トルカプ錠 160mg
トルカプ錠 200mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：カピバセルチブ

版番号：[redacted]

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯
カピバセルチブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
1.5.1　開発に至った背景 3
1.5.2　開発の経緯 3
1.5.2.1　品質に関する試験の概略 3
1.5.2.2　非臨床試験の概略 3
1.5.2.3　臨床試験の概略 3
1.5.3　申請効能以外の開発状況 3

図目次

図 1　開発の経緯図 3

1.5.1 開発に至った背景

当該内容については、第 2 部 5.1 項及びその補遺に示した。

1.5.2 開発の経緯

本申請では「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」を対象としている。効能・効果（案）は 1.8.2 項添付文書（案）を参照されたい。また、カピバセルチブの開発の経緯図を図 1 に示す。

1.5.2.1 品質に関する試験の概略

本剤の原薬に関する規格及び試験方法の設定については、第 2 部 3.S.4 項に示した。また原薬の安定性試験成績については、第 2 部 3.S.7 項に示した。

本剤の製剤に関する規格及び試験方法の設定については、第 2 部 3.P.5 項に示した。また製剤の安定性試験成績については、第 2 部 3.P.8 項に示した。

1.5.2.2 非臨床試験の概略

当該内容については、第 2 部 4.1 項に示した。

1.5.2.3 臨床試験の概略

当該内容については、第 2 部 5.1.3 項及びその補遺に示した。

1.5.3 申請効能以外の開発状況

申請者は、カピバセルチブと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法について、開発を進めている。乳癌以外の開発については、前立腺癌を対象とした臨床試験を実施中である。

図 1 開発の経緯図

	CTD 項番号	試験項目	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
原薬	3.2.S.7	安定性																
製剤	3.2.P.8	安定性																
薬理	4.2.1.1	効力を裏付ける試験																
	4.2.1.2	副次的薬理試験																
	4.2.1.3	安定性薬理試験																
	4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験																

薬物動態	4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書	[redacted]																
	4.2.2.2	吸収																	
	4.2.2.3	分布																	
	4.2.2.4	代謝																	
	4.2.2.5	排泄																	
	4.2.2.6	薬物動態的薬物相互作用（非臨床）																	
	4.2.2.7	その他の薬物動態試験																	
毒性	4.2.3.1	単回投与毒性試験																	
	4.2.3.2	反復投与毒性試験																	
	4.2.3.3	遺伝毒性試験																	
	4.2.3.4	がん原生試験																	
	4.2.3.5	生殖発生毒性試験																	
	4.2.3.6	局所刺激性試験																	
	4.2.3.7	その他の試験																	
臨床	5.3.2.1.1	KPJ011 試験																	
	5.3.3.2.1	第 I 相試験 D3610C00001			◆12	----	----	----	----	----	----	----	----	◆4					
	5.3.3.2.3	第 I 相試験 D3610C00004				◆6	----	----	◆7										
	5.3.5.1.1	第 III 相試験 D3615C00001													◆4	----	◆10		

本申請パッケージ内で評価資料とした試験のみ

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：カピバセルチブ

版番号：[redacted]

1.6　外国における使用状況等に関する資料
カピバセルチブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

外国における使用状況

2024 年 1 月末時点において、CAPITello-291 試験成績に基づく承認申請が米国、欧州を含む 20 の国または地域で行われており、米国及びカナダにおいて承認されている。米国における承認年月日は 2023 年 11 月 16 日であり添付文書の概要を以下に示した。

1.6.1　効能又は効果

Truqap（以下、本剤）はフルベストラントとの併用療法により、FDA 承認済みの検査で *PIK3CA*、*AKT1* 又は *PTEN* 遺伝子変異の 1 つ以上が検出されたホルモン受容体（HR）陽性、ヒト上皮増殖因子受容体 2（HER2）陰性の局所進行又は転移性乳癌の成人患者の治療を効能・効果とする。治療対象は、転移性乳癌に対する内分泌療法を中心とする治療レジメンを 1 レジメン以上受けて進行した患者又は術後補助療法中若しくは術後補助療法終了後 12 カ月以内に再発した患者である。

1.6.2　用法及び用量

1.6.2.1　患者の選択

HR 陽性、HER2 陰性の進行又は転移性乳癌患者のうち、腫瘍組織に次の遺伝子変異、すなわち *PIK3CA*、*AKT1* 又は *PTEN* 遺伝子変異の 1 つ以上が検出されることを条件として、本剤による治療の対象となる患者を選択する *［臨床試験（14）参照］*。

PIK3CA、*AKT1* 又は *PTEN* 遺伝子変異の検出に用いる FDA 承認済みの検査に関する情報は次のウェブサイトから入手可能である：http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics

1.6.2.2　推奨される本剤投与開始前の評価

本剤の投与開始前と、投与期間中は定期的に空腹時血糖値（FG）及びヘモグロビン A1C 値（HbA1C）を評価すること *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

1.6.2.3　推奨される用法及び用量

フルベストラントとの併用療法において推奨される本剤の用法・用量として、400 mg を食後又は空腹時に 1 日 2 回（約 12 時間毎）、4 日間経口投与し、その後 3 日間休薬する。本剤の投与は病勢進行が認められるまで又は許容できない毒性が発現するまで継続すること。

1 週間単位の本剤の投与スケジュールを表 1 に示す。

表 1　　1 週間単位の本剤の投与スケジュール

日目	1	2	3	4	5*	6*	7*
朝	200 mg × 2 錠	200 mg × 2 錠	200 mg × 2 錠	200 mg × 2 錠			
夕	200 mg × 2 錠	200 mg × 2 錠	200 mg × 2 錠	200 mg × 2 錠			

* 5、6 及び 7 日目は投与なし

本剤の錠剤はそのまま飲み込むこと。飲み込む前に錠剤を噛んだり、砕いたり、割ったりしてはならない。破損している、亀裂が入っているなど、完全な状態でない錠剤は服用しないこと。

本剤を飲み忘れた場合、服用予定時刻の 4 時間以内であれば、飲み忘れた分を服用するように患者に指示する。患者が服用予定時刻の 4 時間超が経過して飲み忘れに気づいた場合は、飲み忘れた分は飛ばして通常の服用予定時刻に次の分を服用するように患者に指示する。

本剤服用直後に嘔吐した場合、追加分は服用せずに通常の服用予定時刻に次の分を服用するように患者に指示する。

推奨されるフルベストラントの投与に関する情報についてはフルベストラントの添付文書全文を参照すること。

閉経前及び閉経周辺期の女性に対しては、現行の臨床診療基準に従い、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アゴニスト製剤を投与する。

男性については、現行の臨床診療基準に従い、LHRH アゴニスト製剤の投与を検討すること。

1.6.2.4　副作用発現時の用量調節基準

副作用の発現により減量する場合の推奨投与量を表 2 に示す。2 段階の減量を行っても本剤の忍容性が認められない場合は、投与を完全に中止すること。

表 2　副作用の発現により減量する場合の推奨投与量

Truqap	投与量及び投与スケジュール
1 段階目の減量	320 mg を 1 日 2 回、4 日間投与し、その後 3 日間休薬する。
2 段階目の減量	200 mg を 1 日 2 回、4 日間投与し、その後 3 日間休薬する。

推奨される副作用発現時の用量調節基準を表 3 に示す。

表 3　推奨される副作用発現時の本剤の用量調節基準

副作用	重症度*	本剤の用量調節基準
高血糖［空腹時血糖値（FG）］*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*	FG 基準値上限超～160 mg/dL 又は FG 基準値上限超～8.9 mmol/L 又は HbA1C 7%超	経口血糖降下薬の開始又は強化を検討する。
	FG 161～250 mg/dL 又は FG 9～13.9 mmol/L	FG が 160 mg/dL 以下（8.9 mmol/L 以下）に低下するまで休薬する。 休薬後 28 日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。

副作用	重症度*	本剤の用量調節基準
		休薬後、回復までに 28 日を超える期間が経過した場合は、1 段階減量した用量で投与を再開する。
	FG 251～500 mg/dL 又は FG 14～27.8 mmol/L	FG が 160 mg/dL 以下（8.9 mmol/L 以下）に低下するまで休薬する。 休薬後 28 日以内に回復した場合は、1 段階減量した用量で投与を再開する。 休薬後、回復までに 28 日を超える期間が経過した場合は、投与を中止する。
	FG 500 mg/dL 超 又は FG 27.8 mmol/L 超 又は 生命を脅かす高血糖の後遺症（FG 値を問わず）	生命を脅かす高血糖の後遺症が認められた場合又は 24 時間が経過しても 500 mg/dL 以上の FG 値が持続している場合は、投与を中止する。 24 時間以内に FG が 500 mg/dL 以下（27.8 mmol/L 以下）に低下した場合は、該当する Grade に関する表中のガイダンスに従う。
下痢 *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 休薬後 28 日以内に回復した場合は、同一用量又は臨床的に必要であれば 1 段階減量した用量で投与を再開する。 休薬後 28 日を超える期間が経過して回復した場合は、臨床的に必要であれば 1 段階減量した用量で投与を再開する。 再発した場合は、本剤の用量を 1 段階減量する。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 休薬後 28 日以内に回復した場合は、同一用量又は臨床的に必要であれば 1 段階減量した用量で投与を再開する。 休薬後、回復までに 28 日を超える期間が経過した場合は、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
皮膚の副作用 *［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開する。 副作用が持続している又は再発した場合：本剤の用量を 1 段階減量する。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 休薬後 28 日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。 休薬後、回復までに 28 日を超える期間が経過した場合は、1 段階減量した用量で投与を再開する。

副作用	重症度*	本剤の用量調節基準
		Grade 3 の副作用が再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
その他の副作用 *［副作用（6.1）参照］*	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで投与を中断する。 回復後、同一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。 休薬後 28 日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。 休薬後、回復までに 28 日を超える期間が経過した場合は、1 段階減量した用量で投与を再開する。
	Grade 4	投与を中止する。

*重症度（Grade）は、有害事象共通用語規準（CTCAE）Version 5.0 に準じる。

1.6.2.5 強力な及び中等度の CYP3A 阻害剤併用投与時の用量調節基準

強力な CYP3A 阻害剤と本剤の併用投与は避けること。やむを得ず強力な CYP 阻害剤と併用投与する場合は、本剤の用量を 320 mg に減量して 1 日 2 回、4 日間経口投与し、その後 3 日間休薬する*［薬物相互作用（7.1）参照］*。

中等度の CYP3A 阻害剤と併用投与する場合は、本剤の用量を 320 mg に減量して 1 日 2 回、4 日間経口投与し、その後 3 日間休薬する。

強力な又は中等度の CYP3A 阻害剤の投与中止後は、これらの CYP3A 阻害剤の半減期の 3～5 倍の期間が経過した後に、CYP3A 阻害剤併用開始前に服用していた用量で本剤の投与を再開する。

1.6.3 剤形及び含量

錠剤：

- 160 mg：一方の面に「160」、その上に「CAV」と刻印され、もう一方の面には刻印がない、ベージュ色の円形両凸フィルムコーティング錠
- 200 mg：一方の面に「CAV 200」と刻印され、もう一方の面には刻印がない、ベージュ色のカプセル型両凸フィルムコーティング錠

1.6.4 禁忌

本剤は、本剤の有効成分又は添加物のいずれかに対する重度の過敏症の既往がある患者には投与してはならない。

1.6.5　警告及び使用上の注意

1.6.5.1　高血糖

本剤を投与された患者においてケトアシドーシスを伴う重度の高血糖が発現した。I 型糖尿病すなわちインスリンを必要とする糖尿病の患者における本剤の安全性は確立されていない。インスリン依存型糖尿病患者は CAPItello-291 試験の対象から除外されている。

本剤を投与された患者の 18%で高血糖が認められた。Grade 3（インスリン療法の開始、入院加療の必要あり）又は Grade 4（生命を脅かす転帰、緊急処置の必要あり）の高血糖の発現割合は 2.8%であった。糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性代謝代償不全がそれぞれ患者の 0.3%及び 0.6%で認められた。高血糖により減量が必要となった割合は 0.6%で、投与中止に至った割合も 0.6%であった。高血糖初発までの期間の中央値は 15 日（範囲：1～367 日）であった。

高血糖となった患者 65 例のうち、45%が血糖降下薬の投与を必要とした（インスリン 15%、メトホルミン 29%）。本剤投与期間中に血糖降下薬の投与を必要とした 29 例のうち、66%（19/29 例）は本剤の投与中止時点又は最終の追跡調査時点においてもこれらの治療薬を継続していた。

本剤による治療に先立ち、空腹時血糖値（FG）及びヘモグロビン A1c（HbA1c）を評価して血糖値を最適化しておくこと。本剤の投与開始前に、本剤には高血糖を引き起こす可能性があり、高血糖による症状（例：過度の口喝、普段よりも頻尿、普段よりも多尿、食欲は亢進しているのに体重は減少など）がみられた場合には直ちに医療専門家に連絡するよう、患者に説明しておくこと。本剤の投与開始 1 カ月目は少なくとも 2 週間毎 1 回、2 カ月目からは少なくとも月 1 回、FG を本剤服用前に測定する。HbA1c は 3 カ月毎に 1 回測定する。糖尿病の既往歴がある患者及び高血糖のリスク因子［肥満（BMI 30 以上）、160 mg/dL（8.9 mmol/L）を超える FG 上昇、HbA1c 基準値上限以上、全身性ステロイド薬の併用、感染症併発など］を有する患者では、本剤投与期間中に FG をさらに頻回測定する。

本剤の投与開始以降に高血糖が発現した場合は、臨床的に必要であれば、FG が基準値に低下するまで FG を少なくとも 1 週間に 2 回測定する。血糖降下薬投与期間中については、8 週間は少なくとも週 1 回の FG 測定を継続し、その後は FG 測定を 2 週間毎に 1 回及び臨床的に必要な場合に実施する。高血糖治療の専門知識を有する医療従事者に相談することを検討するとともに、生活スタイルを変えることについて患者のカウンセリングも行う。

本剤については、高血糖の重症度に応じて、休薬、減量、又は中止する*［用法及び用量（2.4）参照］*。

1.6.5.2　下痢

本剤の投与を受けた患者において脱水を伴う重度の下痢が発現した。

患者の 72%において下痢が認められた。Grade 3 又は 4 の下痢の発現割合は 9%であった。下痢の初発までの期間中央値は 8 日（範囲：1～519 日）であった。下痢が発現した 257 例のうち、59%が症状の管理に止瀉薬を必要とした。下痢のために患者の 8%は減量を必要とし、2%は本剤の投与を中止した。Grade 2 以上の下痢の発現例（93 例）のうち、重症度が 1 グレード以上改善された患者（89 例）についてみた下痢の初発から改善までの期間中央値は 4 日（範囲：1～154 日）であった。

下痢の徴候・症状がないか、患者を観察すること。本剤服用期間中に最初の下痢の徴候がみられた時点で、経口水分摂取量を増やし、止瀉薬による治療を開始するように患者に助言するこ

と。本剤については、下痢の重症度に応じて、休薬、減量、又は中止する*［用法及び用量（2.4）参照］*。

1.6.5.3　皮膚の副作用

本剤の投与を受けた患者において、皮膚の副作用として、多形紅斑（EM）、手掌・足底発赤知覚不全、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）などが認められ、これらは重度の場合もある。

患者の 58%において皮膚の副作用が認められた。本剤投与例における Grade 3 又は 4 の皮膚の副作用の発現割合は 17%であった。EM 及び DRESS の発現割合はそれぞれ 1.7%及び 0.3%であった。皮膚の副作用により患者の 7%が減量を必要とし、7%が本剤の投与を中止した。

皮膚の副作用発現までの期間中央値は 13 日（範囲：1～575 日）であった。皮膚の副作用が発現した 204 例のうち、44%（90/204 例）がステロイドによる治療を必要とした。これらのうち、37%（76/204 例）は外用ステロイド剤による治療を受け、19%（39/204 例）は全身性ステロイド薬による治療を受けた。Grade 2 以上の皮膚の副作用が認められた患者（116 例）のうち、重症度が 1 グレード以上改善された患者（104 例）についてみた皮膚の副作用の初発から改善までの期間中央値は 12 日（範囲：2～544 日）であった。

皮膚の副作用の徴候・症状がないか、患者を観察すること。早期に皮膚科専門医を受診することが推奨される。本剤については、下痢の重症度に応じて、休薬、減量、又は中止する*［用法及び用量（2.4）参照］*。

1.6.5.4　胚・胎児毒性

動物試験での所見及び本剤の作用機序に基づくと、本剤を妊婦に投与した際に胎児に有害な影響が生じるおそれがある*［臨床薬理（12.1）参照］*。動物を用いた生殖発生毒性試験で、器官形成期に capivasertib を妊娠ラットに投与したところ、推奨用量である 400 mg 1 日 2 回投与時のヒトでの曝露量（AUC）の 0.7 倍の母動物への曝露量で、胚・胎児死亡や胎児体重の減少など、有害な生殖発生上の転帰が示された。

妊婦及び妊娠の可能性のある女性には、胎児への潜在的リスクについて説明すること。また、妊娠の可能性がある女性には、本剤の投与期間中及び最終投与後 1 カ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。さらに、女性パートナーが妊娠する可能性がある男性患者にも、本剤の投与期間中及び最終投与後 4 カ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること*［特別な集団への投与（8.1、8.3）参照］*。

本剤はフルベストラントと併用投与する。フルベストラント関連の妊娠及び避妊に関する情報については、フルベストラントの添付文書全文を参照すること。

1.6.6　副作用

以下の副作用は、本添付文書の他の項でも詳述している。

- 高血糖*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 下痢*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*
- 皮膚の副作用*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*

1.6.6.1　臨床試験での使用経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率は、別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、実地臨床で認められる発現率を反映していない可能性もある。

「警告及び使用上の注意」に記載している安全性解析対象集団の成績は、CAPItello-291 試験においてフルベストラントと併用で本剤 400 mg 1 日 2 回、4 日間経口投与後 3 日間休薬するという治療レジメンを病勢進行まで又は許容できない毒性の発現まで受けた 355 例における本剤の投与データを示したものである。本剤の投与を受けた 355 例のうち、52%は本剤の投与期間が 6 カ月以上に及び、27%は 1 年を超えていた。本安全性解析対象集団において高頻度に認められた臨床検査異常を含む副作用（発現率 20%以上）は、下痢（72%）、皮膚の副作用（58%）、随時血糖値上昇（57%）、リンパ球減少（47%）、ヘモグロビン減少（45%）、空腹時血糖値上昇（37%）、悪心及び疲労（各 35%）、白血球減少（32%）、トリグリセリド増加（27%）、好中球減少（23%）、クレアチニン増加（22%）、嘔吐（21%）、並びに口内炎（20%）であった。

CAPItello-291 試験

本剤の安全性は CAPItello-291 試験において評価された。同臨床試験には、*PIK3CA*、*AKT1* 又は *PTEN* 遺伝子変異の 1 つ以上を有する乳癌の成人患者 288 例（本剤＋フルベストラント併用投与群 155 例、プラセボ＋フルベストラント併用投与群 133 例）が含まれた*［臨床試験（14）参照］*。本剤の投与を受けた患者のうち、61%は本剤の投与期間が 6 カ月以上に及び、30%は 1 年を超えていた。

本剤とフルベストラントの併用投与を受けた 155 例の年齢中央値は 58 歳（範囲：3[redacted]～8[redacted] 歳）で、女性の割合は 99%、人種別内訳は白人 48%、アジア人 31%、黒人 1.3%、アメリカ先住民／アラスカ原住民 0.6%、その他の人種 19%であった。

本剤とフルベストラントの併用投与を受けた患者の 18%において重篤な副作用が発現した。高頻度に認められた重篤な副作用（発現率 1%以上）は、皮膚の副作用（3.9%）、下痢及び肺炎（各 2.6%）、嘔吐及び発熱（各 1.9%）、高血糖、過敏症、疲労、腎障害及び二次性悪性腫瘍（各 1.3%）であった。

本剤とフルベストラントの併用投与を受けた患者の 1.3%において敗血症（0.6%）、急性心筋梗塞（0.6%）などの死亡に至る副作用が認められた。

患者の 10%において副作用により本剤の投与が中止された。本剤の投与中止に至った副作用で最も高頻度に認められた副作用（発現率 2%以上）は皮膚の副作用（6%）であった。患者の 39%は副作用により本剤の投与を中断した。投与中断に至った副作用（発現率 2%以上）は皮膚の副作用（14%）、下痢（10%）、発熱（4.5%）、嘔吐及び悪心（各 3.2%）、疲労（2.6%）などであった。

本剤とフルベストラントの併用投与を受けた患者の 21%において副作用により本剤が減量された。本剤の減量に至った発現率 2%以上の副作用は下痢及び皮膚の副作用（各 8%）であった。

高頻度に認められた臨床検査異常を含む副作用は下痢（77%）、随時血糖値上昇（58%）、皮膚の副作用（56%）、リンパ球減少（49%）、ヘモグロビン減少（47%）、疲労（38%）、空腹時血糖値上昇（37%）、悪心及び白血球減少（各 35%）、トリグリセリド増加（30%）、口内炎（25%）、好中球減少（25%）、嘔吐（21%）であった。副作用及び臨床検査異常をそれぞれ表 4 及び表 5 に一覧する。

表 4 CAPItello-291 試験で本剤とフルベストラントの併用投与を受けた患者に認められた発現率 10%以上（発現率の群間差 3%以上）の副作用

副作用	本剤＋フルベストラント群 N=155		プラセボ＋フルベストラント群 N=133	
	すべての Grade %	Grade 3 又は 4 %	すべての Grade %	Grade 3 又は 4 %
胃腸障害				
下痢	77	12	19	0.8
悪心	35	1.3	14	0.8
口内炎*	25	1.9	5	0
嘔吐	21	1.9	7	0.8
皮膚および皮下組織障害				
皮膚の副作用†	56	15	16	0.8
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労*	38	1.9	27	1.5
代謝および栄養障害				
高血糖‡	19	1.9	4.5	0
食欲減退	17	0	8	0.8
神経系障害				
頭痛*	17	0	13	0.8
感染症および寄生虫症				
尿路感染*	14	0.6	5	0
腎および尿路障害				
腎損傷§	11	2.6	1.5	0.8

* その他の関連用語を含む

† 皮膚の副作用には、蝶形皮疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、皮膚乾燥、湿疹、多形紅斑、手皮膚炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、そう痒症、発疹、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、皮膚変色、皮膚亀裂、皮膚反応、皮膚潰瘍、蕁麻疹、紫斑、紅斑及び薬疹が含まれる。

‡ 高血糖には、高血糖、血中ブドウ糖増加、グリコヘモグロビン増加、耐糖能障害及び糖尿病が含まれる。

§ 腎障害には、急性腎障害、腎不全、腎機能障害、糸球体濾過率減少、クレアチニン増加及び蛋白尿が含まれる。

臨床的に重要な副作用として、本剤投与例の 10%未満において貧血、過敏症（アナフィラキシー反応を含む）、味覚不全、消化不良、肺炎、及び発熱が認められた。

表 5 CAPItello-291 試験で本剤とフルベストラントの併用投与を受けた患者に認められた発現率 10%以上（発現率の群間差 3%以上）の臨床検査異常

臨床検査異常	本剤＋フルベストラント群*		プラセボ＋フルベストラント群†	
	すべての Grade %	Grade 3 又は 4 %	すべての Grade %	Grade 3 又は 4 %
糖代謝検査				
随時血糖値上昇	58	9	17	0
空腹時血糖値上昇	37	0.6	29	0
血液学的検査				
リンパ球減少	49	11	14	2.3
ヘモグロビン減少	47	2	22	2.3
白血球減少	35	0.6	23	0
好中球減少	25	1.9	16	0.8
血小板減少	12	1.9	6	0.8
その他のカテゴリー				
トリグリセリド増加	30	0.7	22	0.9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23	2.6	13	0
電解質／腎機能検査				
補正カルシウム減少	19	0.6	8	0
クレアチニン増加	19	1.3	4.6	0.8
カリウム減少	17	4.5	8	0

* 発現率の算出に用いた分母は、ベースライン値及び 1 つ以上の投与後検査値が得られている患者数に応じて 129 から 155 まで様々であった。

† 発現率の算出に用いた分母は、ベースライン値及び 1 つ以上の投与後検査値が得られている患者数に応じて 109 から 131 まで様々であった。

1.6.7 薬物相互作用

1.6.7.1 Truqap に及ぼす他剤の影響

他剤の併用が本剤に影響を及ぼす薬物相互作用を表 6 に示す。

表 6 Truqap との薬物相互作用

強力な CYP3A 阻害剤

臨床上の影響	• Capivasertib は CYP3A の基質である。強力な CYP3A4 阻害剤は capivasertib の曝露量を増加させるため *［臨床薬理（12.3）参照］*、Truqap の副作用発現リスクが増大するおそれがある。
予防・管理法	• 強力な CYP3A 阻害剤との併用投与は避けること。やむを得ず強力な CYP 阻害剤と併用投与する場合は、Truqap の用量を減量し、副作用の発現について患者を観察すること *［用法及び用量（2.5）参照］*。
中等度の CYP3A 阻害剤	
臨床上の影響	• Capivasertib は CYP3A の基質である。中等度の CYP3A4 阻害剤は capivasertib の曝露量を増加させるため *［臨床薬理（12.3）参照］*、Truqap の副作用発現リスクが増大するおそれがある。
予防・管理法	• 中等度の CYP 阻害剤と併用投与する場合は、Truqap の用量を減量し、副作用の発現について患者を観察すること *［用法及び用量（2.5）参照］*。
強力な及び中等度の CYP3A 誘導剤	
臨床上の影響	• Capivasertib は CYP3A の基質である。強力な及び中等度の CYP3A4 誘導剤は capivasertib の曝露量を減少させるため *［臨床薬理（12.3）参照］*、Truqap の効果が弱まるおそれがある。
予防・管理法	• 本剤と強力な又は中等度の CYP3A 誘導剤との併用投与は避けること。

1.6.8 特別な集団への投与

1.6.8.1 妊娠

リスクの要約

本剤はフルベストラントと併用投与する。フルベストラント関連の妊娠に関する情報については、フルベストラントの添付文書全文を参照すること。

動物試験での所見及び本剤の作用機序に基づくと、本剤を妊婦に投与した際に胎児に有害な影響が生じるおそれがある *［臨床薬理（12.1）参照］*。妊婦に本剤を投与したデータは得られていない。動物を用いた生殖発生毒性試験で、器官形成期に capivasertib を妊娠ラットに投与したところ、推奨用量である 400 mg 1 日 2 回投与時のヒトでの曝露量（AUC）の 0.7 倍の母動物への曝露量で、胚・胎児死亡や胎児体重の減少など、有害な生殖発生上の転帰が示された *（下記のデータ参照）*。妊婦及び妊娠の可能性のある女性には、胎児への潜在的リスクについて説明すること。

適応患者集団については、重大な先天異常・先天性欠損及び流産の背景リスクは不明である。米国の一般集団についてみると、臨床的に認められた妊娠（臨床妊娠）において重大な先天異常・先天性欠損及び流産が発生する推定背景リスクはそれぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

データ

動物データ

妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験で、器官形成期に capivasertib を最高で 150 mg/kg/日まで経口投与した。Capivasertib を投与した結果、150 mg/kg/日（推奨用量である 400 mg 1 日 2 回投与時のヒトでの AUC に基づく曝露量の 0.7 倍）投与群において母動物毒性（体重増加率低下、摂餌量減少、血中グルコース増加）が発現し、胚・胎児死亡（着床後死亡）や胎児体重の減少、軽微な内臓異常など、有害な生殖発生上の転帰が示された。

妊娠ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、妊娠 6 日目から少なくとも授乳 6 日目まで capivasertib を最高で 150 mg/kg/日まで経口投与した。150 mg/kg/日の投与により、同腹児数の減少及び出生児体重の減少が認められた。

1.6.8.2 授乳

リスクの要約

本剤はフルベストラントと併用投与する。フルベストラント関連の授乳に関する情報については、フルベストラントの添付文書全文を参照すること。

Capivasertib 若しくはその代謝物のヒト乳汁中への移行、又はそれによる母乳産生若しくは母乳栄養児への影響に関するデータはない。授乳期の仔ラットの血漿中に capivasertib が検出された*（下記のデータ参照）*。母乳栄養児では副作用が発現するおそれがあるため、授乳婦には、本剤の投与期間中は授乳しないよう指導すること。

データ

動物データ

ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、母ラットに capivasertib を授乳期間中投与したところ、授乳 7 日目～8 日目に授乳期の仔ラットの血漿中に capivasertib が検出された*［特別な集団への投与（8.1）参照］*。仔ラットにおける血漿中濃度は最高で、150 mg/kg/日群の母動物の血漿中濃度の 0.6%であった。

1.6.8.3 生殖能を有する女性及び男性

本剤はフルベストラントと併用投与する。フルベストラント関連の避妊及び不妊に関する情報については、フルベストラントの添付文書全文を参照すること。

本剤を妊婦に投与した際に胎児に有害な影響が生じるおそれがある*［特別な集団への投与（8.1）参照］*。

妊娠検査

生殖能を有する女性については、本剤の投与を開始する前に妊娠状態を確認すること*［特別な集団への投与（8.1）参照］*。

避妊

女性

妊娠の可能性がある女性には、本剤の投与期間中及び最終投与後 1 カ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。

男性

女性パートナーが妊娠する可能性がある男性患者には、本剤の投与期間中及び最終投与後 4 カ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。

1.6.8.4　小児への投与

小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

1.6.8.5　高齢者への投与

CAPItello-291 試験で本剤の投与を受けた 355 例のうち、115 例（32%）が 65 歳以上で、24 例（7%）が 75 歳以上であった。65 歳以上の患者とこれより若年の患者とで本剤の有効性に全体的な差は認められなかった。本剤の安全性について 65 歳以上の患者とこれより若年の患者を比較した解析結果から、65 歳以上の患者ではこれより若年の患者と比較して Grade 3～5 の副作用の発現率（57% vs 36%）、減量率（30% vs 15%）、投与中断率（57% vs 30%）、及び投与中止率（23% vs 8%）が高いことが示唆される。

1.6.8.6　腎機能障害

軽度から中等度［クレアチニンクリアランス（CLcr）30～89 mL/min］の腎機能障害患者に対する用量調節は推奨されない*［臨床薬理（12.3）参照］*。

重度の腎機能障害（CLcr 15～29 mL/min）を有する患者を対象とした本剤の試験は実施されていない。

1.6.8.7　肝機能障害

軽度（ビリルビンが基準値上限以下で AST が基準値上限超、又はビリルビンが基準値上限超～基準値上限の 1.5 倍で AST は問わず）の肝機能障害患者には、用量調節は推奨されない*［臨床薬理（12.3）参照］*。

中等度（ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超～3 倍で、AST は問わず）の肝機能障害患者については、capivasertib の曝露量が増大する恐れがあるため、副作用がないか、観察すること*［警告及び使用上の注意（5.1、5.2、5.3）参照］*。

重度（ビリルビンが基準値上限の 3 倍超、AST は問わず）の肝機能障害患者を対象とした本剤の試験は実施されていない。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use TRUQAP safely and effectively. See full prescribing information for TRUQAP.

TRUQAP™ (capivasertib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2023

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------
TRUQAP is a kinase inhibitor indicated, in combination with fulvestrant 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*-alterations 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. (1)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------
- Select patients for the treatment of HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer with TRUQAP based on the presence of one or more of the following genetic alterations in tumor tissue: *PIK3CA/AKT1/PTEN*. (2.1)
- Recommended Dosage: 400 mg orally twice daily, with or without food, for 4 days followed by 3 days off. (2.3)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------
Tablets: 160 mg and 200 mg (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------
Severe hypersensitivity to TRUQAP or any of its components. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------
- Hyperglycemia: Evaluate blood glucose levels prior to starting and at regular intervals during treatment. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue TRUQAP based on severity. (2.2, 2.4, 5.1)
- Diarrhea: TRUQAP caused diarrhea in most patients. Advise patients to increase oral fluids, start antidiarrheal treatment, and consult with a healthcare provider if diarrhea occurs while taking TRUQAP. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue TRUQAP based on severity. (2.4, 5.2)
- Cutaneous Adverse Reactions: Monitor for signs and symptoms of cutaneous adverse reactions. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue TRUQAP based on severity. (2.4, 5.3)
- Embryo-Fetal Toxicity: TRUQAP can cause fetal harm. Advise patients of potential risk to a fetus and to use effective contraception. Refer to the Full Prescribing Information of fulvestrant for pregnancy and contraception information. (5.4, 8.1, 8.3)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
Most common adverse reactions (incidence ≥20%), including laboratory abnormalities, were diarrhea, cutaneous adverse reactions, increased random glucose, decreased lymphocytes, decreased hemoglobin, increased fasting glucose, nausea, fatigue, decreased leukocytes, increased triglycerides, decreased neutrophils, increased creatinine, vomiting and stomatitis. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- DRUG INTERACTIONS ----------
- Strong CYP3A Inhibitors: Avoid concomitant use. If concomitant use cannot be avoided, reduce TRUQAP dose. (2.5, 7.1)
- Moderate CYP3A Inhibitors: Reduce TRUQAP dose. (2.5, 7.1)
- Strong and Moderate CYP3A Inducers: Avoid concomitant use. (7.1)

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------
Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA approved patient labeling.

Revised: 11/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Recommended Evaluation Before Initiating TRUQAP
2.3 Recommended Dosage and Administration
2.4 Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.5 Dosage Modifications for Strong and Moderate CYP3A Inhibitors
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hyperglycemia
5.2 Diarrhea
5.3 Cutaneous Adverse Reactions
5.4 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effects of Other Drugs on TRUQAP
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

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.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients for the treatment of HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer with TRUQAP, based on the presence of one or more of the following genetic alterations in tumor tissue: *PIK3CA/AKT1/PTEN [see Clinical Studies (14)]*.

Information on FDA-approved tests for the detection of *PIK3CA, AKT1,* and *PTEN* alterations is available at: http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.2 Recommended Evaluation Before Initiating TRUQAP

Evaluate fasting blood glucose (FG) and hemoglobin A1C (HbA1C) prior to starting TRUQAP and at regular intervals during treatment *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

2.3 Recommended Dosage and Administration

The recommended dosage of TRUQAP, in combination with fulvestrant, is 400 mg orally twice daily (approximately 12 hours apart) with or without food, for 4 days followed by 3 days off. Continue TRUQAP until disease progression or unacceptable toxicity.

TRUQAP dosing schedule for each week is provided in Table 1.

Table 1: TRUQAP Dosing Schedule for Each Week

Day	1	2	3	4	5*	6*	7*
Morning	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Evening	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* No dosing on day 5, 6 and 7.

Swallow TRUQAP tablets whole. Do not chew, crush, or split tablets prior to swallowing. Do not take tablets that are broken, cracked, or otherwise not intact.

If a patient misses a dose within 4 hours of the scheduled time, instruct the patient to take the missed dose. If a patient misses a dose more than 4 hours of the scheduled time, instruct the patient to skip the dose and take the next dose at its usual scheduled time.

If a patient vomits a dose, instruct the patient not to take an additional dose and take the next dose at its usual scheduled time.

Refer to the fulvestrant Full Prescribing Information for recommended fulvestrant dosing information.

For premenopausal and perimenopausal women, administer a luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist according to current clinical practice standards.

For men, consider administering a LHRH agonist according to current clinical practice standards.

2.4 Dosage Modifications for Adverse Reactions

The recommended dose reductions for adverse reactions are listed in Table 2. Permanently discontinue TRUQAP if unable to tolerate the second dose reduction.

Table 2: Recommended Dose Reductions of TRUQAP for Adverse Reactions

TRUQAP	Dose and Schedule
First dose reduction	320 mg twice daily for 4 days followed by 3 days off
Second dose reduction	200 mg twice daily for 4 days followed by 3 days off

The recommended dosage modifications for adverse reactions are provided in Table 3.

Table 3: Recommended Dosage Modifications of TRUQAP for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity*	TRUQAP Dosage Modification
Hyperglycemia (Fasting Glucose [FG]) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	FG > ULN-160 mg/dL or FG > ULN-8.9 mmol/L or HbA1C > 7%	Consider initiation or intensification of oral anti-diabetic treatment.
	FG 161-250 mg/dL or FG 9-13.9 mmol/L	Withhold TRUQAP until FG decrease ≤ 160 mg/dL (or ≤ 8.9 mmol/L). If recovery occurs in ≤ 28 days, resume TRUQAP at same dose. If recovery occurs in > 28 days, resume TRUQAP at one lower dose.
	FG 251-500 mg/dL or FG 14-27.8 mmol/L	Withhold TRUQAP until FG decrease ≤ 160 mg/dL (or ≤ 8.9 mmol/L). If recovery occurs in ≤ 28 days, resume TRUQAP at one lower dose. If recovery occurs in > 28 days, permanently discontinue TRUQAP.
	FG > 500 mg/dL or FG > 27.8 mmol/L or life-threatening sequelae of hyperglycemia at any FG level	For life-threatening sequelae of hyperglycemia or if FG persists at ≥ 500 mg/dL after 24 hours, permanently discontinue TRUQAP. If FG ≤ 500 mg/dL (or ≤ 27.8 mmol/L) within 24 hours, then follow the guidance in the table for the relevant grade.

Adverse Reaction	Severity*	TRUQAP Dosage Modification
Diarrhea *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Grade 2	Withhold TRUQAP until recovery to ≤ Grade 1. If recovery occurs in ≤ 28 days, resume TRUQAP at same dose or one lower dose as clinically indicated. If recovery occurs in > 28 days, resume at one lower dose as clinically indicated. For recurrence, reduce TRUQAP by one lower dose.
	Grade 3	Withhold TRUQAP until recovery to ≤ Grade 1. If recovery occurs in ≤ 28 days, resume TRUQAP at same dose or one lower dose as clinically indicated. If recovery occurs in > 28 days, permanently discontinue TRUQAP.
	Grade 4	Permanently discontinue TRUQAP.
Cutaneous Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*	Grade 2	Withhold TRUQAP until recovery to ≤ Grade 1. Resume TRUQAP at the same dose. Persistent or recurrent: reduce TRUQAP by one lower dose.
	Grade 3	Withhold TRUQAP until recovery to ≤ Grade 1. If recovery occurs in ≤ 28 days, resume TRUQAP at same dose. If recovery occurs in > 28 days, resume TRUQAP at one lower dose. For recurrent Grade 3, permanently discontinue TRUQAP.
	Grade 4	Permanently discontinue TRUQAP.
Other Adverse Reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*	Grade 2	Withhold TRUQAP until recovery to ≤ Grade 1. Resume TRUQAP at the same dose.
	Grade 3	Withhold TRUQAP until recovery to ≤ Grade 1. If recovery occurs in ≤ 28 days, resume TRUQAP at same dose. If recovery occurs in > 28 days, resume TRUQAP at one lower dose.
	Grade 4	Permanently discontinue TRUQAP.

*Severity grading according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.

2.5 Dosage Modifications for Strong and Moderate CYP3A Inhibitors

Avoid concomitant use with strong CYP3A inhibitors. If concomitant use with a strong CYP3A inhibitor cannot be avoided, reduce the dosage of TRUQAP to 320 mg orally twice daily for 4 days followed by 3 days off *[see Drug Interactions (7.1)]*.

When concomitantly used with a moderate CYP3A inhibitor, reduce the dosage of TRUQAP to 320 mg orally twice daily for 4 days followed by 3 days off.

After discontinuation of a strong or moderate CYP3A inhibitor, resume the TRUQAP dosage (after 3 to 5 half-lives of the inhibitor) that was taken prior to initiating the strong or moderate CYP3A inhibitor.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets:

- 160 mg: beige film-coated, round, biconvex tablets debossed with 'CAV' above '160' on one side and plain on the reverse.
- 200 mg: beige film-coated, capsule-shaped, biconvex tablets debossed with 'CAV 200' on one side and plain on the reverse.

4 CONTRAINDICATIONS

TRUQAP is contraindicated in patients with severe hypersensitivity to TRUQAP or any of its components.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hyperglycemia

Severe hyperglycemia, associated with ketoacidosis, occurred in patients treated with TRUQAP. The safety of TRUQAP has not been established in patients with Type I diabetes or diabetes requiring insulin. Patients with insulin dependent diabetes were excluded from CAPItello-291.

Hyperglycemia occurred in 18% of patients treated with TRUQAP. Grade 3 (insulin therapy initiated; hospitalization indicated) or Grade 4 (life-threatening consequences; urgent intervention indicated) hyperglycemia occurred in 2.8% of patients. Diabetic ketoacidosis occurred in 0.3% of patients and diabetic metabolic decompensation in 0.6% of patients. Dose reduction for hyperglycemia was required in 0.6% of patients and permanent discontinuation was required in 0.6% of patients. The median time to first occurrence of hyperglycemia was 15 days (range: 1 to 367).

In the 65 patients with hyperglycemia, 45% required treatment with anti-hyperglycemic medication (insulin in 15%, and metformin in 29%). Of the 29 patients who required anti-hyperglycemic medication during treatment with TRUQAP, 66% (19/29) remained on these medications at treatment discontinuation or last follow up.

Evaluate fasting blood glucose (FG) and hemoglobin A1C (HbA1c) and optimize blood glucose prior to treatment. Before initiating TRUQAP, inform patients about TRUQAP's potential to cause hyperglycemia and to immediately contact their healthcare professional if hyperglycemia symptoms occur (e.g., excessive thirst, urinating more often than usual or greater amount of urine than usual, increased appetite with weight loss). Evaluate FG at least every two weeks during the first month and at least once a month starting from the second month, prior to the scheduled dose of TRUQAP. Monitor HbA1c every three months. Monitor FG more frequently during treatment with TRUQAP in patients with a medical history of diabetes mellitus and in patients with risk factors for hyperglycemia such as obesity (BMI $\geq$ 30), elevated FG of > 160 mg/dL (> 8.9 mmol/L), HbA1c at or above the upper limit of normal, use of concomitant systemic corticosteroids, or intercurrent infections.

If a patient experiences hyperglycemia after initiating treatment with TRUQAP, monitor FG as clinically indicated, and at least twice weekly until FG decreases to normal levels. During treatment with anti-hyperglycemic medication, continue monitoring FG at least once a week for 8 weeks, followed by once every 2 weeks and as clinically indicated. Consider consultation with a healthcare practitioner with expertise in the treatment of hyperglycemia and counsel patients on lifestyle changes.

Withhold, reduce dose, or permanently discontinue TRUQAP based on severity *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.2 Diarrhea

Severe diarrhea associated with dehydration occurred in patients who received TRUQAP.

Diarrhea occurred in 72% of patients. Grade 3 or 4 diarrhea occurred in 9% of patients. The median time to first occurrence was 8 days (range 1 to 519). In the 257 patients with diarrhea, 59% required anti-diarrheal medications to manage symptoms. Dose reductions were required in 8% of patients, and 2% of patients permanently discontinued TRUQAP due to diarrhea. In patients with Grade ≥ 2 diarrhea (n=93) with at least 1 grade improvement (n=89), median time to improvement from the first event was 4 days (range: 1 to 154).

Monitor patients for signs and symptoms of diarrhea. Advise patients to increase oral fluids and start antidiarrheal treatment at the first sign of diarrhea while taking TRUQAP. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue TRUQAP based on severity *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.3 Cutaneous Adverse Reactions

Cutaneous adverse reactions, which can be severe, including erythema multiforme (EM), palmar-plantar erythrodysesthesia, and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), occurred in patients who received TRUQAP.

Cutaneous adverse reactions occurred in 58% of patients. Grade 3 or 4 cutaneous adverse reactions occurred in 17% of patients receiving TRUQAP. EM occurred in 1.7% of patients and DRESS occurred in 0.3% of patients. Dose reduction was required in 7% of patients and 7% of patients permanently discontinued TRUQAP due to cutaneous adverse reactions.

The median time to onset of cutaneous adverse reactions was 13 days (range 1 to 575 days). Among the 204 patients with cutaneous adverse reactions, 44% (90/204) required corticosteroid treatment. Of these, 37% (76/204) were treated with topical corticosteroids and 19% (39/204) with systemic corticosteroids. In patients with Grade ≥ 2 cutaneous adverse reaction (n= 116) with at least 1 grade improvement (n=104), median time to improvement from the first event was 12 days (range 2 to 544).

Monitor patients for signs and symptoms of cutaneous adverse reactions. Early consultation with a dermatologist is recommended. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue TRUQAP based on severity *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.4 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animals and mechanism of action, TRUQAP can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. In an animal reproduction study, oral administration of capivasertib to pregnant rats during the period of organogenesis caused adverse developmental outcomes, including embryo-fetal mortality, and reduced fetal weights at maternal exposures 0.7 times the human exposure (AUC) at the recommended dosage of 400 mg twice daily.

Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TRUQAP and for 1 month after the last dose. Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TRUQAP and for 4 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

TRUQAP is used in combination with fulvestrant. Refer to the Full Prescribing Information of fulvestrant for pregnancy and contraception information.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are also discussed in greater details in other sections of the labeling:

- Hyperglycemia *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Diarrhea *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Cutaneous Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety population described in WARNINGS and PRECAUTIONS reflects exposure to TRUQAP 400 mg orally, twice a day for 4 days followed by 3 days off, in combination with fulvestrant, in 355 patients in CAPItello-291 until disease progression or unacceptable toxicity. Among the 355 patients who received TRUQAP, 52% were exposed for 6 months or longer, and 27% were exposed for greater than one year. In this safety population, the most common (≥ 20%) adverse reactions including laboratory abnormalities were diarrhea (72%), cutaneous adverse reactions (58%), increased random glucose (57%), decreased lymphocytes (47%), decreased hemoglobin (45%), increased fasting glucose (37%), nausea and fatigue (35% each), decreased leukocytes (32%), increased triglycerides (27%), decreased neutrophils (23%), increased creatinine (22%), vomiting (21%), and stomatitis (20%).

CAPItello-291

The safety of TRUQAP was evaluated in CAPItello-291, a clinical trial including 288 adult patients (155 patients in TRUQAP with fulvestrant arm and 133 patients in placebo with fulvestrant arm) whose breast cancer had one or more *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterations *[*see *Clinical Studies (14)]*. Among patients who received TRUQAP, 61% were exposed for 6 months or longer and 30% were exposed for greater than one year.

Of the 155 patients who received TRUQAP with fulvestrant, the median age was 58 years (range 36 to 84); female (99%); White (48%), Asian (31%), Black (1.3%), American Indian/Alaska Native (0.6%), and other races (19%).

Serious adverse reactions occurred in 18% of patients receiving TRUQAP with fulvestrant. The most common serious adverse reactions (≥ 1%) were cutaneous adverse reaction (3.9%), diarrhea and pneumonia (2.6% each), vomiting and pyrexia (1.9% each), hyperglycemia, hypersensitivity, fatigue, renal injury and second malignancy (1.3% each).

Fatal adverse reactions occurred in 1.3% of patients who received TRUQAP with fulvestrant, including sepsis (0.6%), and acute myocardial infarction (0.6%).

Permanent TRUQAP discontinuation due to an adverse reaction occurred in 10% of patients. The most common adverse reaction (≥ 2%) leading to permanent discontinuation of TRUQAP was cutaneous adverse reactions (6%). Dosage interruptions of TRUQAP due to an adverse reaction occurred in 39% of patients. Adverse reactions leading to dosage interruption in ≥ 2% of patients included cutaneous adverse reactions (14%), diarrhea (10%), pyrexia (4.5%), vomiting and nausea (3.2% each), and fatigue (2.6%).

Dose reductions of TRUQAP due to adverse reactions occurred in 21% of patients receiving TRUQAP with fulvestrant. Adverse reactions leading to TRUQAP dose reductions in ≥ 2% of patients were diarrhea and cutaneous adverse reactions (8% each).

The most common (≥ 20%) adverse reactions including laboratory abnormalities were diarrhea (77%), increased random glucose (58%), cutaneous adverse reaction (56%), decreased lymphocytes (49%),

decreased hemoglobin (47%), fatigue (38%), increased fasting glucose (37%), nausea and decreased leukocytes (35% each), increased triglycerides (30%), stomatitis (25%), decreased neutrophils (25%), and vomiting (21%). Adverse reactions and laboratory abnormalities are listed in Table 4 and Table 5, respectively.

Table 4: Adverse Reactions ≥ 10% in Patients who Received TRUQAP with Fulvestrant [with a Difference Between Arms of ≥ 3%] in CAPItello-291

Adverse Reaction	TRUQAP with Fulvestrant N=155		Placebo with Fulvestrant N=133	
	All Grades %	Grade 3 or 4 %	All Grades %	Grade 3 or 4 %
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	77	12	19	0.8
Nausea	35	1.3	14	0.8
Stomatitis[*]	25	1.9	5	0
Vomiting	21	1.9	7	0.8
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Cutaneous adverse reactions[†]	56	15	16	0.8
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue[*]	38	1.9	27	1.5
Metabolism and Nutrition Disorders				
Hyperglycemia[‡]	19	1.9	4.5	0
Decreased appetite	17	0	8	0.8
Nervous System Disorders				
Headache[*]	17	0	13	0.8
Infections and Infestations				
Urinary tract infection[*]	14	0.6	5	0
Renal and Urinary disorders				
Renal injury[§]	11	2.6	1.5	0.8

[*] Includes other related terms.
[†]Cutaneous adverse reaction includes butterfly rash, dermatitis, allergic dermatitis, dry skin, eczema, erythema multiforme, hand dermatitis, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, pruritus, rash, erythematous rash, maculo-papular rash, papular rash, skin discoloration, skin fissures, skin reaction, skin ulcer, urticaria, purpura, erythema and drug eruption.
[‡] Hyperglycemia includes hyperglycemia, blood glucose increased, glycosylated hemoglobin increased, glucose tolerance impaired and diabetes mellitus.
[§] Renal injury includes acute kidney injury, renal failure, renal impairment, glomerular filtration rate decreased, increased creatinine and proteinuria.

Clinically relevant adverse reactions occurring in < 10% of patients treated with TRUQAP included anemia, hypersensitivity (including anaphylactic reaction), dysgeusia, dyspepsia, pneumonia and pyrexia.

Table 5: Laboratory Abnormalities (≥ 10%) in Patients who Received TRUQAP with Fulvestrant [With a Difference Between Arms ≥3%] in CAPItello-291

Laboratory Abnormality	TRUQAP with Fulvestrant*		Placebo with Fulvestrant†	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Glucose Metabolism				
Increased random glucose	58	9	17	0
Increased fasting glucose	37	0.6	29	0
Hematology				
Decreased lymphocytes	49	11	14	2.3
Decreased hemoglobin	47	2	22	2.3
Decreased leukocytes	35	0.6	23	0
Decreased neutrophils	25	1.9	16	0.8
Decreased platelets	12	1.9	6	0.8
Other Categories				
Increased triglycerides	30	0.7	22	0.9
Increased alanine aminotransferase	23	2.6	13	0
Electrolytes/Renal				
Decreased corrected calcium	19	0.6	8	0
Increased creatinine	19	1.3	4.6	0.8
Decreased potassium	17	4.5	8	0

*The denominator used to calculate the rate varied from 129 to 155 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.
†The denominator used to calculate the rate varied from 109 to 131 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Other Drugs on TRUQAP

Table 6 describes drug interactions where concomitant use of another drug affects TRUQAP.

Table 6: Drug Interactions with TRUQAP

Strong CYP3A Inhibitors	
Clinical Impact	• Capivasertib is a CYP3A substrate. Strong CYP3A inhibitors increase capivasertib exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of TRUQAP adverse reactions.
Prevention or Management	• Avoid concomitant use with a strong CYP3A inhibitor. If concomitant use cannot be avoided, reduce the dose of TRUQAP and monitor patients for adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

Moderate CYP3A Inhibitors	
Clinical Impact	• Capivasertib is a CYP3A substrate. Moderate CYP3A inhibitors increase capivasertib exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)],* which may increase the risk of TRUQAP adverse reactions.
Prevention or Management	• When concomitantly used with moderate CYP3A inhibitor, reduce the dose of TRUQAP and monitor patients for adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.5)]*.
Strong and Moderate CYP3A Inducers	
Clinical Impact	• Capivasertib is a CYP3A substrate. Strong and moderate CYP3A inducers decrease capivasertib exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)],* which may reduce the effectiveness of TRUQAP.
Prevention or Management	• Avoid concomitant use of TRUQAP with strong or moderate CYP3A inducers.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

TRUQAP is used in combination with fulvestrant. Refer to the Full Prescribing Information of fulvestrant for pregnancy information.

Based on findings in animals and mechanism of action, TRUQAP can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available data on the use of TRUQAP in pregnant women. In an animal reproduction study, oral administration of capivasertib to pregnant rats during the period of organogenesis caused adverse developmental outcomes, including embryo-fetal mortality and reduced fetal weights at maternal exposures 0.7 times the human exposure (AUC) at the recommended dose of 400 mg twice daily *(see Data)*. Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects is 2% to 4% and of miscarriage is 15% to 20% of clinically recognized pregnancies in the U.S. general population.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal development study, pregnant rats received oral doses of capivasertib up to 150 mg/kg/day during the period of organogenesis. Administration of capivasertib resulted in maternal toxicities (reduced body weight gain and food consumption, increased blood glucose) and adverse developmental outcomes, including embryo-fetal deaths (post-implantation loss), reduced fetal weights,

and minor fetal visceral variations at a dose of 150 mg/kg/day (0.7 times the human exposure at the recommended dose of 400 mg twice daily based on AUC).

In a pre- and post-natal assessment, pregnant rats received oral doses of capivasertib up to 150 mg/kg/day from gestation day 6 through at least lactation day 6. Administration of 150 mg/kg/day resulted in reduced litter and pup weights.

8.2 Lactation

Risk Summary

TRUQAP is used in combination with fulvestrant. Refer to the Full Prescribing Information of fulvestrant for lactation information.

There are no data on the presence of capivasertib or its metabolites in human milk or their effects on milk production or the breastfed child. Capivasertib was detected in the plasma of suckling rat pups *(see Data)*. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with TRUQAP.

Data

Animal Data

In a pre- and post-natal assessment, when capivasertib was administered to maternal rats during the lactation period, capivasertib was detected in plasma of suckling rat pups on lactation day 7 to 8 *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Plasma concentrations in pups were up to 0.6% of concentrations in maternal plasma in the 150 mg/kg/day group.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

TRUQAP is used in combination with fulvestrant. Refer to the Full Prescribing Information of fulvestrant for contraception and infertility information.

TRUQAP can cause fetal harm when administered to pregnant women *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating TRUQAP *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TRUQAP and for 1 month after the last dose.

Males

Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TRUQAP and for 4 months after the last dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of TRUQAP have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the 355 patients who received TRUQAP in CAPItello-291, 115 (32%) patients were ≥ 65 years of age and 24 (7%) patients were ≥ 75 years of age. No overall differences in the efficacy of TRUQAP were observed between patients ≥ 65 years of age and younger patients. Analysis of the safety of TRUQAP

comparing patients ≥ 65 years of age to younger patients suggest a higher incidence of Grade 3 to 5 adverse reactions (57% versus 36%), dosage reductions (30% versus 15%), dose interruptions (57% versus 30%), and permanent discontinuations (23% versus 8%), respectively.

8.6 Renal Impairment

No dosage modification is recommended for patients with mild to moderate (creatinine clearance (CLcr) 30 to 89 mL/min) renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

TRUQAP has not been studied in patients with severe (CLcr 15 to 29 mL/min) renal impairment.

8.7 Hepatic Impairment

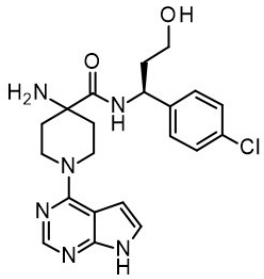
No dosage modification is recommended for patients with mild hepatic impairment (bilirubin ≤ upper limit of normal (ULN) and AST > ULN or bilirubin > 1 to 1.5x ULN and any AST) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Monitor patients with moderate (bilirubin > 1.5 to 3x ULN and any AST) hepatic impairment for adverse reactions due to potential increased capivasertib exposure *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3)]*.

TRUQAP has not been studied in patients with severe (bilirubin > 3x ULN and any AST) hepatic impairment.

11 DESCRIPTION

TRUQAP (capivasertib) is a kinase inhibitor. The molecular formula for capivasertib is $C_{21}H_{25}ClN_6O_2$ and the molecular weight is 428.92 g/mol. The chemical name of capivasertib is 4-amino-*N*-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl]-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-4-piperidinecarboxamide.
Capivasertib is a white to off-white powder with pH-dependent solubility. It is freely soluble in water at pH values below 1.2 and practically insoluble at pH values above 6.8. Capivasertib has the following structural formula:



TRUQAP film-coated tablets are supplied for oral administration with 160 mg or 200 mg capivasertib. The tablets also contain croscarmellose sodium, dibasic calcium phosphate, magnesium stearate, and microcrystalline cellulose. The film coat contains the following inactive ingredients: copovidone, hypromellose, iron oxide black, iron oxide red, iron oxide yellow, medium chain triglycerides, polydextrose, polyethylene glycol 3350, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Capivasertib is an inhibitor of all 3 isoforms of serine/threonine kinase AKT (AKT1, AKT2 and AKT3) and inhibits phosphorylation of downstream AKT substrates. AKT activation in tumors is a result of activation of upstream signaling pathways, mutations in *AKT1*, loss of phosphatase and tensin homolog (PTEN) function and mutations in the catalytic subunit alpha of phosphatidylinositol 3-kinase (*PIK3CA*).

In vitro, capivasertib reduced growth of breast cancer cell lines including those with relevant *PIK3CA* or *AKT1* mutations or *PTEN* alteration. *In vivo*, capivasertib alone and in combination with fulvestrant inhibited tumor growth of mouse xenograft models including estrogen receptor positive breast cancer models with alterations in *PIK3CA*, *AKT1*, and *PTEN.*

12.2 Pharmacodynamics

Exposure-Response Relationships

The exposure-response relationship and time course of pharmacodynamic response for the effectiveness of capivasertib have not been fully characterized. Exposure-response relationships were observed for diarrhea (CTCAE Grade 2 to 4), rash (CTCAE Grade 2 to 4) and hyperglycemia (CTCAE Grades 3 or 4) at doses of 80 to 800 mg (0.2 to 2 times the approved recommended dosage).

Cardiac Electrophysiology

At the recommended TRUQAP dose, a mean increase in the QTc interval > 20 ms was not observed.

12.3 Pharmacokinetics

Capivasertib pharmacokinetic parameters are presented as the mean [%coefficient of variation (%CV)], unless otherwise specified. The capivasertib steady-state AUC is 8,069 h·ng/mL (37%) and C_{max} is 1,371 ng/mL (30%). Steady-state concentrations are predicted to be attained on the 3rd and 4th dosing day of each week, starting week 2.

Capivasertib plasma concentrations are approximately 0.5% to 15% of the steady state C_{max} during the off-dosing days.

Capivasertib AUC and C_{max} are proportional with dose over a range of 80 to 800 mg (0.2 to 2 times the approved recommended dosage).

Absorption

T_{max} is approximately 1-2 hours. The absolute bioavailability is 29%.

Effect of Food

No clinically meaningful differences in capivasertib pharmacokinetics were observed following administration of TRUQAP with a high-fat meal (approximately 1,000 kcal; fat 60%) or a low-fat meal (approximately 400 kcal; fat 26%).

Distribution

The steady state oral volume of distribution is 1,847 L (36%). Capivasertib plasma protein binding is 22% and the plasma-to-blood ratio is 0.71.

Elimination

The half-life is 8.3 hours and the steady-state oral clearance is 50 L/h (37% CV). Renal clearance was 21% of total clearance.

Metabolism

Capivasertib is primarily metabolized by CYP3A4 and UGT2B7.

Excretion

Following a single radiolabeled oral dose of 400 mg, the mean total recovery was 45% from urine and 50% from feces.

Specific Populations

No clinically significant differences in capivasertib pharmacokinetics were observed based on race/ethnicity (including White, Asian, Black, American Indian or Alaskan Native, and Native Hawaiian or Other Pacific Islander), sex (88% females), body weight (32 to 150 kg), age (26 to 87 years), mild hepatic impairment (bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or bilirubin > 1 to 1.5x ULN), or mild to moderate renal impairment (CLcr 30 to 89 mL/min).

The effect of moderate (bilirubin > 1.5 to 3x ULN and any AST) hepatic impairment is not fully characterized.

TRUQAP has not been studied in patients with severe (bilirubin > 3x ULN and any AST) hepatic impairment or severe renal impairment (CLcr 15 to 29 mL/min).

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

Effect of Strong and Moderate CYP3A Inhibitors on Capivasertib: Itraconazole (strong CYP3A4 inhibitor) is predicted to increase capivasertib AUC by up to 1.7-fold and C_{max} by up to 1.4-fold.

Erythromycin and verapamil (moderate CYP3A inhibitors) are predicted to increase capivasertib AUC by up to 1.5-fold and C_{max} by up to 1.3-fold.

Effect of Strong and Moderate CYP3A Inducers on Capivasertib: Rifampicin (strong CYP3A4 inducer) is predicted to decrease capivasertib AUC by 70% and C_{max} by 60%.

Efavirenz (moderate CYP3A4 inducer) is predicted to decrease capivasertib AUC by 60% and C_{max} by 50%.

Effect of UGT2B7 Inhibitors on Capivasertib: Probenecid (UGT2B7 inhibitor) is not predicted to have a clinically meaningful effect on capivasertib pharmacokinetics.

Effect of Acid Reducing Agents on Capivasertib: Rabeprazole (gastric acid reducing agent) did not have a clinically meaningful effect on capivasertib pharmacokinetics.

Effect of Capivasertib on CYP3A Substrates: Concomitant use of TRUQAP increased midazolam (CYP3A substrate) AUC by 1.8-fold on day 4 and by 1.2-fold on day 7.

Effect of Capivasertib on CYP2D6 Substrates: TRUQAP is predicted to increase desipramine (CYP2D6 substrate) AUC by up to 2.1-fold on day 4.

Effect of Capivasertib on CYP2C9 Substrates: Concomitant use of TRUQAP with warfarin (CYP2C9 substrate) is not predicted to have a clinically meaningful effect on warfarin pharmacokinetics.

Effect of Capivasertib on UGT1A1 Substrates: TRUQAP is predicted to increase raltegravir (UGT1A1 substrate) AUC by up to 1.7-fold on day 4.

In-Vitro Studies

Capivasertib inhibits BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, MATE1, MATE2-K, and OCT2.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with capivasertib.

Capivasertib was genotoxic in the in vivo rat bone marrow micronucleus assay through an aneugenic mechanism. Capivasertib was not mutagenic in vitro in a bacterial reverse mutation (Ames) assay or mouse lymphoma gene mutation assay.

In repeat-dose toxicity studies up to 26 weeks duration in rats and 39 weeks duration in dogs, tubular degeneration in the testes and cellular debris in the epididymides were observed at oral capivasertib doses of 100 mg/kg/day in rats and 15 mg/kg/day in dogs (approximately 1 time the human exposure at the recommended dose of 400 mg twice daily based on AUC). In a male fertility study, capivasertib had no effect on fertility in male rats at oral doses up to 100 mg/kg/day following 10 weeks of treatment. Effects of capivasertib on female fertility have not been studied in animals.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of TRUQAP with fulvestrant was evaluated in CAPItello-291 (NCT04305496), a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial that enrolled 708 adult patients with locally advanced (inoperable) or metastatic HR-positive, HER2-negative (defined as IHC 0 or 1+, or IHC 2+/ISH-) breast cancer of which 289 patients had tumors with eligible *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterations. Eligible *PIK3CA/AKT1* activating mutations or *PTEN* loss of function alterations were identified in the majority of FFPE tumor specimens using FoundationOne®CDx next-generation sequencing (n=686). All patients were required to have progression on an aromatase inhibitor (AI) based treatment in the metastatic setting or recurrence on or within 12 months of completing (neo)adjuvant treatment with an AI. Patients could have received up to two prior lines of endocrine therapy and up to 1 line of chemotherapy for locally advanced (inoperable) or metastatic disease. Patients were excluded if they had clinically significant abnormalities of glucose metabolism (defined as patients with diabetes mellitus Type 1, Type 2, requiring insulin treatment, or HbA1c ≥8% (63.9 mmol/mol)).

Patients were randomized (1:1) to receive either 400 mg of TRUQAP (n=355) or placebo (n=353), given orally twice daily for 4 days followed by 3 days off treatment each week of 28-day treatment cycle. Fulvestrant 500 mg intramuscular injection was administered on cycle 1 days 1 and 15, and then at day 1 of each subsequent 28-day cycle. Patients were treated until disease progression, or unacceptable toxicity. Randomization was stratified by presence of liver metastases (yes vs. no), prior treatment with CDK4/6 inhibitors (yes vs. no) and geographical region (region 1: US, Canada, Western Europe, Australia, and Israel vs region 2: Latin America, Eastern Europe and Russia vs Region 3: Asia).

The major efficacy outcomes were investigator-assessed progression-free survival (PFS) in the overall population, and in the population of patients whose tumors have *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterations evaluated according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1. Additional efficacy outcome measures were overall survival (OS), investigator assessed objective response rate (ORR) and duration of response (DoR).

A statistically significant difference in PFS was observed in the overall population and the population of patients whose tumors have *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alteration. An exploratory analysis of PFS in the 313 (44%) patients whose tumors did not have a *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alteration showed a HR of 0.79 (95% CI: 0.61, 1.02), indicating that the difference in the overall population was primarily attributed to the results seen in the population of patients whose tumors have PIK3CA/AKT1/PTEN-alteration.

Of the 289 patients whose tumors were *PIK3CA/AKT1/PTEN*-altered, the median age was 59 years (range 34 to 90); female (99%); White (52%), Asian (29%), Black (1%), American Indian/Alaska Native (0.7%), other races (17%) and 9% were Hispanic/Latino. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status was 0 (66%) or 1 (34%), and 18% were premenopausal or perimenopausal. Seventy-six percent of patients had an alteration in *PIK3CA*, 13% had an alteration in *AKT1*, and 17% had an alteration in *PTEN*. All patients received prior endocrine-based therapy (100% AI based treatment and 44% received tamoxifen). Seventy-one percent of patients were previously treated with a CDK4/6 inhibitor and 18% received prior chemotherapy for locally advanced (inoperable) or metastatic disease.

Efficacy results for *PIK3CA/AKT1/PTEN*-altered subgroup are presented in Table 7 and Figure 1. Results from the blinded independent review committee (BICR) assessment were consistent with the investigator

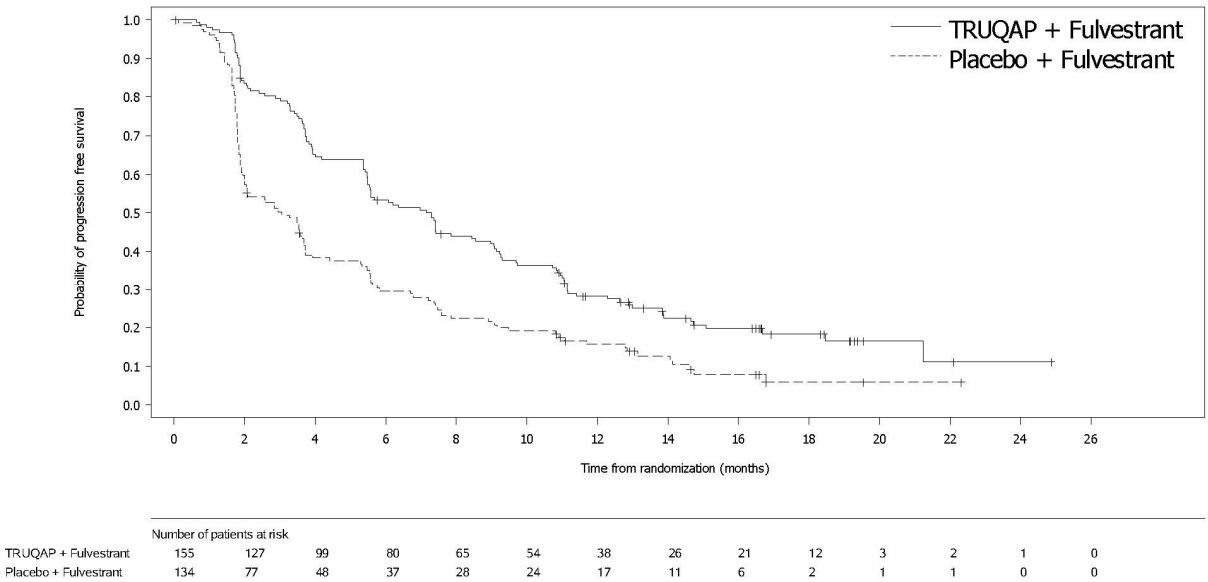
assessed PFS results. Overall survival results were immature at the time of the PFS analysis (30% of the patients died).

Table 7: Efficacy Results for CAPItello-291 (Patients with *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Altered Tumors)

	TRUQAP with fulvestrant N=155	**Placebo with fulvestrant N=134**
Investigator-Assessed Progression-Free Survival (PFS)		
Number of events (%)	121 (78%)	115 (86%)
Median, months (95%CI)	7.3 (5.5, 9.0)	3.1 (2.0, 3.7)
Hazard ratio (95% CI)*	0.50 (0.38, 0.65)	
p-value†	<0.0001	
Investigator-Assessed Confirmed Objective Response Rate (ORR)		
Patients with measurable disease	132	124
ORR (95% CI)	26% (19,34)	8% (4,14)
Complete response rate	2.3%	0
Partial response rate	23%	8%
Median DoR, months (95% CI)	10.2 (7.7, NC‡)	8.6 (3.8, 9.2)

* Stratified Cox proportional hazards model stratified by presence of liver metastases (yes vs no), and prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no).
† Stratified log-rank test stratified by presence of liver metastases (yes vs no), and prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no).
‡ NC = not calculable

Figure 1: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival in CAPItello-291 (Investigator Assessment, Patients with *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Altered Tumors)



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Table 8: TRUQAP 160 mg and 200 mg Tablets

Strength	Description	Tablets per Bottle	NDC Number
TRUQAP 160 mg	Beige film-coated, round, biconvex tablets debossed with 'CAV' above '160' on one side and plain on the reverse supplied in HDPE bottle with child-resistant closure.	64	0310-9500-01
TRUQAP 200 mg	Beige film-coated, capsule-shaped, biconvex, tablets debossed with 'CAV 200' on one side and plain on the reverse supplied in HDPE bottle with child-resistant closure.	64	0310-9501-01

16.2 Storage and Handling

Store TRUQAP in original bottle at 20°C to 25°C (68°F to 77°F). Excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Hyperglycemia

Advise patients that TRUQAP can cause hyperglycemia and that they will need to monitor their fasting blood glucose periodically during therapy. Advise patients to contact their healthcare provider for signs and symptoms of hyperglycemia *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Diarrhea

Advise patients that TRUQAP can cause diarrhea and to start antidiarrheal treatment, increase oral fluids, and notify their healthcare provider if diarrhea occurs while taking TRUQAP *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Cutaneous Adverse Reactions

Advise patients that TRUQAP can cause cutaneous adverse reactions and to contact their healthcare provider immediately to report new or worsening rash, erythematous and exfoliative skin reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

- Advise females to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.4) and Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus.
- Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TRUQAP and for 1 month after the last dose *[see Use in Specific Population (8.3)]*.
- Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TRUQAP and for 4 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.
- Refer to the Full Prescribing Information of fulvestrant for pregnancy and contraception information.

Lactation

Advise women to not breastfeed during treatment with TRUQAP *[see Use in Specific Populations (8.2)]*. Refer to the Full Prescribing Information of fulvestrant for lactation information.

Dosing Instructions

Instruct patients to take TRUQAP 2 times each day, at about the same times each day, for four days on and 3 days off, with or without food. Swallow the tablet(s) whole with water. Tablets should not be chewed, crushed, or split prior to swallowing. *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Instruct patients that if the dose is missed, it can be taken within 4 hours after the time it is usually taken. If more than 4 hours has passed, skip the dose. Take the next dose at the usual time.

Instruct patients that if they vomit after taking the dose, an additional dose should not be taken. The next dose of TRUQAP should be taken at the usual time *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Drug Interactions

Advise patients to inform their healthcare providers of all concomitant medications, including prescription medicines, over-the-counter medications, vitamins, and herbal products *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Grapefruit may interact with TRUQAP. Patients should not consume grapefruit products while taking TRUQAP.

Distributed by:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Wilmington, DE 19850

TRUQAP is a trademark of the AstraZeneca group of companies.

©AstraZeneca 2023

PATIENT INFORMATION
TRUQAP™ (TRUE-cap)
(capivasertib)
Tablets

What is TRUQAP?

TRUQAP is a prescription medicine used in combination with the medicine fulvestrant to treat adults who have hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative breast cancer that is advanced or that has spread to other parts of the body (metastatic), with an abnormal "*PIK3CA", "AKT1", or "PTEN"* gene, and whose disease has progressed on or after endocrine therapy.

Your healthcare provider will test your cancer for an abnormal *"PIK3CA"*, *"AKT1"*, or *"PTEN"* gene to make sure that TRUQAP is right for you.

It is not known if TRUQAP is safe and effective in children.

Do not take TRUQAP if you:

Have had a severe allergic reaction to TRUQAP or are allergic to any of the ingredients of TRUQAP. See the end of this leaflet for a list of the ingredients in TRUQAP.

Before you take TRUQAP, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have a history of high levels of sugar in your blood or diabetes.
- have a history of rash or other skin disorders.
- have liver problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. TRUQAP can harm your unborn baby.

  Females who are able to become pregnant:
  - Your healthcare provider will check to see if you are pregnant before you start treatment with TRUQAP.
  - You should use effective birth control during treatment with TRUQAP and for 1 month after the last dose. Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you during this time.
  - If you become pregnant or think you are pregnant, tell your healthcare provider right away.

  Males with female partners who are able to become pregnant should use effective birth control during your treatment with TRUQAP and for 4 months after the last dose. If your female partner becomes pregnant, tell your healthcare provider right away.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. Do not breastfeed during treatment with TRUQAP. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during treatment with TRUQAP.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. TRUQAP may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how TRUQAP works.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider or pharmacist when you get a new medicine.

How should I take TRUQAP?

- Take TRUQAP exactly as your healthcare provider tells you.
- Do not change your dose or stop taking TRUQAP unless your healthcare provider tells you.
- Take TRUQAP 2 times each day (about 12 hours apart) in the morning and evening, at about the same times each day.
- Take TRUQAP for 4 days in a row, followed by 3 days not taking TRUQAP each week.
- Take TRUQAP with or without food.
- Swallow TRUQAP tablets whole with water. Do not chew, crush, or split the tablets.
- Do not take any tablets that are broken, cracked, or that look damaged.
- If you miss a dose of TRUQAP, you may still take it within 4 hours from the time you usually take it. If it has been more than 4 hours after you usually take your dose, skip that dose. Take the next dose at your usual time. Do not take 2 doses at the same time to make up for a missed dose.
- If you vomit after taking a dose of TRUQAP, do not take an additional dose. Take your next dose at your usual time.
- For women who have not reached menopause or are just starting menopause, your healthcare provider will prescribe a medicine called a luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist to take with TRUQAP and fulvestrant.

What are the possible side effects of TRUQAP?

TRUQAP may cause severe side effects, including:

- **High blood sugar levels (hyperglycemia)** - Your healthcare provider will monitor your blood sugar levels before you start and during treatment with TRUQAP. It is not known if TRUQAP is safe in people with type 1 diabetes or people who use insulin to treat their diabetes. Your healthcare provider will monitor your blood sugar levels more often if you have a history of diabetes. Tell your healthcare provider if you develop symptoms of high blood sugar including:
  - excessive thirst
  - dry mouth
  - more frequent urination than usual or a bigger amount of urine than normal
  - increased appetite with weight loss
  - confusion
  - nausea
  - vomiting
  - fruity odor on breath
  - dry or flushed skin
- **Diarrhea** – Diarrhea is common during treatment with TRUQAP and may be severe. Severe diarrhea can lead to the loss of too much body water (dehydration). Tell your healthcare provider if you develop any signs of diarrhea, including loose or watery stool. Your healthcare provider will tell you to drink more fluids or take medicines to treat diarrhea.
- **Skin reactions** – Tell your healthcare provider or get medical help right away if you get a rash or if the rash keeps getting worse, reddening of the skin, fever, blistering of the lips, eyes or mouth, blisters on the skin, skin peeling, or dry skin.

Your healthcare provider may tell you to decrease your dose, temporarily stop your treatment, or completely stop your treatment with TRUQAP if you get certain serious side effects.

The most common side effects of TRUQAP include:

- nausea
- tiredness
- vomiting
- mouth sores
- changes in certain blood tests

These are not all the possible side effects of TRUQAP. Call your healthcare provider for medical advice about side effects. You may report side effects to the FDA at 1-800-FDA-1088.

What should I avoid while taking TRUQAP?

- You should not drink grapefruit juice or eat grapefruit during treatment with TRUQAP.

How should I store TRUQAP?

- Store TRUQAP in original bottle at room temperature between 20°C to 25°C (68°F to 77°F).
- TRUQAP comes in a child resistant bottle.

Keep TRUQAP and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of TRUQAP.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use TRUQAP for a condition for which it was not prescribed. Do not give TRUQAP to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about TRUQAP that is written for health professionals.

What are the ingredients in TRUQAP?

Active ingredient: capivasertib.

Inactive ingredients: Inactive ingredients: copovidone, croscarmellose sodium, dibasic calcium phosphate, hypromellose, iron oxide black, iron oxide red, iron oxide yellow, magnesium stearate, medium chain triglycerides, microcrystalline cellulose, polydextrose, polyethylene glycol 3350, and titanium dioxide

Distributed by:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Wilmington, DE 19850

TRUQAP is a trademark of the AstraZeneca group of companies.

©AstraZeneca 2023

For more information, go to https://www.TRUQAP.com or call 1-800-236-9938. If you still have questions, contact your healthcare provider.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 11/2023

CDS	
Drug Substance	Capivasertib
Doc ID	[redacted]
Version	[redacted]
Date	[redacted] 20[redacted]
Supersedes	NAp

Core Data Sheet
[redacted], *tablets, 160 mg and 200 mg*

[redacted]

[redacted]

P2～P26は新薬承認情報提供時に非公表のため削除とした

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：カピバセルチブ

版番号：[redacted]

1.7　同種同効品一覧表
カピバセルチブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ..... 1
目次..... 2
1.7.1　同種同効品一覧表 3

表目次

表 1　同種同効品一覧 4

1.7.1　同種同効品一覧表

現在国内で使用されている同種同効品一覧を表 1 に示す。

表 1　　同種同効品一覧

販売名	トルカプ錠 160 mg トルカプ錠 200 mg	ベージニオ錠 50 mg ベージニオ錠 100 mg ベージニオ錠 150 mg	イブランス錠 25 mg イブランス錠 125 mg
一般名	カピバセルチブ	アベマシクリブ	パルボシクリブ
会社名	アストラゼネカ株式会社	日本イーライリリー株式会社	ファイザー株式会社
効能又は効果	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	○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 ○ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法	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
添付文書改訂日		2021 年 12 月	2024 年 1 月

*2021年12月改訂（第2版、効能変更、用法変更）
2020年4月改訂（第1版）
貯　　法:室温保存
有効期間:36ヵ月

日本標準商品分類番号
87 4291

抗悪性腫瘍剤　CDK[注2)] 4及び6阻害剤
アベマシクリブ錠

ベージニオ®錠50mg
ベージニオ®錠100mg
ベージニオ®錠150mg

Verzenio® Tablets

劇薬
処方箋医薬品[注1)]
注1）注意　医師等の処方箋により使用すること
注2）CDK:Cyclin Dependent Kinase（サイクリン依存性キナーゼ）

	50mg	100mg	150mg
承認番号	23000AMX00808	23000AMX00809	23000AMX00810
販売開始	2018年11月		

* 1. 警告

1.1 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、本剤の投与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。

1.2 本剤投与開始前に、胸部CT等の検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴の有無を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。[8.2.1、9.1.1参照]

1.3 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、動脈血酸素飽和度（SpO_2）の検査及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、速やかに本剤を休薬し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、胸部CT等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。本剤による間質性肺疾患と診断された場合は、本剤の投与を中止すること。[7.2、8.2.2、9.1.1、11.1.4参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ベージニオ錠50mg	ベージニオ錠100mg	ベージニオ錠150mg
有効成分	1錠中 アベマシクリブとして50mg	1錠中 アベマシクリブとして100mg	1錠中 アベマシクリブとして150mg
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄(50mg及び150mg錠のみ含有)、三二酸化鉄(50mg錠のみ含有)		

3.2 製剤の性状

販売名	ベージニオ錠50mg	ベージニオ錠100mg	ベージニオ錠150mg
性状・剤形	薄い帯赤黄色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠
表面			
裏面			
側面			

販売名	ベージニオ錠50mg	ベージニオ錠100mg	ベージニオ錠150mg
寸法・重量	長径:約9.5mm 短径:約5.2mm 厚さ:約3.7mm 重量:約0.14g	長径:約12.0mm 短径:約6.6mm 厚さ:約4.6mm 重量:約0.29g	長径:約13.7mm 短径:約7.5mm 厚さ:約5.2mm 重量:約0.43g
識別コード	Lilly 50	Lilly 100	Lilly 150

*4. 効能又は効果

〇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
〇ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

***5.2** 再発高リスクの定義等について、「17. 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。[17.1.3参照]

*6. 用法及び用量

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはアベマシクリブとして1回150mgを1日2回経口投与する。ただし、術後薬物療法の場合には、投与期間は24ヵ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

*7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 併用する内分泌療法剤等について、「17. 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、選択を行うこと。[17.1.1 17.1.3参照]

7.2 副作用があらわれた場合は、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

減量の基準

減量レベル	投与量
通常投与量	1回150mg　1日2回
1段階減量	1回100mg　1日2回
2段階減量	1回50mg　1日2回

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度[注1)]	処置
肝機能障害	持続する又は再発のグレード2のAST又はALT増加	ベースライン又はグレード1以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を1段階減量する。
	グレード3のAST又はALT増加	
	グレード2以上のAST又はALT増加、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超[注2)]	投与を中止する。
	グレード4のAST又はALT増加	
下痢	グレード2で24時間以内に回復しない場合	グレード1以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には減量は不要である。
	治療しても症状が継続する又は減量せずに再開後に再発したグレード2	グレード1以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を1段階減量する。
	入院を要する又はグレード3もしくは4	
血液毒性	グレード3(初回発現)	グレード2以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量する。
	グレード3(2回目以降の発現)又は4	グレード2以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を1段階減量する。
	G CSF製剤を投与した場合	G CSF製剤の最終投与後少なくとも48時間以上経過し、かつグレード2以下になるまで休薬する。 再開する場合には投与量を1段階減量する。
間質性肺疾患[1.3、8.2.2、9.1.1、11.1.4参照]		投与を中止する。
静脈血栓塞栓症(術後薬物療法としての投与時)	グレード2~4	投与を中止する、又は適切な治療を行い、状態が安定するまで休薬する。再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量する。
上記以外の副作用	治療しても症状が継続する又は再発のグレード2で、7日以内にベースライン又はグレード1まで回復しない場合	ベースライン又はグレード1以下に回復するまで必要に応じて休薬する。 再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量する。
	グレード3又は4	ベースライン又はグレード1以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を1段階減量する。

注1）グレードはNCI CTCAE ver. 4.0に準じる。
注2）明らかな胆汁うっ滞を認めない場合

8. 重要な基本的注意

8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1参照]

*__8.2__ 間質性肺疾患があらわれることがあるので、以下の点に注意すること。

8.2.1 投与開始前に、胸部CT等の検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、患者に副作用について説明するとともに、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）が発現した場合には、本剤を休薬し、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。[1.2、9.1.1参照]

8.2.2 投与中は、初期症状の確認、動脈血酸素飽和度（SpO_2）の検査及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、呼吸器疾患の診断に精通した医師と連携の上、胸部CT等の検査を実施すること。[1.3、7.2、9.1.1、11.1.4参照]

8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

*__9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者__

間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、1.3、7.2、8.2.1、8.2.2、11.1.4参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床曝露量に相当する用量から催奇形性（大動脈弓欠損、肋骨の欠損等）が認められている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるが、本剤及び活性代謝物であるN 脱エチル体（M2）はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3Aにより代謝される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ジルチアゼム ベラパミル等 [16.4、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、減量を考慮するとともに、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。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
グレープフルーツ グレープフルーツジュース	本剤服用時は飲食を避けること。	
CYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等 [16.4、16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aの代謝酵素を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

*11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

ALT増加（8.1%）、AST増加（7.9%）等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.2 重度の下痢（7.5%注））

11.1.3 骨髄抑制

好中球減少（42.2%）、白血球減少（32.0%）、貧血（19.1%）、血小板減少（11.0%）、リンパ球減少（10.6%）等があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.4 間質性肺疾患（1.2%）

異常が認められた場合には、休薬し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、胸部CT等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[1.3、7.2、8.2.2、9.1.1参照]

11.1.5 静脈血栓塞栓症（1.7%）

深部静脈血栓症（0.7%）、肺塞栓症（0.6%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

注）NCI CTCAE ver. 4.0のグレード3以上の副作用

11.2 その他の副作用

	副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満
*	消化器	下痢、腹痛、悪心	嘔吐、食欲減退、口内炎	消化不良、便秘、胃炎
	呼吸器			咳嗽、呼吸困難
*	循環器			高血圧
*	感染			上気道感染、尿路感染、肺感染、上咽頭炎、結膜炎、副鼻腔炎、膣感染、咽頭炎、敗血症
*	皮膚		脱毛症、発疹	そう痒症、皮膚乾燥、爪の障害、ざ瘡様皮膚炎
*	精神神経系			浮動性めまい、味覚異常、うつ病
*	臨床検査値異常		血中クレアチニン増加	低カリウム血症、γ GTP増加、高カリウム血症、低カルシウム血症
*	その他	疲労	ほてり、頭痛	流涙増加、体重減少、倦怠感、発熱、四肢痛、末梢性浮腫、眼乾燥、脱水、筋力低下、インフルエンザ様疾患、悪寒

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、糸球体機能に影響を与えないものの、腎尿細管のトランスポーターを阻害し、血清クレアチニン濃度を増加させることがある。[16.7.3参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

*15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた2年間がん原性試験において、臨床曝露量に相当する又は下回る用量から精巣間細胞の過形成及び良性腺腫が認められた。

15.2.2 マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量を下回る用量から雄性生殖器への影響（精細管上皮の変性、精巣上体における精子減少等）が認められ、4週間の休薬で回復性は認められなかった。ラットを用いた試験において、雄授胎能への影響は認められなかった。

15.2.3 マウス及びラットを用いた反復投与毒性試験において、それぞれ臨床曝露量の約14倍及び7倍に相当する用量で網膜変性及び網膜萎縮が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人進行癌患者12例に本剤100、150及び200mg注7) を単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1]。

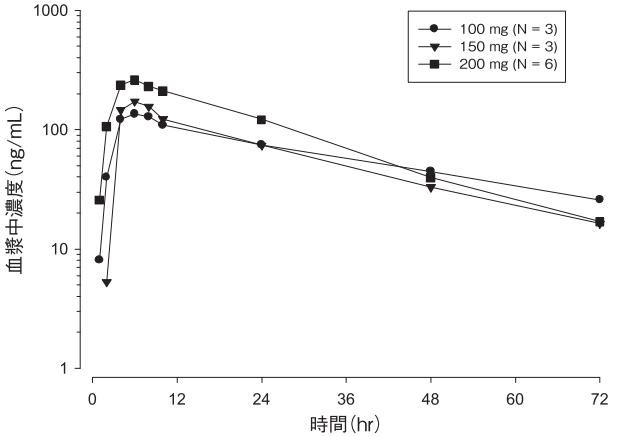


図1）本剤100、150及び200mg注7) を単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値）

表1）本剤100、150及び200mg[注7)]を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（幾何平均値及び変動係数%）

	100mg[注7)]	150mg	200mg[注7)]
例数	3	3	6
C_{max} (ng/mL)	127 (51)	167 (40)	214 (87)
t_{max}[注1)] (hr)	5.93 (5.92-7.98)	5.95 (3.95-6.05)	4.97 (3.95-5.95)
$AUC_{0\infty}$ (ng・hr/mL)	6970,6450[注2)]	4450 (39)	5480 (95)
CL/F (L/hr)	14.3,15.5[注2)]	33.7 (39)	36.5 (95)
V_{SS}/F (L)	637,577[注2)]	1120 (41)	947 (90)
$t_{1/2}$[注3)] (hr)	27.5,24.1[注2)]	21.9 (19.3-24.6)	16.3 (14.2-22.6)

注1）中央値（範囲）
注2）個別値（例数=2）
注3）幾何平均値（範囲）

16.1.2 反復投与

進行癌患者116例に本剤100、150及び200mg[注7)]を1日2回反復経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血漿中濃度は反復投与後5日に定常状態に到達した[2)]（外国人データ）。

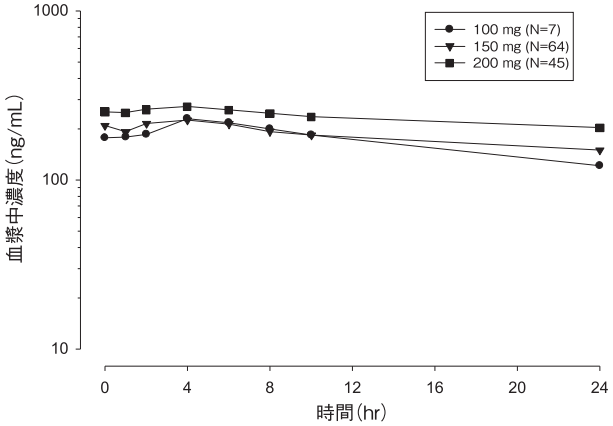


図2）本剤100、150及び200mg[注7)]を1日2回反復経口投与後（第1サイクル第28日目）の血漿中濃度推移（平均値）

表2）本剤100、150及び200mg[注7)]を1日2回反復経口投与後（第1サイクル第28日目）の薬物動態パラメータ（幾何平均値及び変動係数%）

	100mg[注7)] 1日2回	150mg 1日2回	200mg[注7)]1日2回
例数	7	64	45
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	240 (52)	251 (89)	305 (77)
$t_{max,ss}$[注4)] (hr)	4.00 (2.00-6.03)	3.97 (0.00-10.15)	4.08 (0.00-10.00)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng・hr/mL)	2400 (54)	2380[注5)] (95)	3120[注6)] (72)

注4）中央値（範囲）
注5）例数=63
注6）例数=43
τ:投与間隔（12時間）

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人8例に本剤200mg[注7)]を単回経口投与後、[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ0.4mgを単回静脈内投与したときのアベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティは45%（90%信頼区間:40～51%）であった[3)]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人24例に本剤150mgを食後投与したとき、空腹時投与と比較して、アベマシクリブの$AUC_{0\infty}$及びC_{max}の最小二乗幾何平均値はそれぞれ13%及び30%増加し、t_{max}の中央値は同程度であった[4)]（外国人データ）。

16.3 分布

アベマシクリブのヒト血漿蛋白結合率は高く（平均値:約96～98%）、152～5066ng/mLまでの濃度範囲では濃度依存性は見られなかった。アベマシクリブは、血清アルブミン及びα1-酸性糖蛋白質と結合する（*in vitro*）[5)]。

アベマシクリブと同程度の活性を有する主要代謝物であるM2、水酸化N-脱エチル体（M18）及び水酸化体（M20）のヒト血漿蛋白結合率も高く、約89～94%であった。

16.4 代謝

アベマシクリブは主としてCYP3Aにより代謝され、主な代謝経路は、代謝物M2を産生する経路である。その他の代謝物として、M20、M18及び酸化体（M1）が認められた（*in vitro*）。健康成人6例に［^{14}C］-アベマシクリブ150mgを単回経口投与後のAUCに基づくアベマシクリブ及び活性代謝物の血漿中での存在量は、アベマシクリブ（34%）、M2（13%）、M18（5%）及びM20（26%）であった[6),7)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.5 排泄

アベマシクリブは主に肝代謝により消失する。健康成人6例に［^{14}C］-アベマシクリブ150mgを単回経口投与後336時間までに、投与量の約81%が糞便中に排泄され、約3.4%が尿中に排泄された。糞便中に検出された放射能のほとんどは代謝物であった[7)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

重度の肝機能障害を有する被験者6例に本剤200mg[注7)]を単回経口投与したとき、正常な肝機能を有する被験者10例と比較して、総活性物質（アベマシクリブ、M2、M18及びM20の合算）の非結合型の曝露量（AUC）が2.69倍増加し、アベマシクリブの消失半減期は24時間から55時間へ延長した。一方、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者9例及び10例での曝露量は正常な肝機能を有する被験者と同程度であった[8)]（外国人データ）。［9.3.1参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 クラリスロマイシン

進行又は転移性癌患者26例にクラリスロマイシン（500mg 1日2回反復）投与後、本剤50mg[注7)]を単回経口投与したとき、アベマシクリブの$AUC_{0\infty}$は非併用例と比較して約3.4倍増加し、総活性物質の$AUC_{0\infty}$は2.2倍増加した[9)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 リファンピシン

健康成人24例にリファンピシン（600mg 1日1回反復）投与後、本剤200mg[注7)]を単回経口投与したとき、総活性物質の$AUC_{0\infty}$及びC_{max}は非併用例と比較してそれぞれ約77%及び約45%減少した[10)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 その他

(1)トランスポーター

アベマシクリブはP-gp及びBCRPを阻害する（*in vitro*）[6)]。

(2)メトホルミン

健康成人36例に本剤400mg[注7)]を単回経口投与後、メトホルミン（腎トランスポーターOCT2、MATE1及びMATE2-Kの基質）1000mgを単回経口投与したとき、メトホルミンの$AUC_{0\infty}$は非併用例と比較して37%増加した[11)]（外国人データ）。［12.参照］

注7）本剤の承認された用量は1回150mgである。

17. 臨床成績

*17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 国際共同第III相無作為化比較試験（MONARCH2試験）

ホルモン受容体陽性かつ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669例を対象に、本剤+フルベストラントとプラセボ+フルベストラントを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相国際共同試験を実施した。

本剤150mg[注1)]又はプラセボ（1日2回）とフルベストラント500mg（1サイクルを28日間として、第1サイクルの1及び15日目並びに第2サイクル以降の1日目）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。

主要評価項目である治験責任医師判定による無増悪生存期間について、本剤+フルベストラントの併用投与により、プラセボ+フルベストラントの併用投与と比較して統計学的に有意な延長が認められた[12)]。［7.1参照］

注1）試験開始時には本剤の用量は200mgと設定されたものの、下痢等により休薬又は減量に至った症例が多数認められたことから、本剤の投与を新たに開始する患者及び200mgで投与されている患者に対して、本剤を150mgで投与することに変更された。本剤の承認された用量は1回150mgである。

表1）国際共同第III相無作為化比較試験（MONARCH2試験）における成績

	本剤+フルベストラント投与群	プラセボ+フルベストラント投与群
症例数（日本人症例数）	446(64)	223(31)
イベント発現例数	222	157
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	16.4 (14.4-19.3)	9.3 (7.4-11.4)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.553 (0.449-0.681)	
層別ログランク検定(両側)	p<0.0000001	

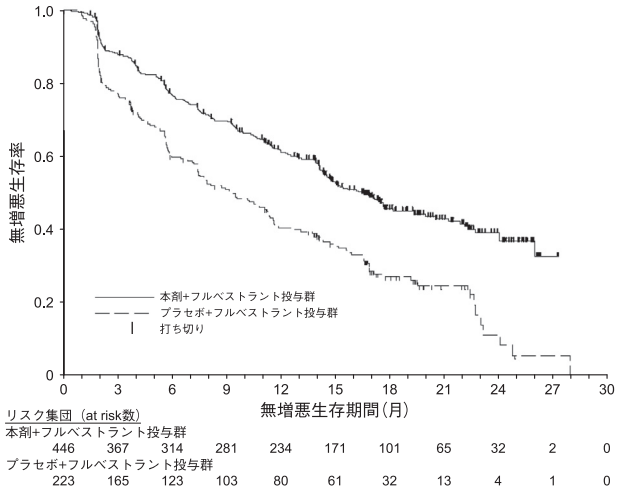


図1）無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（MONARCH2試験）

本剤が投与された441例（日本人63例を含む）に認められた主な副作用は、下痢（80.0%）、好中球減少症（41.6%）、悪心（34.4%）、疲労（30.9%）、腹痛（27.5%）等であった。

17.1.2 国際共同第III相無作為化比較試験（MONARCH3試験）

ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり、内分泌治療歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者493例を対象に、本剤+非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（nonsteroidal aromatase inhibitor:NSAI、レトロゾール又はアナストロゾール）とプラセボ+NSAIを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相国際共同試験を実施した。

本剤150mg又はプラセボ（1日2回）とレトロゾール2.5mg又はアナストロゾール1mg（1日1回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。

主要評価項目である治験責任医師判定による無増悪生存期間について、本剤+NSAIの併用投与により、プラセボ+NSAIの併用投与と比較して統計学的に有意な延長が認められた[13]。[7.1参照]

表2）国際共同第III相無作為化比較試験（MONARCH3試験）における成績

	本剤+NSAI投与群	プラセボ+NSAI投与群
症例数（日本人症例数）	328(38)	165(15)
イベント発現例数	108	86
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	NE	14.73 (11.11-17.46)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.543 (0.409-0.723)	
層別ログランク検定(両側)	p=0.000021	

NE:推定不能

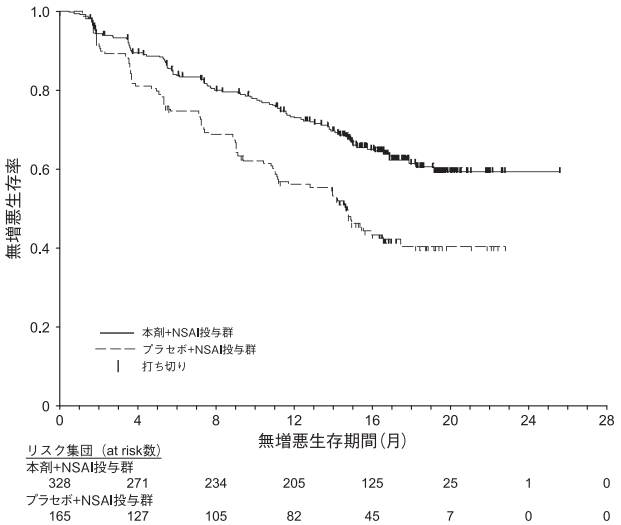


図2）無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（MONARCH3試験）

本剤が投与された327例（日本人38例を含む）に認められた主な副作用は、下痢（78.9%）、好中球減少症（39.1%）、疲労（31.8%）、悪心（30.3%）、貧血（24.2%）等であった。

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

17.1.3 国際共同第III相無作為化比較試験（monarchE試験）

ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の乳癌の術後患者[注2)] 5637例を対象に、本剤+内分泌療法と内分泌療法を比較する無作為化非盲検第III相国際共同試験を実施した。

本剤150mg（1日2回）は病態の悪化等が認められるまで最長24ヵ月間投与し、医師選択の標準的な内分泌療法剤（タモキシフェン、アロマターゼ阻害剤等の単独投与、又はLH-RHアゴニストとの併用投与）は5～10年間投与することとされ、再発又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

主要評価項目である治験責任医師判定による浸潤性疾患のない生存期間について、本剤+内分泌療法の併用投与（2808例、うち日本人181例）により、内分泌療法（2829例、うち日本人196例）と比較して統計学的に有意な延長が認められた（ハザード比（95%信頼区間）:0.747（0.598-0.932）、p=0.00957（層別ログランク検定）、有意水準（両側）0.0264）[14]。（2020年3月16日データカットオフ）

再発高リスク[注3)] の術後乳癌患者における浸潤性疾患のない生存期間は下表のとおりであった[15]。[5.2、7.1参照]

注2）登録された患者のうち、化学療法歴及び放射線療法歴のある患者はそれぞれ94.4%及び95.4%であった。

注3）再発高リスクの定義は、以下①又は②のいずれかの基準（monarchE試験コホート1の患者選択基準に相当）に該当することとする。
①病理検査で同側腋窩リンパ節の4個以上で転移陽性。
②病理検査で同側腋窩リンパ節の1～3個で転移陽性（術前薬物療法前の細胞診も可）、かつ原発腫瘍径5cm以上（術前薬物療法前の画像検査も可）又はModified Bloom-Richardson grading systemによる組織学的グレード3[16]。

表3）国際共同第III相無作為化比較試験における再発高リスクの術後乳癌患者（monarchE試験コホート1）の成績

	本剤+内分泌療法群	内分泌療法群
症例数（日本人症例数）	2555(169)	2565(175)
イベント発現例数	127	182
2年無浸潤疾患生存率 (95%信頼区間)	92.1 (90.3-93.6)	88.4 (86.2-90.2)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.714 (0.569-0.896)	

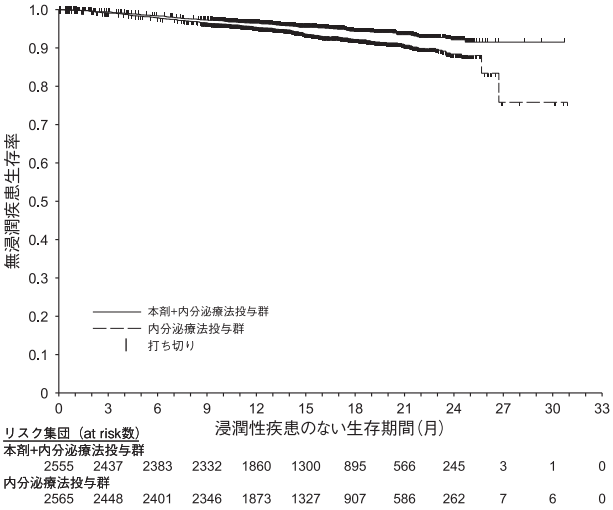


図3）再発高リスクの術後乳癌患者における浸潤性疾患のない生存期間のKaplan-Meier曲線（monarchE試験コホート1）

本剤が投与された2791例（日本人181例を含む）に認められた主な副作用は、下痢（79.1%）、好中球減少症（42.6%）、白血球減少症（34.4%）、疲労（29.2%）、腹痛（27.6%）等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

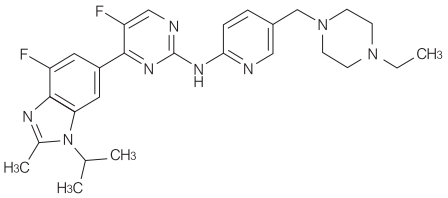
アベマシクリブはCDK4及び6に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、CDK4/6とサイクリンDの複合体の活性を阻害し、retinoblastoma（Rb）タンパクのリン酸化を阻害することにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる[17),18)]。

18.2 抗腫瘍作用

ヒト乳癌由来ZR-75-1、MCF-7、T47-D及びMDA-MB-453細胞株並びにヒト乳癌患者由来ST941/HI腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおいて、アベマシクリブは腫瘍増殖抑制作用を示した。また、T47-D細胞株及びST941/HI腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおいて、アベマシクリブと内分泌療法剤（フルベストラント又は4-ヒドロキシタモキシフェン）との併用により、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:アベマシクリブ（Abemaciclib）[JAN]
化　学　名: *N*-{5-[(4-Ethylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl}-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-methyl-1-(1-methylethyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyrimidin-2-amine
分　子　式:$C_{27}H_{32}F_2N_8$
分　子　量:506.59
性　　状:白色～黄色の粉末である。
化学構造式:



融　　点:約176℃

21. 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。

22. 包装

〈ベージニオ錠50mg〉
30錠［10錠（PTP）×3］
〈ベージニオ錠100mg〉
30錠［10錠（PTP）×3］
〈ベージニオ錠150mg〉
30錠［10錠（PTP）×3］

23. 主要文献

1）Fujiwara Y, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2016; 78(2): 281-288
2）社内資料: 進行癌患者を対象としたアベマシクリブの外国第I相試験(JPBA試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.6)
3）社内資料: アベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティ(JPBS試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.2)
4）社内資料: アベマシクリブの薬物動態に及ぼす食事の影響(JPCC試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.3)
5）社内資料: アベマシクリブ及び代謝物のヒト血漿蛋白結合率(2018年9月21日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
6）社内資料: *In vitro* における代謝及び薬物相互作用の検討(2018年9月21日承認、CTD2.7.2.2.1.3)
7）社内資料: アベマシクリブのマスバランス試験(JPBD試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.13)
8）社内資料: 様々な重症度の肝機能障害を有する被験者におけるアベマシクリブの薬物動態(JPBV試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.9)
9）社内資料: アベマシクリブとクラリスロマイシンの相互作用(JPBE試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.10)
10）社内資料: アベマシクリブとリファンピシンの相互作用(JPBF試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.11)
11）社内資料: アベマシクリブとメトホルミンの相互作用(JPCK試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.12)
12）Sledge GW, et al.: J. Clin. Oncol. 2017; 35(25): 2875-2884
13）Goetz MP, et al.: J. Clin. Oncol. 2017; 35(32): 3638-3646
*14）Johnston SRD, et al.: J. Clin. Oncol. 2020; 38(34): 3987-3998
*15）社内資料: 早期乳癌患者を対象としたアベマシクリブの無作為化非盲検第III相国際共同試験(monarchE試験)(2021年12月24日承認、審査報告書)
*16）Elston CW, Ellis IO.: Histopathology. 1991; 19(5): 403-410
17）Gelbert LM, et al.: Invest. New Drugs. 2014; 32(5): 825-837
18）Torres-Guzman R, et al.: Oncotarget. 2017; 8(41): 69493-69507

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Ⓡ:登録商標

Pfizer

**2024年1月改訂（第3版）
*2023年10月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：36箇月

劇薬、処方箋医薬品注)

006

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤（CDK4/6 阻害剤）
パルボシクリブ錠

イブランス®錠25mg
イブランス®錠125mg
IBRANCE® 25mg・125mg Tablets

	25mg	125mg
承認番号	30200AMX00033	30200AMX00034
販売開始	2020年7月	

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 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、本剤の投与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。

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.1、11.1.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

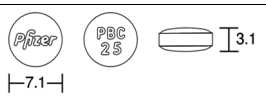
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イブランス錠25mg	イブランス錠125mg
有効成分	1錠中 パルボシクリブ　25mg	1錠中 パルボシクリブ　125mg
添加剤	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、コハク酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、青色2号アルミニウムレーキ、黄色三二酸化鉄	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、コハク酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、青色2号アルミニウムレーキ、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	外形（mm）	識別コード	色調等
イブランス錠25mg		Pfizer PBC 25	淡緑色 フィルムコーティング錠
イブランス錠125mg		Pfizer PBC 125	淡紫色 フィルムコーティング錠

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

6. 用法及び用量

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして1日1回125mgを3週間連続して経口投与し、その後1週間休薬する。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。

7. 用法及び用量に関連する注意

**7.1 併用する内分泌療法剤等について、「17.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、選択を行うこと。［17.1.1-17.1.3参照］

7.2 副作用があらわれた場合は、以下の基準を考慮して、休薬、減量又は投与を中止すること。なお、本剤は75mg/日未満に減量しないこと。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	125mg/日
一次減量	100mg/日
二次減量	75mg/日

好中球減少症及び血小板減少症に対する用量調節

副作用	処置
Grade1又は2	同一投与量を継続する。
Grade3	休薬し、1週間以内に血液検査（血球数算定）を行う。Grade2以下に回復後、同一投与量で投与を再開する。 Grade3の好中球減少の回復に日数を要する場合（1週間以上）や次サイクルでGrade3の好中球減少が再発する場合は、減量を考慮すること。
Grade3 好中球減少に付随して38.5℃以上の発熱又は感染症がある場合	Grade2以下に回復するまで休薬する。回復後、1レベル減量し投与を再開する。
Grade4	Grade2以下に回復するまで休薬する。回復後、1レベル減量し投与を再開する。

GradeはCTCAE ver. 4.0に準ずる。

非血液系の副作用に対する用量調節

副作用	処置
Grade1又は2	同一投与量を継続する。
Grade3以上 治療しても症状が継続する場合	Grade1以下又はGrade2で安全性に問題がない状態に回復するまで休薬する。 回復後、1レベル減量し投与を再開する。

GradeはCTCAE ver. 4.0に準ずる。

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.1参照］

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。[1.2、9.1.1、11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が増悪するおそれがある。［1.2、8.2、11.1.2参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与期間中及び治療終了から一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対しては、本剤の投与期間中及び治療終了から一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。動物実験（ラット及びイヌ）において精巣毒性、遺伝毒性試験において染色体異常誘発性が認められている。[15.2.1、15.2.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ウサギ)において催奇形性(短指)等が認められている[1]。[2.2、9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるが、本剤はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は、*in vitro*試験より、主にCYP3A及び硫酸転移酵素（SULT）2A1によって代謝され、CYP3Aに対して時間依存的な阻害作用を示す。また、*in vivo*試験より、本剤はCYP3Aに対して弱い阻害作用を示す。[16.4、16.7.3参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 コビシスタット、エルビテグラビル、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テラプレビル、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、グレープフルーツジュース、ネルフィナビル、サキナビル等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強いCYP3A誘導剤 フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ含有食品等 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、フェンタニル等 [16.7.3参照]	CYP3Aにより代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

**11.1.1 骨髄抑制

好中球減少（81.4%）、白血球減少（46.9%）、貧血（23.6%）、血小板減少（20.0%）、発熱性好中球減少症（1.4%）等があらわれることがある。[8.1参照]

**11.1.2 間質性肺疾患（0.5%）

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[1.2、8.2、9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	20%以上	20%未満 10%以上	10%未満
** 皮膚	脱毛症	発疹	皮膚乾燥、手足症候群
眼			流涙増加、霧視、眼乾燥
代謝			食欲減退
神経系			味覚異常
呼吸器			鼻出血
消化器	悪心、口内炎	下痢	嘔吐
** 腎臓			腎機能障害（血中クレアチニン増加等）
** その他	疲労	感染症（尿路感染、上気道感染、口腔ヘルペス、歯肉炎、上咽頭炎等）	無力症、発熱、AST増加、ALT増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、精子形成上皮における変性精子細胞数又は変性精母細胞数の増加、精子細胞数及び精母細胞数の減少もしくはセルトリ細胞の空胞化を特徴とする、精細管上皮の変性が認められた。ラット及びイヌにおけるこれらの変化は休薬により部分的に回復した[2]。[9.4.2参照]

15.2.2 遺伝毒性試験成績から、本剤は異数性誘発作用が認められるものの、変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さなかった[3]。[9.4.2参照]

15.2.3 ラットの2年間がん原性試験において、雄の30mg/kg/日群で中枢神経系に小膠細胞腫の発生率の増加が認められ、本試験の雄における無作用量は10mg/kg/日（AUCに基づくヒト曝露量の約2倍）であった[4]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

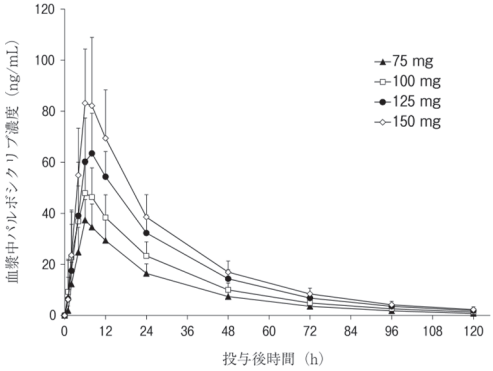
日本人健康成人14例にパルボシクリブ（カプセル剤）75、100、125及び150mg[注1)]を食後に単回投与したとき、投与後6時間でC_{max}に達した。消失半減期は約23時間であり、C_{max}及びAUC_{inf}は用量に比例して増加した[5]。

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng・h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
75	11	37.34 (20)	1071 (24)	6.00 (6.00-8.02)	23.4 (16.1)
100	11	51.79 (18)	1487 (21)	6.00 (2.00-8.10)	23.5 (14.0)
125	11	65.16 (23)	2021 (20)	8.00 (4.02-12.0)	23.3 (13.2)
150	11	86.64 (26)	2497 (22)	6.05 (6.00-12.0)	23.4 (14.2)

N：4用量すべて投与完了した例数、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{inf}：0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期
T_{max}は中央値（最小値、最大値）、それ以外は幾何平均値（幾何変動係数%）

単回投与時の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）



16.1.2 反復投与

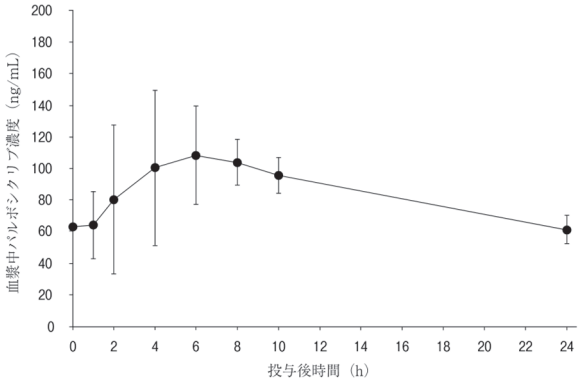
日本人進行乳癌患者6例にパルボシクリブ（カプセル剤）125mgを食後に反復投与したときのサイクル1第15日（定常状態時）の薬物動態パラメータを以下に示す。

反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量（mg）	N	C_{max}（ng/mL）	AUC_{24h}（ng・h/mL）	T_{max}（h）	C_{trough}（ng/mL）
125	6	124.7（26）	1979（16）	4.90（2.00-8.20）	59.75（38）

N：例数、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{24h}：0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{trough}：トラフ血漿中濃度
C_{max}、C_{trough}及びAUC_{24h}は幾何平均値（変動係数%）、T_{max}は中央値（最小値、最大値）

反復投与時の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）



日本人進行固形癌患者6例にパルボシクリブ（カプセル剤）125mgを空腹時反復投与したときの累積係数は1.9であり、$t_{1/2}$から予測される値と一致した[6]。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人14例にパルボシクリブ（カプセル剤）125mgを空腹時単回経口投与及びパルボシクリブ50mg[注1)]を単回静脈内投与[注1)]したときの絶対的バイオアベイラビリティは46%であった[7]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人44例に本剤125mgを単回経口投与したとき、AUC_{last}及びC_{max}は、空腹時と比較して高脂肪食[注2)]後にそれぞれ23%及び26%増加し、中程度の脂肪食[注3)]後に単回経口投与したときのAUC_{last}及びC_{max}は、それぞれ9%及び10%増加した[8]（外国人データ）。

16.2.3 生物学的同等性

健康成人44例に本剤又はカプセル剤125mgを中程度の脂肪食[注3)]後に単回経口投与したとき、カプセル剤に対する本剤のAUC_{last}及びC_{max}の幾何平均値の比［90%信頼区間］は、それぞれ0.992［0.964, 1.02］及び1.00［0.959, 1.05］であり、いずれも生物学的同等性の判定基準範囲内（0.8～1.25）であった[9]（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人14例にパルボシクリブ50mg[注1)]を空腹時単回静脈内投与[注1)]したとき、分布容積の平均値（変動係数）は1008L（29%）であった。
癌患者にパルボシクリブ（カプセル剤）125mgを空腹時反復経口投与したときの定常状態時の見かけの分布容積(変動係数)は2583L(26%)であった。
*In vitro*試験より、パルボシクリブのヒト血漿蛋白結合率は約85%であり、蛋白結合率は500～5000ng/mLの範囲では薬物濃度に依存しなかった[10]（外国人データ）。

16.4 代謝

*In vitro*及び*in vivo*試験より、パルボシクリブはヒトにおいて主に肝代謝を受け、主にCYP3A及びSULT2A1により代謝されることが示された。*In vivo*試験より、ヒトにおける主な代謝経路は酸化及び硫酸抱合であり、マイナーな経路としてアシル化及びグルクロン酸抱合が認められた。
また、健康成人6例に^{14}Cで標識したパルボシクリブ125mgを空腹時単回経口投与したとき、ヒト血漿中では主に未変化体として存在し(血漿中総放射能の23.3%)、主要な代謝物はグルクロン酸抱合体（血漿中総放射能の14.8%）であった[11]（外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

健康成人6例に^{14}Cで標識したパルボシクリブ125mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後15日までに投与放射能の91.6%が回収され、投与放射能の74.1%が糞中に、17.5%が尿中に排泄された。未変化体の糞中及び尿中への排泄率は投与量のそれぞれ2.3%及び6.9%であり、パルボシクリブは主に代謝物として排泄された[12]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

正常肝機能の被験者並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者28例に、パルボシクリブ（カプセル剤）75mg[注1)]を単回投与したときのパルボシクリブの非結合型濃度から求めたAUC_{inf}は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh分類A）では17%減少し、中等度（Child-Pugh分類B）及び重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ34%及び77%増加した。また、パルボシクリブの非結合型濃度から求めたC_{max}は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者では、それぞれ7%、38%及び72%増加した[13]（外国人データ）。［9.3.1参照］

16.6.2 腎機能障害患者

正常腎機能の被験者並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者31例に、パルボシクリブ（カプセル剤）125mgを単回投与したときのパルボシクリブのAUC_{inf}は、正常腎機能（クレアチニンクリアランス≥90mL/min）の被験者と比較して、軽度（60mL/min≤クレアチニンクリアランス<90mL/min）、中等度（30mL/min≤クレアチニンクリアランス<60mL/min）及び重度（クレアチニンクリアランス<30mL/min）の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ、39%、42%及び31%増加した。パルボシクリブのC_{max}は、正常腎機能の被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ17%、12%及び15%増加した[14]（外国人データ）。なお、血液透析が必要な患者を対象とした試験は実施されていない。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人12例にパルボシクリブ（カプセル剤）125mgを食後にイトラコナゾール（200mg 1日1回反復投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ87%及び34%増加した[15]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 リファンピシン

健康成人15例にパルボシクリブ（カプセル剤）125mgを空腹時にリファンピシン（600mg 1日1回反復投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ85%及び70%減少した[16]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 ミダゾラム

健康成人26例にミダゾラム2mgを空腹時にパルボシクリブ(カプセル剤125mg反復投与)と併用投与したとき、単独投与時と比べ、ミダゾラムのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ61%及び37%増加した[17](外国人データ)。[10.、10.2参照]

16.7.4 その他

(1) 健康成人14例にパルボシクリブ(カプセル剤)125mgを食後にモダフィニル(400mg反復投与)と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ32%及び11%減少した[18](外国人データ)。

(2) 健康成人12例に本剤125mgを空腹時にラベプラゾール(40mg反復投与)と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブのAUC_{inf}は6%増加し、C_{max}は3%減少した[19](外国人データ)。

(3) 健康成人25例にパルボシクリブ(カプセル剤)125mgを空腹時にタモキシフェン(20mg 1日1回反復投与)と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ13%及び20%増加した[20](外国人データ)。

(4) パルボシクリブは*in vitro*試験において、消化管のP-gp及びBCRP、並びにOCT1に対し阻害作用を示した[21]。

注1) 本剤の承認用法・用量は1日1回125mgを経口投与する。
注2) 総カロリー約800～1000kcalのうち脂質を約50%の割合で含む。
注3) 総カロリー約500～700kcalのうち脂質を約35%の割合で含む。

17. 臨床成績

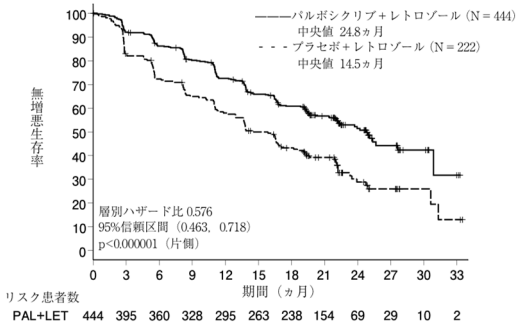
17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

HR陽性かつHER2陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者666例(日本人46例を含む)を対象に、パルボシクリブ+レトロゾール併用投与とプラセボ+レトロゾール併用投与の有効性を検討することを目的とした、無作為化、二重盲検、並行群間、国際共同第Ⅲ相試験を実施した。パルボシクリブは、開始用量としてカプセル剤125mgを1日1回3週間連続経口投与後1週間休薬し、レトロゾールは2.5mgを1日1回連続投与した。

主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、パルボシクリブ+レトロゾール群で24.8ヵ月、プラセボ+レトロゾール群で14.5ヵ月であり、ハザード比0.576(95%信頼区間:0.463,0.718;片側層別ログランク検定p<0.000001)でパルボシクリブ+レトロゾール群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた[22]。

治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(全解析対象集団)



LET:レトロゾール, PAL:パルボシクリブ, PCB:プラセボ

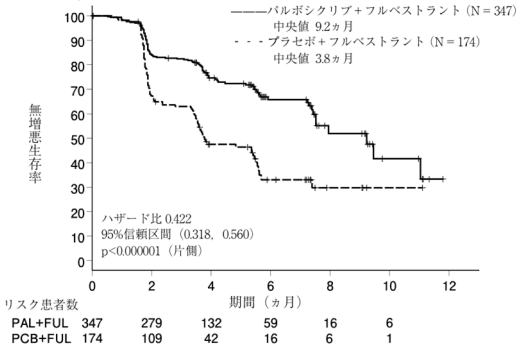
パルボシクリブ(カプセル剤)が投与された444例(日本人32例を含む)中428例(96.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症348例(78.4%)、白血球減少症171例(38.5%)、脱毛症140例(31.5%)、疲労134例(30.2%)、口内炎103例(23.2%)、悪心96例(21.6%)、関節痛87例(19.6%)、貧血85例(19.1%)、感染症85例(19.1%)、ほてり79例(17.8%)、下痢66例(14.9%)、血小板減少症65例(14.6%)、無力症55例(12.4%)、発疹48例(10.8%)等であった。[7.1参照]

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験

HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者(閉経状態を問わない)521例(日本人35例を含む)を対象に、パルボシクリブ+フルベストラント併用投与とプラセボ+フルベストラント併用投与の有効性を検討することを目的とした、無作為化、二重盲検、並行群間、国際共同第Ⅲ相試験を実施した。パルボシクリブは、開始用量としてカプセル剤125mgを1日1回3週間連続経口投与後1週間休薬し、フルベストラントは500mgを初回、2週後、4週後、その後4週ごとに投与した。閉経前・閉経周辺期患者にはゴセレリンを併用投与した。

中間解析時点(2014年12月5日カットオフ)において主要評価項目である無増悪生存期間の顕著な延長が認められ、事前に規定した中止基準を満たし、本試験は有効中止となった。無増悪生存期間の中央値は、パルボシクリブ+フルベストラント群で9.2ヵ月、プラセボ+フルベストラント群で3.8ヵ月であり、ハザード比0.422(95%信頼区間:0.318,0.560;片側層別ログランク検定p<0.000001)でパルボシクリブ+フルベストラント群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた[23]。

治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(全解析対象集団)



FUL:フルベストラント, PAL:パルボシクリブ, PCB:プラセボ

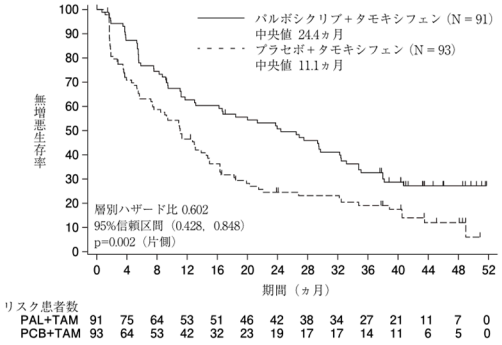
パルボシクリブ(カプセル剤)が投与された345例(日本人27例を含む)中325例(94.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症285例(82.6%)、白血球減少症198例(57.4%)、疲労114例(33.0%)、貧血96例(27.8%)、悪心87例(25.2%)、血小板減少症80例(23.2%)、口内炎70例(20.3%)、脱毛症57例(16.5%)、感染症50例(14.5%)、下痢45例(13.0%)、ほてり45例(13.0%)、発疹40例(11.6%)等であった(2016年2月26日カットオフ時点の集計)。[7.1参照]

**17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

HR陽性かつHER2陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴がない、又は進行乳癌に対する1レジメンの内分泌療法にて疾患進行が認められた手術不能又は再発乳癌患者(閉経状態を問わない)184例(日本人118例を含む)を対象に、パルボシクリブ+タモキシフェン併用投与とプラセボ+タモキシフェン併用投与の有効性を検討することを目的とした、無作為化、二重盲検、並行群間、国際共同第Ⅲ相試験を日本を含むアジアで実施した。パルボシクリブは、開始用量としてカプセル剤125mgを1日1回3週間連続経口投与後1週間休薬し、タモキシフェンは20mgを1日1回連続投与した。閉経前・閉経周辺期患者にはゴセレリンを併用投与した。

主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、パルボシクリブ+タモキシフェン群で24.4ヵ月、プラセボ+タモキシフェン群で11.1ヵ月であり、ハザード比0.602(95%信頼区間:0.428,0.848;片側層別ログランク検定p=0.002)でパルボシクリブ+タモキシフェン群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた[24]。

治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（全解析対象集団）



PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，TAM：タモキシフェン

パルボシクリブ（カプセル剤）が投与された91例（日本人69例を含む）中87例（95.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症83例（91.2%）、白血球減少症44例（48.4%）、血小板減少症31例（34.1%）、口内炎30例（33.0%）、貧血27例（29.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加15例（16.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加14例（15.4%）、発疹14例（15.4%）等であった。[7.1参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

パルボシクリブはサイクリン依存性キナーゼ（CDK）4及び6に対して阻害活性を有する低分子化合物である。パルボシクリブは、CDK4/6とサイクリンDの複合体の活性を阻害し、網膜芽細胞腫（Rb）タンパクのリン酸化を阻害することにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[25)]。

18.2 抗腫瘍効果

パルボシクリブは、ヒト乳癌由来T47D及びMCF7細胞株の増殖を抑制した。また、ヒト乳癌由来ZR-75-1細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した[26)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：パルボシクリブ（Palbociclib）

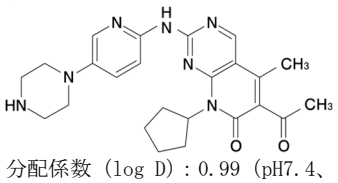
化学名：6-Acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-{[5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one

分子式：$C_{24}H_{29}N_7O_2$

分子量：447.53

性状：パルボシクリブは黄色～橙色の粉末である。*N*,*N*-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、エタノール（99.5）及びメタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



分配係数（log D）：0.99（pH7.4、1-オクタノール/水）

21. 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。

22. 包装

〈イブランス錠25mg〉

30錠［10錠（PTP）×3］

〈イブランス錠125mg〉

7錠［7錠（PTP）×1］

**23. 主要文献

1) 社内資料：ウサギにおける生殖発生毒性試験（2017年9月27日承認、CTD2.6.6.6） [L20170116026]
2) 社内資料：ラット・イヌにおける反復投与毒性試験（2017年9月27日承認、CTD2.6.6.3及び2.6.6.9） [L20170116031]
3) 社内資料：遺伝毒性試験（2017年9月27日承認、CTD2.6.6.4） [L20170116033]
4) 社内資料：がん原性試験 [L20191001002]
5) 社内資料：日本人健康成人における薬物動態（単回投与）（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） [L20170116042]
6) 社内資料：日本人癌患者における薬物動態（反復投与）（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） [L20170116041]
7) 社内資料：バイオアベイラビリティ（2017年9月27日承認、CTD2.7.1.2） [L20170116027]
8) 社内資料：食事の影響 [L20191001003]
9) 社内資料：生物学的同等性 [L20191001004]
10) 社内資料：分布（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.3） [L20170116048]
11) 社内資料：代謝関連資料（2017年9月27日承認、CTD2.6.4.5） [L20170116040]
12) 社内資料：排泄経路（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） [L20170116043]
13) 社内資料：肝機能障害を有する被験者における薬物動態（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） [L20170116034]
14) 社内資料：腎機能障害を有する被験者における薬物動態（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） [L20170116038]
15) 社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） [L20170116024]
16) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） [L20170116032]
17) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） [L20170116028]
18) 社内資料：モダフィニルとの薬物相互作用（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） [L20170116029]
19) 社内資料：制酸薬の影響 [L20191002001]
20) 社内資料：タモキシフェンとの薬物相互作用（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） [L20170721009]
21) 社内資料：トランスポーター阻害能（2017年9月27日承認、CTD2.6.4.7） [L20170116025]
22) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（乳癌：PALOMA-2）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.20） [L20170116035]
23) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（乳癌：PALOMA-3）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.21） [L20170116036]
24) Kogawa T, et al.：J Clin Oncol. 2023；41, no.17_suppl：LBA1068-LBA1068. doi：10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA1068（乳癌：NCCH1607/PATHWAY）
25) 社内資料：薬効薬理試験　作用機序（*in vitro*）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2） [L20170116047]
26) 社内資料：薬効薬理試験　抗腫瘍効果（*in vitro*）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2） [L20170116045]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：カピバセルチブ

版番号：[redacted]

1.8　添付文書（案）
カピバセルチブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ..... 1
目次..... 2
1.8.1　効能又は効果（案）並びにその設定根拠..... 3
1.8.1.1　効能又は効果（案）並びに効能又は効果に関連する注意（案）..... 3
1.8.1.2　効能又は効果（案）の設定根拠..... 3
1.8.1.3　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠..... 5
1.8.2　用法及び用量（案）並びにその設定根拠..... 6
1.8.2.1　用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）..... 6
1.8.2.2　設定根拠..... 7
1.8.2.3　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠..... 8
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 10
1.8.4　添付文書（案）..... 18

1.8.1 効能又は効果（案）並びにその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）並びに効能又は効果に関連する注意（案）

効能・効果（案）並びに効能又は効果に関連する注意（案）は以下のとおり設定した。

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 内分泌療法剤による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.2 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。

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

本申請は、CAPItello-291 試験から得た有効性及び安全性のデータに基づいている。CAPItello-291 試験は、CDK4/6 阻害薬の併用を問わない内分泌療法による治療中／治療後に再発又は病勢進行が認められた、局所進行（手術不能）又は転移性の HR+/HER2-（IHC 0 若しくは 1+、又は IHC 2+/ISH で陰性）乳癌の幅広い患者集団を対象とした二重盲検ランダム化比較対照の最初の第 III 相試験である。

CAPItello-291 試験のデータから、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の状況を問わず、本申請対象集団でのカピバセルチブ＋フルベストラント併用投与の臨床的ベネフィットが示された。この結果は、非臨床試験から得たデータにより強く支持された（臨床概要 2.5.1.2.3 項参照）。本併用投与は、治療の遅延を伴う診断検査を必要としない治療選択肢となる。

CAPItello-291 試験は、共主要目的を達成した。全体集団及び変異ありの集団で、プラセボ＋フルベストラント併用投与と比較して、カピバセルチブ＋フルベストラント併用投与で、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長が認められた。また、中央検査機関の検査により *PIK3CA*、*AKT1* 及び *PTEN* 遺伝子変異が検出された患者を除いた集団である変異なしの集団で、プラセボ＋フルベストラント併用投与と比較してカピバセルチブ＋フルベストラント併用投与で臨床的に意味のある PFS の延長が認められ、進行リスクが平均で 30%低下した。変異なしの集団は、変異なしの集団（確定）と変異不明の集団で構成された。変異なしの集団（確定）では、進行リスクが平均で 21%低下した。変異不明の集団に、変異がある腫瘍を有する患者のみが含まれた可能性は低いが、本集団では、進行リスクは平均で 48%低下し、治療効果は変異ありの集団と一貫していた。概して、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の有無別の部分集団での PFS の結果から、変異ありの集団以外でも治療効果が示され、これは、非臨床試験での AKT 経路の遺伝子変異のない腫瘍で効果が示されたエビデンスと一貫していた。

PFS の感度分析及び補足的な解析の結果は、主要解析の結果と一貫しており、カピバセルチブ＋フルベストラント併用投与で認められた PFS 延長の頑健性が示された。対照群は CDK4/6 阻害薬による前治療歴のある患者を多く（約 70%）組み入れた試験で予想された結果を示した。

事前に規定した部分集団間で、プラセボ＋フルベストラント併用投与と比較してカピバセルチブ＋フルベストラント併用投与で一貫した PFS の延長が認められた。特に、疾患進行に対する CDK4/6 阻害薬又は化学療法の前治療歴の有無を問わず、カピバセルチブ＋フルベストラントを併用投与した患者で PFS 延長のベネフィットが認められた。

PFS の主要解析時点での OS に有害な影響がないことを評価する解析では、確定された *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異を有さない患者を含む集団で、プラセボ＋フルベストラント併用投与と比較してカピバセルチブ＋フルベストラント併用投与で OS に及ぼす有害な影響は示唆されなかった。

また、CAPItello-291 試験の日本人集団における有効性の結果は、全体集団の結果と同様であった。

CAPItello-291 試験から得た安全性データは、カピバセルチブ関連の臨床試験から得た安全性の併合データにより支持され、CDK4/6 阻害薬の併用を問わない内分泌療法による治療中／治療後に再発又は病勢進行が認められた、局所進行又は転移性の HR+/HER2–乳癌の成人患者に対して、カピバセルチブとフルベストラントを併用投与したときの安全性及び忍容性プロファイルは許容可能であることが示された。

カピバセルチブとフルベストラントを併用投与したときの安全性プロファイルの評価に際し、臨床試験での安全性データの収集及び解析の方法は適切であったと考える。

CAPItello-291 試験のカピバセルチブ＋フルベストラント群で発現した有害事象の性質及び発現割合は、カピバセルチブの予想される毒性（作用機序、これまでのカピバセルチブの臨床経験、PI3K/AKT/PTEN 経路を標的とする他の薬剤の既知の作用に基づく）、フルベストラントの既知の安全性プロファイル及び基礎疾患と一貫していた。最もよく見られた有害事象は、概ね、重症度が CTCAE Grade 1 又は 2 であり、投与開始後の初期に発現し、支持療法及び／又はカピバセルチブの用量変更（減量、休薬）により管理可能であったことから、カピバセルチブ＋フルベストラント併用投与の長期間の忍容性は許容可能であることが示唆された。

内分泌療法の基礎療法に標的薬を上乗せする試験で予想されたとおり、CAPItello-291 試験での有害事象の各カテゴリー別の発現割合は、プラセボ＋フルベストラント群と比較してカピバセルチブ＋フルベストラント群で高かった。

臨床概要 2.5.5.2.3 項に詳細を示したとおり、カピバセルチブの重要なリスクは、高血糖（グループ化事象）[1]及び CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用（グループ化事象）[2]である。

注意すべき点として、カピバセルチブの既知の副作用である下痢は、止瀉薬による治療及び用量変更によって管理可能であり、下痢により治験薬の投与中止に至った患者は少数（7/257 例［2.7%］）であったことから、重要なリスクとは考えられなかった。また、下痢は、抗癌剤のよく見られる副作用であり、処方者は一般的に下痢の観察の必要性及び治療方法を十分に把握している。

また、CAPItello-291 試験の日本人集団における安全性プロファイルは、全体集団の結果と概ね同様であった。CAPItello-291 試験において、日本人患者特有の安全性の懸念は特定されなかった。

---

[1] 高血糖のグループ化事象には、基本語の血中ブドウ糖増加及び高血糖を含む。
[2] CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用のグループ化事象には、基本語の多形紅斑、発疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、そう痒性皮疹、紅斑、薬疹及び全身性剥脱性皮膚炎を含む。

以上の臨床試験成績に基づき、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の併用投与の有効性及び安全性が確認され、ベネフィット・リスクバランスを総合的に評価した結果、カピバセルチブとフルベストラントの併用投与は全般的に良好なベネフィット・リスクプロファイルを有していることが示された。また、CAPItello-291 試験の有効性及び安全性の結果について、日本人集団と全体集団で大きく異なることを示す根拠は認められず、CAPItello-291 試験において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して認められたカピバセルチブの良好なベネフィット・リスクプロファイルは、日本人の同患者においても同様に期待できると考える。

以上のことから、効能又は効果（案）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。

なお、効能又は効果は、承認審査の過程において以下の記載となった。

4. 効能又は効果

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

1.8.1.3　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

本申請における効能又は効果に関連する注意（案）（1.8.1.1 項参照）の設定根拠は以下のとおりである。

5.1　CAPItello-291 試験は、内分泌療法剤であるアロマターゼ阻害剤による治療中／治療後に再発又は病勢進行が認められた HR+/HER2-局所進行（手術不能）又は転移性乳癌患者を対象としており、内分泌療法剤による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

5.2　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ことから設定した。

なお、効能又は効果に関連する注意は、承認審査の過程において以下の記載となった。

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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、「17. 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。［17.1.1 参照］

5.3 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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

1.8.2 用法及び用量（案）並びにその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）

用法・用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）は以下のとおり設定した。

6. 用法及び用量

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 400mg 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 フルベストラント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。

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

減量の基準

減量レベル	投与量
通常投与量	1 回 400mg（200mg 錠を 2 錠）1 日 2 回を 4 日間投与 3 日間休薬
1 段階減量	1 回 320mg（160mg 錠を 2 錠）1 日 2 回を 4 日間投与 3 日間休薬
2 段階減量	1 回 200mg（200mg 錠を 1 錠）1 日 2 回を 4 日間投与 3 日間休薬

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度[注)]	処置
高血糖	Grade 2	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、同一用量で投与を再開する。 28 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。 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 4	休薬する。 24 時間以内に Grade 3 以下に回復した場合、各 Grade の処置に従う。 24 時間を過ぎても回復しなかった場合、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。 28 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。 Grade 2 の下痢が持続する場合、もしくは再発した場合、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。 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 4	投与を中止する。
発疹及びその他の皮膚障害	Grade 2	Grade 1 以下に回復しなかった場合、休薬する。 臨床的に忍容な状態まで回復した場合、同一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。 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 以上の不忍容な皮疹が再発した場合、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	Grade2 又は Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 回復した場合、臨床上適切な場合は、同一用量又は 1 段階減量した用量で投与を再開する。
	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。

1.8.2.2 設定根拠

フルベストラントを併用投与するときのカピバセルチブの推奨用法・用量は、食事の有無にかかわらず 400 mg BD の 4 日間投与 3 日間休薬とする。これは、本剤の開発中に蓄積された薬物動態、薬力学、安全性及び有効性のエビデンスに基づいている。

- 非臨床試験により、低用量の連日投与と比較して高用量の間欠投与でも同等の有効性を示すことが立証されている。間欠投与スケジュールにより 1 週間あたりの総投与量が減少しても、ベネフィット・リスクプロファイルが改善する可能性がある。
- FTIH 試験（D3610C00001）でのカピバセルチブ単独投与の際に、数種類の用量（80～800 mg BD）及び投与スケジュール（連日投与及び間欠投与［4 日間投与 3 日間休薬及び 2 日間投与 5 日間休薬］）を評価した。
- 連日投与（下痢、発疹）及び 2 日間投与 5 日間休薬（高血糖）と比較して、4 日間投与 3 日間休薬の間欠投与スケジュールでは忍容性が向上し、480 及び 640 mg BD 投与で用量制限毒性は認められなかった。このことは、第 I 相試験の併合データを用いた曝露－反応解析において、1 週間あたりの総投与量の増加により有害事象の発現率が上昇したことからも支持された。ただし、高血糖は例外であり、投与スケジュール中のカピバセルチブの投与時の曝露量と関連性が高かった。
- カピバセルチブ 480 mg BD 投与は、4 日間投与 3 日間休薬スケジュールの単独投与において忍容性は良好と考えられ、その曝露量及び標的結合は、薬力学的効果がプラトーに達していないながらも、マウス異種移植試験での腫瘍増殖阻害で認められたものと同様であった。
- FAKTION 試験（ESR）の第 Ib 相パートで、フルベストラントを併用したカピバセルチブの第 II 相試験での推奨用量として 400 mg BD を選択した。400 mg BD で用量制限毒性は認められなかったが、480 mg BD は適切な忍容性の維持に関しての探索は行わなかった。

- 選択した用法・用量（400 mg BD、4 日間投与 3 日間休薬）により、ER+乳癌の非臨床モデルで有効性を示すために必要な曝露量とほぼ同じ範囲の曝露量が得られた。
- CAPItello-291 試験において、フルベストラントを併用したカピバセルチブ 400 mg BD の 4 日間投与 3 日間休薬により、プラセボ+フルベストラント併用投与と比較して、統計学的に有意で臨床的に意味のある PFS の延長が示され、管理可能かつ忍容可能な安全性プロファイルが示された。有害事象の大半は CTCAE Grade1 又は 2 であった。毒性は概して減量及び投与中断及び／又は支持療法により管理された。ほとんどの患者はカピバセルチブ+フルベストラント併用投与に忍容性を示し、有害事象による用量変更の必要はなかった。有害事象によりカピバセルチブの投与中止に至った患者数は少なかった（13%）。
- 第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験の母集団薬物動態解析では、人口統計学的特性やその他の特性（年齢、人種、性別、体重、肝機能障害及び腎機能障害）はカピバセルチブの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された（臨床概要 2.7.2.3.2 項参照）。
- 1.8.1.2 項に記載のとおり、CAPItello-291 試験の日本人集団における有効性の結果は、全体集団における有効性の結果と概ね一致しており、同集団における安全性プロファイルは、全体集団における安全性プロファイルと概ね一致していた。

以上のことから、日本人集団におけ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用法及び用量は、全体集団と同様にカピバセルチブ 400 mg BD の 4 日間投与 3 日間休薬が適切であると結論付け、用法及び用量（案）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 400mg 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。

なお、用法及び用量は、承認審査の過程において以下の記載となった。

6. 用法及び用量

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 400mg 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。

1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

本申請における用法及び用量に関連する注意（案）（1.8.2.1 項参照）の設定根拠は以下のとおりである。

7.1 CAPItello-291 試験は、アロマターゼ阻害薬の治療中／治療後に再発又は病勢進行が認められた、局所進行（手術不能）又は転移性の HR+/HER2-乳癌患者を対象に、カピバセルチブとフルベストラントの併用投与の有効性及び安全性を検証した第 III 相試験であり、フルベストラント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ことから設定した。

7.2 副作用発現時に、症状や重症度に応じて適切に本剤に対する処置を実施する必要があることから、CAPItello-291 試験における基準ならびに CCDS の基準を参考に、適切な休薬、減量及び中止基準を設定した。

なお、用法及び用量に関連する注意は、承認審査の過程において以下の記載となった。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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。
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。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度[注)]	処置
上記以外の副作用	Grade2（忍容不能な場合）及び Grade 3	Grade 1 以下又は忍容可能な Grade2 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可能とする。 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。

7.3 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本剤の 1 回用量を 320mg に減量すること。［10.2、16.7.1 参照］

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）を以下のとおり設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
1. **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。	1. **警告** 本剤の使用に際し、がん化学療法に対する十分な知識と経験が必要であるため、他の抗癌剤の使用上の注意の記載に準じて記載した。
2. **禁忌（次の患者には投与しないこと）** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2. **禁忌（次の患者には投与しないこと）** 本剤の有効成分及び添加剤に過敏症の既往歴のある患者は禁忌とした。
8. **重要な基本的注意** 8.1 高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に空腹時血糖値及び HbA1c の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［9.1.1、11.1.1 参照］	8. **重要な基本的注意** 8.1 重大な副作用を防止する上で、本剤投与開始前及び投与中に定期的な検査を実施し患者の状態を観察することが重要であると考え、企業中核データシート（CCDS）を参考に設定した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意	**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**
9.1 合併症・既往歴等のある患者	**9.1 合併症・既往歴等のある患者**
9.1.1 糖尿病若しくはその既往を有する患者又は血糖コントロールが不良な患者 高血糖が発現又は悪化するおそれがある。臨床試験においては、1 型糖尿病又はインスリンの投与を必要とする 2 型糖尿病患者及び HbA1c≧8.0%の患者は除外された。［8.1、11.1.1 参照］	9.1.1 糖尿病若しくはその既往を有する患者又は血糖コントロールが不良な患者 本剤投与により高血糖が発現又は悪化するおそれがあることから CCDS 及び本申請における評価試験である国際共同第 III 相試験（CAPItello-291 試験）の治験実施計画書を参考に設定した。
9.2 腎機能障害患者	**9.2 腎機能障害患者**
9.2.1 重度の腎機能障害のある患者 重度の腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。	**9.2.1 重度の腎機能障害のある患者** 腎機能障害の重症度に伴い本薬の曝露量の増加が認められたこと、及び重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）を対象としたデータが得られていないことから設定した。
9.3 肝機能障害患者 本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。	**9.3 肝機能障害患者** 肝機能障害の重症度に伴い本薬の曝露量の増加が認められたこと、中等度肝機能障害患者（総ビリルビン値が基準値上限値の 1.5 倍超～3 倍以下）における報告は少数例に限られていること、及び重度肝機能障害患者（総ビリルビン値が基準値上限の 3 倍超）を対象としたデータが得られていないことから設定した。
9.4 生殖能を有する者	**9.4 生殖能を有する者**
9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］	9.4.1 本剤のラットを用いた骨髄小核試験（試験 2718QR 及び試験 8331243）において染色体異数性誘発が認められていることから、CCDS を参考に設定した。なお、記載は医療用医薬品の添付文書等の記載要領を参考とした。
9.4.2 生殖可能な男性に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、AUC 比較で臨床曝露量の 1.3 倍（ラット）又は 0.9 倍（イヌ）の曝露量で雄生殖器への影響（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、4 週間の休薬後においても回復性は認められなかった。	9.4.2 本剤の反復投与毒性試験（試験 2638AR、試験 527477、試験 1112AD 及び試験 527482）において、雄生殖器（精巣及び精巣上体等）で毒性所見が認められ、4 週間の休薬後にも完全な回復性が認められなかったことから、CCDS を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ラットにおける胚・胎児発生試験において、AUC 比較で臨床曝露量の約 0.7 倍に相当する用量で胚致死作用及び胎児発育抑制が認められた。［9.4.1 参照］	9.5 妊婦 本剤の動物実験の結果より、胚の発生及び出生後早期の成長への影響が報告されており、また、遺伝毒性試験において染色体異数性誘発が認められていることから、CCDS を参考に設定した。なお、記載は医療用医薬品の添付文書等の記載要領を参考とした。
9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。授乳中のラット新生児において本剤の曝露が確認されており、成長への悪影響が認められている。ヒト乳汁中への移行に関するデータはないが、本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。	9.6 授乳婦 本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、授乳中のラット新生児において本剤の曝露が確認されていることから、CCDS を参考に設定した。なお、記載は医療用医薬品の添付文書等の記載要領を参考とした。
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	9.7 小児等 15 歳未満の患者における使用経験がないことから設定した。なお、記載は医療用医薬品の添付文書等の記載要領を参考とした。

10. **相互作用**

本剤は、主に CYP3A により代謝され、CYP3A に弱い阻害作用を示す。また、本剤は MATE1、MATE2-K 及び OCT2 に阻害作用を示す。［16.4 参照］

10.2 **併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ボリコナゾール 等 ［7.3、16.7.1 参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ含有食品 ［7.3、16.7.1 参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	
中程度の CYP3A 阻害剤 ベラパミル エリスロマイシン フルコナゾール 等 ［16.7.3 参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、CYP3A 阻害作用の	

10. **相互作用**

海外における薬物相互作用試験、*in vitro* 試験及び生理学的薬物動態モデル解析の結果に基づき、CCDS 及び「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（平成 30 年 7 月 23 日付薬生薬審発 0723 第 4 号）を参考に設定した。なお、それぞれの代表的な薬剤は、臨床試験において試験成績が得られている薬剤及び上記ガイドラインに記載のある薬剤を参考に選択した。

	ない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。		
強い CYP3A 誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン 等 ［16.7.3 参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等が CYP3A の代謝酵素を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wortt、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 ［16.7.3 参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。		
中程度の CYP3A 誘導剤 モダフィニル フェノバルビタール リファブチン 等 ［16.7.3 参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。		
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム カルバマゼピン	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、	本剤が CYP3A の代謝活性を阻害するため、これら	

使用上の注意（案）			設定根拠
シクロスポリン 等 ［16.7.2 参照］	患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	の薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
MATE1、MATE-2K 及び OCT2 の基質となる薬剤 メトホルミン プロカインアミド 等 ［16.7.3 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が MATE1、MATE-2K 及び OCT2 を阻害するため、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 高血糖（14.1%）

［8.1、9.1.1 参照］

11.1.2 重度の下痢（9.3%）

11.1.3 重度の皮膚障害

多形紅斑（1.7%）、全身性剥脱性皮膚炎（0.6%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
感染症および寄生虫症		尿路感染	
血液およびリンパ系障害		貧血	好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症
免疫系障害			過敏症
代謝および栄養障害	食欲減退		
神経系障害		味覚不全、頭痛	
胃腸障害	下痢（67.3%）悪心（27.3%）、嘔吐、口内炎	消化不良	

11. 副作用

「重大な副作用」及び「その他の副作用」に記載の各事象の発現率は、国際共同第Ⅲ相試験（CAPItello-291 試験）の本剤+フルベストラント併用群において、治験担当医師より本剤との因果関係が否定できないと評価された事象から算出した。

11.1 重大な副作用

11.1.1 高血糖

CCDS に記載のある事象であること、臨床試験においてグレード 3 以上の副作用が集積していることから設定した。

11.1.2 重度の下痢

CCDS に記載のある事象であること、臨床試験においてグレード 3 以上の副作用が集積していることから設定した。

11.1.3 重度の皮膚障害

CCDS に記載のある事象であること、臨床試験においてグレード 3 以上の副作用が集積していることから設定した。

11.2 その他の副作用

その他の副作用の項には以下に該当する事象を記載した。

・CCDS に記載のある事象

・本申請における評価試験である国際共同第 III 相試験（CAPItello-291 試験）において 5%以上の発現割合で認められた副作用

・上記以外で、本申請の審査において事象の発現に注意する必要があると考えられた腎機能障害、QT 間隔延長及び骨髄抑制に関連する副作用

なお、各事象の発現率は、国際共同第Ⅲ相試験（CAPItello-291 試験）の本剤+フルベストラント併用群において、治験担当医師より本剤との因果関係が否定できないと評価された事象から算出し、20%以上の発現率で認められた事象については、頻度を明記した。

使用上の注意（案）				設定根拠
皮膚および皮下組織障害	発疹（34.1%）	そう痒症、皮膚乾燥、薬疹	皮膚炎	
腎および尿路障害		急性腎障害	腎不全、腎機能障害	
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	粘膜の炎症、無力症、発熱		
臨床検査		血中クレアチニン増加、グリコヘモグロビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少	心電図 QT 延長、糸球体濾過率減少	
14. **適用上の注意** 14.1 **薬剤交付時の注意** PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。				14. **適用上の注意** 「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号）に基づき、PTP 包装の薬剤に関する一般的な注意事項として設定した。
15. **その他の注意** 15.2 **非臨床試験に基づく情報** ラットの骨髄小核試験において総 AUC 比較で臨床曝露量の約 1.3 倍に相当する用量で遺伝毒性（異数性誘発作用）が認められたものの、*in vitro* 試験においては変異原性又は染色体構造異常誘発性は認められなかった。				15. **その他の注意** ラットを用いた小核試験（試験 2718QR 及び試験 8331243）において小核誘発が認められたことから、CCDS を参考に設定した。

1.8.4　　添付文書（案）

TRQ-1.0
2024年2月作成(第1版、部会用)

抗悪性腫瘍剤(AKT阻害剤)
カピバセルチブ錠

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：36カ月

劇薬、処方箋医薬品注)

トルカップ®錠160mg
トルカップ®錠200mg

Truqap® tablets 160mg • 200mg

	錠160mg	錠200mg
承認番号	−	
販売開始	−	

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 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。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

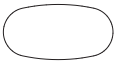
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	トルカプ錠160mg	トルカプ錠200mg
有効成分	1錠中 カピバセルチブ160mg	1錠中 カピバセルチブ200mg
添加剤	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、ヒプロメロース、コポビドン、マクロゴール4000、ポリデキストロース、中鎖脂肪酸トリグリセリド、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、黒酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名		トルカプ錠160mg	トルカプ錠200mg
剤形		明るい灰みの黄赤色の円形のフィルムコーティング錠	明るい灰みの黄赤色の楕円形のフィルムコーティング錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	直径	約10mm	約14.5mm×約7.3mm
	厚さ	約4.5mm	約5.0mm
重量		約0.42g	約0.52g
識別コード		CAV160	CAV200

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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、「17.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。[17.1.1参照]

5.3 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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

6. 用法及び用量

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400mg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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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	400mg
1段階減量	320mg
2段階減量	200mg
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 ver4.03に、その他の副作用のGradeはNCI-CTCAE ver5.0に準じる。

7.3 強いCYP3A阻害剤と併用する場合には、本剤の1回用量を320mgに減量すること。[10.2、16.7.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に空腹時血糖値及びHbA1cの測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.1、11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病若しくはその既往を有する患者又は血糖コントロールが不良な患者

高血糖が発現又は悪化するおそれがある。臨床試験においては、1型糖尿病又はインスリンの投与を必要とする2型糖尿病患者及びHbA1c≧8.0%の患者は除外された。[8.1、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

重度の腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.4.2 生殖可能な男性に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量の1.3倍（ラット）又は0.9倍（イヌ）の曝露量で雄生殖器への影響（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、4週間の休薬後においても回復性は認められなかった。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ラットにおける胚・胎児発生試験において、AUC比較で臨床曝露量の約0.7倍に相当する用量で胚致死作用及び胎児発育抑制が認められた。[9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。授乳中のラット新生児において本剤の曝露が確認されており、成長への悪影響が認められている。ヒト乳汁中への移行に関するデータはないが、本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3Aにより代謝され、CYP3Aに弱い阻害作用を示す。また、本剤はMATE1、MATE2-K及びOCT2に阻害作用を示す。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ボリコナゾール 等 [7.3、16.7.1参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ含有食品 [7.3、16.7.1参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	
中程度のCYP3A阻害剤 ベラパミル エリスロマイシン フルコナゾール 等 [16.7.3参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン 等 [16.7.3参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝酵素を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 [16.7.3参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	
中程度のCYP3A誘導剤 モダフィニル フェノバルビタール リファブチン 等 [16.7.3参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム カルバマゼピン シクロスポリン 等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
MATE1、MATE2-K及びOCT2の基質となる薬剤 メトホルミン プロカインアミド 等 [16.7.3参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がMATE1、MATE2-K及びOCT2を阻害するため、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 高血糖(14.1%)

[8.1、9.1.1参照]

11.1.2 重度の下痢(9.3%)

11.1.3 重度の皮膚障害

多形紅斑(1.7%)、全身性剥脱性皮膚炎(0.6%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
感染症および寄生虫症		尿路感染	
血液およびリンパ系障害		貧血	好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症
免疫系障害			過敏症
代謝および栄養障害	食欲減退		
神経系障害		味覚不全、頭痛	
胃腸障害	下痢(67.3%)、悪心(27.3%)、嘔吐、口内炎	消化不良	
皮膚および皮下組織障害	発疹(34.1%)	そう痒症、皮膚乾燥、薬疹	皮膚炎
腎および尿路障害		急性腎障害	腎不全、腎機能障害
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	粘膜の炎症、無力症、発熱	
臨床検査		血中クレアチニン増加、グリコヘモグロビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少	心電図QT延長、糸球体濾過率減少

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットの骨髄小核試験において、総AUC比較で臨床曝露量の約1.3倍に相当する用量で遺伝毒性(異数性誘発作用)が認められたものの、*in vitro* 試験においては変異原性又は染色体構造異常誘発性は認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人進行固形癌患者(5例)にカピバセルチブのカプセル剤[注1)]400mgを単回経口投与し、3～7日間経過した後、カピバセルチブのカプセル剤[注1)]400mgを1日2回連日反復経口投与[注2)]したときの、初回投与後及び反復投与8日目のカピバセルチブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。

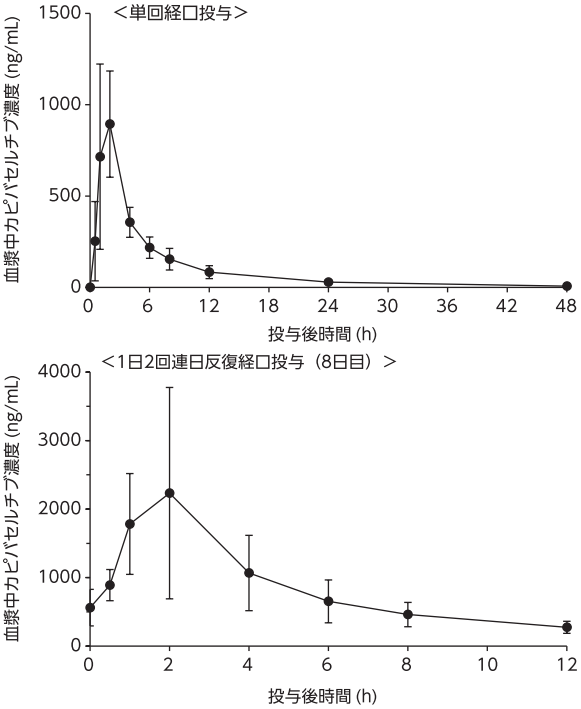


図　日本人進行固形癌患者にカピバセルチブのカプセル剤[注1)] 400mgを単回及び1日2回連日反復経口投与[注2)]したときの血漿中カピバセルチブ濃度推移(平均値±標準偏差)

表　日本人進行固形癌患者にカピバセルチブのカプセル剤[注1)]400mgを単回及び1日2回連日反復経口投与[注2)]したときのカピバセルチブの薬物動態パラメータ（幾何平均値［幾何変動係数］）

投与時期	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}(h)[a]	$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng･h/mL)	$t_{1/2}$(h)
単回投与	5例	1,062 (28%)	1.97 (0.98, 2.17)	3,586 (22%)	10.2 (16%)
反復投与8日目	5例	2,094 (57%)	2.00 (0.93, 2.00)	9,666 (44%)	−

a：中央値（最小値, 最大値）、−：算出せず

また、進行固形癌患者におけるカピバセルチブのC_{max}及びAUCは80～800mgの用量範囲[注2)]で概ね用量に比例して増加した[2)]（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 絶対バイオアベイラビリティ

健康成人（6例）に本剤400mgを単回経口投与及びカピバセルチブ100μgを静脈内投与[注3)]したときの絶対バイオアベイラビリティは29%であった[3)]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人に本剤400mgを単回経口投与したとき、短時間絶食（投与2時間前から投与1時間後まで絶食）（21例）に対する空腹時投与（22例）におけるカピバセルチブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.72及び0.84であった。また、健康成人に本剤400mgを単回経口投与したとき、短時間絶食（投与2時間前から投与1時間後まで絶食）（21例）に対する高脂肪・高カロリー食後投与（22例）におけるカピバセルチブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.85及び1.13であった[4)]（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人（6例）にカピバセルチブ100μgを単回静脈内投与[注3)]したときの分布容積は205Lであった[5)]（外国人データ）。カピバセルチブのヒト血漿タンパク結合率は76.8～78.9%であった（*in vitro*）。カピバセルチブの血液/血漿中濃度比は1.402であった[6)]（*in vitro*）。

16.4 代謝

カピバセルチブの代謝に寄与する主なCYP分子種はCYP3Aであり、UGT2B7もカピバセルチブの代謝に寄与する[7),8)]（*in vitro*）。血漿中の主代謝物はエーテル型グルクロン酸抱合体と同定され、未変化体及び代謝物の総和の83%に相当した。また、血漿中に存在する未変化体及び代謝物の総和のうち、未変化体の占める割合は15%であった。活性代謝物は同定されなかった[8)]（外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

健康成人（5例）に[^{14}C]-カピバセルチブ400mgを単回経口投与したとき、投与168時間後までに投与放射能の45%が尿中に、50%が糞中に排泄された。尿中には投与168時間後までに投与放射能の7.4%が未変化体として排泄された。腎クリアランスは全身クリアランスの21%を占めた[9)]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人（11例）にイトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200mgを1日目は1日2回、2～5日目は1日1回で反復経口投与し、本剤80mg[注2)]を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のカピバセルチブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.70及び1.95であった[10)]（外国人データ）。［7.3、10.2参照］

16.7.2 ミダゾラム

進行固形癌患者（21例）に本剤400mgを1日2回、4日間連続して経口投与、その後3日間休薬し、ミダゾラム（CYP3A基質）1mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時（間欠投与スケジュールの4日目）のミダゾラムのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.25及び1.75であった[11)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション[12)]

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにより、本剤400mgを1日2回、4日間連続して経口投与、その後3日間休薬したときの薬物相互作用を推定した。

(1) 本剤単独投与時に対するベラパミル及びエリスロマイシン（中程度のCYP3A阻害剤）併用投与時のカピバセルチブのAUCの幾何平均値の比は、それぞれ1.40～1.41及び1.41～1.42と推定された。［10.2参照］

(2) 本剤単独投与時に対するリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）併用投与時のカピバセルチブのAUCの幾何平均値の比は0.27～0.31と推定された。［10.2参照］

(3) 本剤単独投与時に対するモダフィニル（中程度のCYP3A誘導剤）併用投与時のカピバセルチブのAUCの幾何平均値の比は0.76～0.79と推定された。［10.2参照］

(4) メトホルミン（MATE1、MATE2-K及びOCT2基質）単独投与時と比較して本剤併用投与時にメトホルミンの曝露量が上昇する可能性が示唆された。［10.2参照］

16.7.4 その他

(1) ラベプラゾール

健康成人（22例）にラベプラゾール20mgを1日2回で3日間投与し、本剤400mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するラベプラゾール併用投与時のカピバセルチブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.73及び0.94であった[4)]（外国人データ）。

(2) カピバセルチブはCYP2C9、CYP2D6、UGT1A1、UGT1A4、BCRP、OATP1B1、OATP1B3及びOAT3を阻害した[13)]（*in vitro*）。

(3) カピバセルチブはP-gp及びOCT2の基質であることが示された[13)]（*in vitro*）。

注1）カプセル剤は未承認である。

注2）本剤の承認用法・用量は「1回400mg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」である。

注3）注射剤は未承認である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第III相試験（CAPItello-291試験）

アロマターゼ阻害剤を含む内分泌療法後に増悪した、エストロゲン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者[注1)]708例（本剤+フルベストラント併用投与群355例［日本人37例］、プラセボ+フルベストラント併用投与群353例［日本人41例］）を対象に、本剤+フルベストラント併用投与とプラセボ+フルベストラント併用投与の有効性及び安全性を比較する無作為化二重盲検国際共同第III相試験を実施した[14)]。

注1）性別、閉経状況にかかわらず対象とされた。

本剤1回400mg又はプラセボ（1日2回、4日間投与3日間休薬）とフルベストラント500mg（1サイクルを28日間として、第1サイクルの1及び15日目並びに第2サイクル以降の1日目）を病勢進行等が認められるまで投与を継続した。閉経前の乳癌患者にはLH-RHアゴニストが併用投与された。

主要評価項目の一つである*PIK3CA/AKT1/PTEN*遺伝子変異陽性集団における治験責任（分担）医師評価による無増悪生存期間について、本剤+フルベストラントの併用投与により、プラセボ+フルベストラントの併用投与と比較して統計学的に有意な延長が認められた。

表　国際共同第III相試験（CAPItello-291試験）における成績

	PIK3CA /*AKT1* /*PTEN* 遺伝子変異陽性集団 289例	
	本剤＋フルベストラント群	プラセボ＋フルベストラント群
症例数（日本人症例数）	155（19）	134（19）
無増悪生存期間中央値（カ月）（95%信頼区間）	7.3（5.5, 9.0）	3.1（2.0, 3.7）
ハザード比[a]（95%信頼区間）	0.50（0.38, 0.65）	
p値[b]	<0.001	

a 層別Cox比例ハザードモデル。log-rank検定及びCoxモデルは、肝転移の有無、及びCDK4/6阻害剤の前治療歴の有無により層別化した。

b 層別log-rank検定

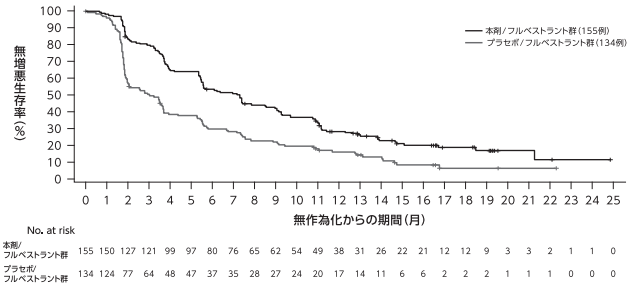


図　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異陽性集団、治験責任［分担］医師評価）

本剤とフルベストラントが併用投与された355例（日本人37例を含む）中343例（96.6%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、下痢257例（72.4%）、悪心123例（34.6%）、発疹78例（22.0%）、疲労74例（20.8%）及び嘔吐73例（20.6%）等であった。［5.2参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カピバセルチブは、AKTのキナーゼ活性を阻害する[15]。カピバセルチブは、AKT及びその下流のシグナル伝達分子を阻害することにより、腫瘍増殖抑制効果を示すと考えられている[16]。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *In vitro*

カピバセルチブは、*PIK3CA/PTEN* 遺伝子変異陽性、*PIK3CA* 遺伝子変異陽性、及び*PTEN* 遺伝子変異陽性の乳癌由来細胞株に対して増殖抑制作用を示した[17]。

18.2.2 *In vivo*

カピバセルチブは、*PIK3CA/PTEN* 遺伝子変異陽性、*PIK3CA* 遺伝子変異陽性、*AKT1* 遺伝子変異陽性、及び*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等において、腫瘍増殖抑制作用を示した[18]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

カピバセルチブ（Capivasertib）（JAN）

化学名

4-Amino-*N*-[(1*S*)-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl]-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

分子式

$C_{21}H_{25}ClN_6O_2$

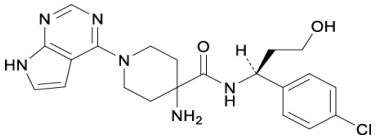
分子量

428.92

性状

本品は白色の粉末である。

化学構造式



22. 包装

〈トルカプ錠160mg〉

32錠［8錠（PTP）×4］

〈トルカプ錠200mg〉

32錠［8錠（PTP）×4］

23. 主要文献

1）社内資料：日本人の安全性／薬物動態試験（20xx年x月x日承認、CTD2.7.2.6）

2）社内資料：単回投与時の用量比例性（20xx年x月x日承認、CTD2.7.2.3.1.4）

3）社内資料：カピバセルチブの吸収（20xx年x月x日承認、CTD2.7.2.3.1.1）

4）社内資料：食事の影響（20xx年x月x日承認、CTD2.7.6.2.8.2.2）

5）社内資料：カピバセルチブの分布（20xx年x月x日承認、CTD2.7.2.3.1.2）

6）社内資料：カピバセルチブの*in vitro* タンパク結合と血球移行性（20xx年x月x日承認、CTD2.6.4.4.1）

7）社内資料：*In vitro* 代謝試験（20xx年x月x日承認、CTD2.6.4.5.2）

8）社内資料：カピバセルチブの代謝（20xx年x月x日承認、CTD2.7.2.3.1.3.1）

9）社内資料：ADME試験（20xx年x月x日承認、CTD2.7.6.2.9.3）

10）社内資料：イトラコナゾールの影響（20xx年x月x日承認、CTD2.7.6.2.7.2.2）

11）社内資料：ミダゾラムへの影響（20xx年x月x日承認、CTD2.7.6.2.6.2.2）

12）社内資料：生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション（20xx年x月x日承認、CTD2.7.2.3.3.3.1）

13）社内資料：*In vitro* 相互作用試験（20xx年x月x日承認、CTD2.6.4.7）

14）Turner NC, et al. N Engl J Med. 2023;388(22):2058-2070

15）社内資料：カピバセルチブのAKT阻害活性（20xx年x月x日承認、CTD2.6.2.2.1.1）

16）社内資料：カピバセルチブによるリン酸化阻害（20xx年x月x日承認、CTD2.6.2.2.1.2）

17）社内資料：カピバセルチブの*in vitro* 細胞増殖抑制作用（20xx年x月x日承認、CTD2.6.2.2.1.3）

18）社内資料：異種移植モデルにおけるカピバセルチブの抗腫瘍効果（20xx年x月x日承認、CTD2.6.2.2.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2024

AstraZeneca

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：カピバセルチブ

版番号：[redacted]

1.9　一般的名称に係る文書
カピバセルチブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.9.1　JAN

一般的名称（JAN）は、令和元年 10 月 16 日付薬生薬審発 1016 第 1 号により登録番号 31-1-B2 として通知された。

（日本名）カピバセルチブ

（英名）Capivasertib

1.9.2　化学名

（日本名）4-アミノ-*N*-[(1*S*)-1-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-(7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキシアミド

（英名）4-Amino-*N*-[(1*S*)-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl]-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

1.9.3　INN

国際一般名（INN）は、capivasertib として「WHO Drug Information, Vol. 32, No. 1, 2018」に収載された。

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：カピバセルチブ

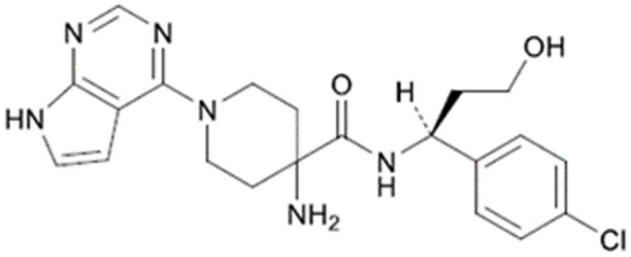
版番号：[redacted]

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
カピバセルチブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	4-アミノ-*N*-[(1*S*)-1-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-(7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキシアミド（別名カピバセルチブ）
構造式	
効能又は効果	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
用法及び用量	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 400mg 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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	トルカプ錠 160 mg は 1 錠中、カピバセルチブとして 160 mg を含有する。 トルカプ錠 200 mg は 1 錠中、カピバセルチブとして 200 mg を含有する。

毒性

単回投与毒性

動物種	投与経路	投与量（mg/kg）	最小致死量（mg/kg）
マウス	経口	150～850	500
ラット	経口（2 回投与）	150～500	500
イヌ	経口（3～4 回投与）	5～90	90

反復投与毒性

動物種	投与経路/投与期間	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)	主な所見
マウス	経口/1 か月間	雄: 0, 25, 150, 300 雌: 0, 25, 75, 150	150	300 mg/kg/日の雄で体重増加量の低値、すべてのカピバセルチブ投与群でｸﾞﾙｺｰｽ代謝障害、二次的変化である肝酵素及びﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝの高値、肝臓及び胆嚢重量の高値、並びに肝細胞空胞化の増加。 150 mg/kg/日以上の雌雄の胸腺、150 mg/kg/日以上の雄の精巣及びすべてのカピバセルチブ投与群の雌雄の肝臓に病理組織学的変化。
ラット	経口/1 か月間	0, 10, 30, 100	10	100 mg/kg/日で体重の変化（雄で減少、雌で増加量低下）、摂餌量の減少（雄）、尿量増加、摂水量増加（雄）。血中ｸﾞﾙｺｰｽの高値、ｲﾝｽﾘﾝの高値（雄）、肝臓及び膵臓の病理組織学的変化。生殖器（精巣及び前立腺又は子宮及び卵巣）の病理組織学的変化及び器官重量の変化、造血系（胸腺、骨髄、脾臓及び白血球数の変化）への影響、下垂体（雄）、甲状腺（雄）及び副腎（雌雄）の変化。 30 mg/kg/日で尿量変化。病理組織学的変化及び血中ｸﾞﾙｺｰｽの変化は100 mg/kg/日と類似していたが、頻度及び重症度は 100 mg/kg/日よりも軽度。
ラット	経口/6 か月間	0, 10, 30, 100 (雄), 150 (雌)	雄：10 雌：30	100/150 mg/kg/日で体重増加量及び摂餌量低値、30 mg/kg/日で体重増加量（雄）低値。30 mg/kg/日以上で電解質、ｸﾞｺｰｽ、ｲﾝｽﾘﾝ及び総ﾀﾝﾊﾟｸ変化がみられ 100/150 mg/kg/

表 1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

					日で顕著。30 mg/kg/日以上の雄で腎臓、肝臓、膵臓、副腎及び甲状腺変化。100/150 mg/kg/日では、雌雄で胸腺、大腿骨及び胸骨の骨髄、雄で下垂体、精巣及び精巣上体変化。
	イヌ	経口/1か月間	0, 3, 10, 30	3	30 mg/kg/日で体重及び摂餌量の低値。すべての用量でｲﾝｽﾘﾝ伝達の変化がみられ、30 mg/kg/日で QTc 延長。30 mg/kg/日で、雄性生殖器（精巣、精巣上体及び前立腺)、甲状腺、副腎、膵臓、肝臓及び胸腺に病理組織学的変化。10 mg/kg/日で甲状腺、膵臓及び肝臓、3 mg/kg/日でも肝臓の変化。
	イヌ	経口/9か月間	0, 1.5, 5, 15	1.5	5 mg/kg/日以上でｸﾞﾙｺｰｽ及びｲﾝｽﾘﾝ高値を伴う膵臓（ランゲルハンス島細胞空胞化）の病理組織学的変化。15 mg/kg/日で糖化ヘモグロビンの高値、精巣（精細管変性）及び精巣上体（細胞残屑）で理組織学的変化、精巣（低値）、精巣上体（低値）、肝臓（高値）、副腎（高値）で器官重量の変化。

副作用

副作用発現率（臨床検査異常含む）

国際共同第 III 相試験（CAPItello-291 試験）で、本剤とフルベストラントが併用投与された 355 例（日本人 37 例を含む）中 318 例（89.6%）

副作用の種類	例数
下痢	239 例（67.3%）
発疹	121 例（34.1%）
悪心	97 例（27.3%）
嘔吐	56 例（15.8%）
高血糖	50 例（14.1%）
口内炎	50 例（14.1%）
疲労	50 例（14.1%）
食欲減退	38 例（10.7%）

会社　アストラゼネカ株式会社　製剤：輸入

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出 有無
第3部(モジュール3) 品質に関する文書							
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1	AstraZeneca	名称	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.2	AstraZeneca	構造	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.3	AstraZeneca	一般特性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	AstraZeneca	製造業者	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.2	AstraZeneca	製造方法及びプロセス・コントロール	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.3	AstraZeneca	原材料の管理	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション／プロセス評価	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.6	AstraZeneca	製造工程の開発の経緯	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1	AstraZeneca	構造その他の特性の解明	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.3.2	AstraZeneca	不純物	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	AstraZeneca	試験方法（分析方法）	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
3.2.S.4.2	AstraZeneca	試験方法（分析方法）- 確認試験	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	AstraZeneca	試験方法（分析方法）- 定量法	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	AstraZeneca	試験方法（分析方法）- 有機不純物	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	AstraZeneca	試験方法（分析方法）- [redacted]	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	AstraZeneca	試験方法（分析方法）- 残留溶媒	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	AstraZeneca	試験方法（分析方法）- 水分	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	AstraZeneca	試験方法（分析方法）- 粒子径分布	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	AstraZeneca	試験方法（分析方法）のバリデーション	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	AstraZeneca	試験方法（分析方法）のバリデーション - 確認試験	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	AstraZeneca	試験方法（分析方法）のバリデーション - 定量法	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	AstraZeneca	試験方法（分析方法）のバリデーション - 有機不純物	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	AstraZeneca	試験方法（分析方法）のバリデーション - [redacted]	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	AstraZeneca	試験方法（分析方法）のバリデーション - 残留溶媒	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	AstraZeneca	試験方法（分析方法）のバリデーション - 粒子径分布	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.4	AstraZeneca	ロット分析	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.5	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5	AstraZeneca	標準品又は標準物質	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6	AstraZeneca	容器及び施栓系	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.6	AstraZeneca	容器及び施栓系 – 規格	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論(まとめ)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論(結論)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.2	AstraZeneca	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.3	AstraZeneca	安定性データ – 正式な安定性試験	[redacted]- 継続中	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.3	AstraZeneca	安定性データ – 参考資料	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.3	AstraZeneca	安定性データ – 苛酷試験	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1	AstraZeneca	製剤及び処方	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1	AstraZeneca	製剤成分	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.2	AstraZeneca	製剤	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.3	AstraZeneca	製造工程の開発の経緯	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出 有無
3.2.P.2.4	AstraZeneca	容器及び施栓系	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.5	AstraZeneca	微生物学的観点からみた特徴	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2 -	AstraZeneca	参考資料(溶出試験法開発の経緯)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1	AstraZeneca	製造者	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.2	AstraZeneca	製造処方	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.3	AstraZeneca	製造工程及びプロセス・コントロール	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション／プロセス評価	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1	AstraZeneca	規格及び試験方法 – Compendial	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)– Compendial	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション – Compendial	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.4	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性 – Compendial	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.1	AstraZeneca	規格及び試験方法 – Non-Compendial	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)– Non-Compendial	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション – Non-Compendial	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.4	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性 – Non-Compendial	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
3.2.P.4.5	AstraZeneca	ヒト又は動物起源の添加剤	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.6	AstraZeneca	新規添加剤	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)- 確認試験	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)- 定量法	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)- [redacted]	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)- 溶出性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション - 確認試験([redacted])	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション - 確認試験([redacted])	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション - 定量法([redacted])	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション - 定量法([redacted])	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション - [redacted]	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション - 溶出性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.4	AstraZeneca	ロット分析	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
3.2.P.5.5	AstraZeneca	不純物の特性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.6	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6	AstraZeneca	標準品及び標準物質	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7	AstraZeneca	容器及び施栓系 - ブリスター包装	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.7	AstraZeneca	容器及び施栓系 - バルク包装	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.7	AstraZeneca	容器及び施栓系 - 規格(ブリスター包装 - 1)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.7	AstraZeneca	容器及び施栓系 - 規格(ブリスター包装 - 2)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.7	AstraZeneca	容器及び施栓系 - 規格(バルク包装)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論(まとめ)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論(結論)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.2	AstraZeneca	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ - 正式な安定性試験(160mg錠)	[redacted]- 継続中	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ - 正式な安定性試験(200mg錠)	[redacted]- 継続中	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ - 苛酷試験	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ - バルク包装(160mg錠)	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ - バルク包装(200mg錠)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ(試験方法(分析方法)) - 定量法	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ(試験方法(分析方法)) - [redacted]	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ(試験方法(分析方法)) - [redacted]	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ(試験方法(分析方法)) - [redacted]	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ(試験方法(分析方法)のバリデーション) - 定量法	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ(試験方法(分析方法)のバリデーション) - [redacted]	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ(試験方法(分析方法)のバリデーション) - [redacted]	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ(試験方法(分析方法)のバリデーション) - [redacted]	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.A その他							
3.2.A.1 製造施設及び設備							
該当なし							
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価							
該当なし							
3.2.A.3 添加剤							
3.2.A.3	AstraZeneca	新規添加剤 – ポリデキストロース	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.R 各極の要求資料							
該当なし							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
3.3 参考文献							
モジュール2.3及び3.2で引用した文献の一覧を添付した。							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書							
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	AstraZeneca	Pharmacology Report 01	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.2	AstraZeneca	Pharmacology Report 02	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.3	AstraZeneca	Pharmacology Report 03	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.4	AstraZeneca	Pharmacology Report 04	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.5	AstraZeneca	Pharmacology Report 05	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.6	AstraZeneca	Pharmacology Report 06	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.7	AstraZeneca	Pharmacology Report 07	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.8	AstraZeneca	Pharmacology Report 08	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.9	AstraZeneca	Pharmacology Report 09	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.10	AstraZeneca	Pharmacology Report 10	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.11	AstraZeneca	Pharmacology Report 11	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.12	AstraZeneca	Pharmacology Report 21	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.13	AstraZeneca	Pharmacology Report 23	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.14	AstraZeneca	Pharmacology Report 24	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.15	AstraZeneca	Pharmacology Report 25	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
4.2.1.1.16	AstraZeneca	Pharmacology Report 26	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.17	AstraZeneca	Pharmacology Report 27	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.18	AstraZeneca	Pharmacology Report 28	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.19	AstraZeneca	Pharmacology Report 30	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.20	AstraZeneca	Pharmacology Report 31	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.21	AstraZeneca	Pharmacology Report 32	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.22	AstraZeneca	Pharmacology Report 33	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.23	AstraZeneca	Pharmacology Report 34	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.24	AstraZeneca	Pharmacology Report 35	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.25	AstraZeneca	Pharmacology Report 36	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.26	AstraZeneca	Pharmacology Report 37	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.27	AstraZeneca	Pharmacology Report 38	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.28	AstraZeneca	Study BE002154-03	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.29	AstraZeneca	Pharmacology Report 07_v3	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2.1	AstraZeneca	Study 0895SY	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3.1	AstraZeneca	Study 2692SR	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
4.2.1.3.2	AstraZeneca	Study 0354SZ	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.3.3	AstraZeneca	Study 2192SV	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.3.4	AstraZeneca	Study PH/E/12009	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.3.5	AstraZeneca	Study 0255SB	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.3.6	[redacted] ([redacted], France)	Study CO100101 (2820SR)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.3.7	AstraZeneca	Study 0159SG	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.3.8	AstraZeneca	Study 0209SG	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.3.9	AstraZeneca	Study PH/E/13611	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.3.10	AstraZeneca	Study 3316SR	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.3.11	AstraZeneca	Study 1101ZD	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.3.12	AstraZeneca	Study 1167ZD	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.3.13	[redacted] ([redacted], US)	Study 09-6713 (2751SR)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1.1	AstraZeneca	Study 313981	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
4.2.2.1.2	AstraZeneca	Study 320483	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.1.3	AstraZeneca	Study KPV007	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.1.4	AstraZeneca	Study 319064	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.2 吸収							
該当なし							
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3.1	AstraZeneca	Study KMR012	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4.1	AstraZeneca	Study 4894KV (YHM/003)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5.1	AstraZeneca	Study KMR016 (8240017)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.5.2	AstraZeneca	Study 4330KR (182569)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6 薬物動態的薬物相互作用(非臨床)							
該当なし							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当なし							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
該当なし							
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	[redacted]( )	Mouse MTD (20279282)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
4.2.3.2.2	[redacted] ([redacted], Canada)	Mouse 1 month (8003410)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.3	AstraZeneca, Jason Kirk	Rat MTD (2239DR)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.2.4	AstraZeneca, Jason Kirk	Rat MTD (2374DR)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.2.5	AstraZeneca, Jason Kirk	Rat 1 month (2638AR)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.6	[redacted] ([redacted], UK)	Rat 6 month (527477)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.7	AstraZeneca, Ian Slater	Dog MTD (1068DD)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.8	AstraZeneca, Ian Slater	Dog 1 month (1112AD)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.9	[redacted] ([redacted] UK)	Dog 9 month (527482)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In Vitro試験							
4.2.3.3.1.1	AstraZeneca, C D Mee	Bacterial Reverse Mutation (2332BV)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.3.1.2	AstraZeneca, M Fellows	Mouse Lymphoma TK assay (2333MV)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.3.2 In Vivo試験							
4.2.3.3.2.1	AstraZeneca, Ann T Doherty	Rat MN (2718QR)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.3.2.2	[redacted] ([redacted] UK)	Rat MN (8331243)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.3.2.3	AstraZeneca, Ann T Doherty	Rat MN Kinetochore Labelling (2759KV)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.3.2.4	AstraZeneca, Catherine Priestley	Rat Comet Assay (3274BR)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
4.2.3.4 がん原生試験							
該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.2.1	[redacted] ([redacted] UK)	Rat preliminaly EFD/PPD (496879)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当なし							
4.2.3.7 その他の試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7.1	[redacted] ([redacted], [redacted], USA)	3T3 Photo tox (20065496)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考の別	電子データの提出有無
4.3 参考文献							
モジュール2.4及びモジュール2.6で引用した文献を添付した。							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出 有無
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書							
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	AstraZeneca	臨床試験一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書							
該当なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書							
5.3.1.2.1	AstraZeneca	D3610C00007試験 治験総括報告書	2013.12- 2015.07	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	AstraZeneca	Study AZE416EL-104163-B	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.2	AstraZeneca	Study AZE416EL-104163-B_Amendment	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.3	AstraZeneca	Study 8263055	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.4	AstraZeneca	Study 8256397	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.5	AstraZeneca	Study 8406064	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.6	AstraZeneca	Study 8406064_Addendum	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.7	AstraZeneca	Study AZE418EL-104183-A	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.8	AstraZeneca	Study AZE418EL-104183-A_Amendment	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.9	AstraZeneca	Study 8421-328	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
5.3.1.4.10	AstraZeneca	Study 8422313	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.11	AstraZeneca	Study D3610C00001_AZE560EL-105603-A	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.12	AstraZeneca	Study D3610C00001_AZE561EL-105613-A	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.13	AstraZeneca	Study D3610C00002_8264942	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.14	AstraZeneca	Study D3610C00002_8264942_Amendment	20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.15	AstraZeneca	Study D3610C00004_AZE178EL-111783-A	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.16	AstraZeneca	Study D3610C00004_AZE179EL-111793-A	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.17	AstraZeneca	Study D3614C00007_8493536	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.18	AstraZeneca	Study D3610C00007_8290135	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.19	AstraZeneca	Study D3614C00004_8462266	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.20	AstraZeneca	Study D3614C00005_8478811	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.21	AstraZeneca	Study D3615C00001_8420-942	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.22	AstraZeneca	Study D3615C00001_8420941	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.23	AstraZeneca	Study D3614C00003_8461691_Bioassay_report	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.24	AstraZeneca	Study 8453622	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.25	AstraZeneca	Study 8453622_Addendum	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.26	AstraZeneca	Study D3614C00003_8461690	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
5.3.1.4.27	AstraZeneca	Study 8493535	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1.1	AstraZeneca	KPJ011試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.1.2	AstraZeneca	BS003919-61試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.1.3	AstraZeneca	BS002913-71試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2.1	AstraZeneca	KMN010試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2.2	AstraZeneca	KMX013試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2.3	AstraZeneca	DMPKTrax_079試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2.4	AstraZeneca	BS000901-99試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2.5	AstraZeneca	BS002337-75試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2.6	AstraZeneca	BS002337-76試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2.7	AstraZeneca	BE002560-11試験報告書	20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2.8	AstraZeneca	KMX009試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2.9	AstraZeneca	KMX004試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2.10	AstraZeneca	KMX014試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
5.3.2.2.11	AstraZeneca	KMX018 (301078331)試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2.12	AstraZeneca	ONC5363-0001 PK CYP試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2.13	AstraZeneca	BS001265-62試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2.14	AstraZeneca	BS001265-84試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2.15	AstraZeneca	BS001265-85試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2.16	AstraZeneca	BS001705-69試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2.17	AstraZeneca	BS003400-56試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2.18	AstraZeneca	BE000901-57試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2.19	AstraZeneca	BS001884-52試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2.20	AstraZeneca	BS001884-58試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3.1	AstraZeneca	BE000747-32試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.3.2	AstraZeneca	AZM100108-02試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.3.3	AstraZeneca	KMN025試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.3.4	AstraZeneca	05102012_OATP1B1_inhib_AZ12952302試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.3.5	AstraZeneca	BE000458-19_AZ12952302試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.3.6	AstraZeneca	Pgp inhib_28Jun12_AZ12952302試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
5.3.2.3.7	AstraZeneca	16AZTrP3試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.3.8	AstraZeneca	BS001884-49試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.3.9	AstraZeneca	BS001884-50試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.3.10	AstraZeneca	BS001884-51試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.3.11	AstraZeneca	19AZTrP7 (CYP0750 R106)試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.3.12	AstraZeneca	BS003400-59試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1.1	AstraZeneca	D3614C00007試験 治験総括報告書	2022.04- 2022.07	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2.1	AstraZeneca	D3610C00001試験 治験総括報告書	2010.12- 2019.04	国内/海外	社内資料	評価	有
5.3.3.2.2	AstraZeneca	D3610C00002試験 治験総括報告書	2012.10- 2017.[redacted]	国内/海外	社内資料	参考	無
5.3.3.2.3	AstraZeneca	D3610C00004試験 治験総括報告書	2011.06- 2014.07	国内	社内資料	評価	有
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4.1	AstraZeneca	D3614C00004試験 治験総括報告書	2021.02- 2021.03	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4.2	AstraZeneca	D3614C00003試験 治験総括報告書	2021.10- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4.3	AstraZeneca	D3614C00005試験 治験総括報告書	2021.07- 2022.05	海外	社内資料	参考	有

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
5.3.3.4.4	AstraZeneca	PBPK Report	20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	AstraZeneca	PopPK Report_CAPI-MS-2022-002	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.5.2	AstraZeneca	PopPK Report_CAPI-MS-2022-005	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当なし							
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.2.1	AstraZeneca	E-R Report_CAPI-MS-2022-004	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.4.2.2	AstraZeneca	E-R Report_CAPI-MS-2022-006	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.4.2.3	AstraZeneca	C-QT Report	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	AstraZeneca	D3615C00001試験 治験総括報告書	2020.04- 20[redacted]	国内/海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書							
該当なし							
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	AstraZeneca	CAPItello-291 Japan Subset Output	―	―	社内資料	―	無
5.3.5.3.2	AstraZeneca	Integrated summary of safety (ISS) SAP	―	―	社内資料	―	無
5.3.5.3.3	AstraZeneca	Safety Appendices (ISS/IEMT)	―	―	社内資料	―	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
5.3.5.3.4	AstraZeneca	Efficacy Appendices (IEMT)	—	—	社内資料	—	無
5.3.5.4 その他の試験報告書							
該当なし							
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
該当なし							
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録							
5.3.7.1	AstraZeneca	症例一覧表	—	—	社内資料	—	無
5.3.7.2	AstraZeneca	有害事象一覧表	—	—	社内資料	—	無
5.3.7.3	AstraZeneca	重篤な有害事象一覧表	—	—	社内資料	—	無
5.3.7.4	AstraZeneca	臨床検査異常値一覧表	—	—	社内資料	—	無
5.4 参考文献							
モジュール2.5及びモジュール2.7で引用した文献を添付した。							