-依存性プロテインキナーゼ G 及びリン脂質依存性プロテインキナーゼ C
AKT	protein kinase B	
A _{lag}	absorption lag time	吸収遅延時間
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APD ₅₀	action potential duration at 50% repolarization	50%再分極時の活動電位持続時間
APD ₆₀	action potential duration at 60% repolarization	60%再分極時の活動電位持続時間
APD ₇₀	action potential duration at 70% repolarization	70%再分極時の活動電位持続時間
APD ₉₀	action potential duration at 90% repolarization	90%再分極時の活動電位持続時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央評価
BID	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
CAPI		カピバセルチブ
CAPI/FUL		CAPI と FUL との併用
CDK4/6	cyclin dependent kinase 4 and 6	サイクリン依存性キナーゼ 4 及び 6
CHO 細胞株	chinese hamster ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識した CAPI
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
F ₁	bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
FUL		フルベストラント
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GLDH	glutamate dehydrogenase	グルタミン酸脱水素酵素
GSK3β	glycogen synthase kinase 3 beta	

略語	英語	日本語
P _{app} A→B	apparent permeability in apical to basal direction	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
PAR	proven acceptable range	立証された許容範囲
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PgR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PIF	photoirritancy factor	平均光作用
PI3K	phosphoinositide 3-kinase	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
PI3K/AKT	phosphatidylinositol 3-kinase/ protein kinase B	
PI3K/AKT/mTOR	phosphatidylinositol 3-kinase/ protein kinase B/ mammalian target of rapamycin	
PIK3CA/AKT1/PTEN	phosphatidylinositol 3-kinase/ protein kinase B 1/ phosphatase and tensin homolog	
PIK3CA	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha	
PIP2	phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate	ホスファチジルイノシトール二リン酸
PIP3	phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate	ホスファチジルイノシトール三リン酸
PTEN	phosphatase and tensin homolog	
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PKA	protein kinase A	プロテインキナーゼ A
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PRAS40	proline-rich Akt substrate 40 kDa	
PT	preferred term	基本語
PTEN	phosphatase and tensin homolog	
PVC	polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
QD	quaque die	1 日 1 回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
ΔQTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
QTcR		心拍数で補正した QT
QW	quaque a week	1 週間間隔
Rac	ras-related C3 botulinum toxin substrate	
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
ROCK	Rho associated protein kinase	
S6	ribosomal protein S6	
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TSC	tuberous sclerosis complex	
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸

略語	英語	日本語
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV-VIS	ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
VASP	vasodilator stimulated phosphoprotein	
YES1	YES proto-oncogene 1, Src family tyrosine kinase	
2 on/5 off		2 日間経口投与後、5 日間休薬
4 on/3 off		4 日間経口投与後、3 日間休薬
10-01 試験		D3610C00001 試験
10-02 試験		D3610C00002 試験
10-04 試験		D3610C00004 試験
10-07 試験		D3610C00007 試験
14-03 試験		D3614C00003 試験
14-04 試験		D3614C00004 試験
14-05 試験		D3614C00005 試験
14-07 試験		D3614C00007 試験
CAPItello-291 試験		D3615C00001 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2015 年版 日本乳癌学会編
申請		製造販売承認申請
タモキシフェン		タモキシフェンクエン酸塩
プラセボ/FUL		プラセボとフルベストラントとの併用
変異陽性集団		<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> 遺伝子変異陽性の患者集団
メトホルミン		メトホルミン塩酸塩
ロスバスタチン		ロスバスタチンカルシウム