第 2 部　CTD の概要

一般名：カピバセルチブ

版番号：[redacted]

2.4　非臨床試験の概括評価
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
略語及び専門用語一覧表 4
2.4.1　非臨床試験計画概略 6
2.4.2　薬理試験 7
2.4.2.1　効力を裏付ける薬理試験 7
2.4.2.2　副次的薬理試験 9
2.4.2.3　安全性薬理試験 10
2.4.3　薬物動態試験 10
2.4.3.1　分析法 10
2.4.3.2　吸収及び血漿中濃度 11
2.4.3.3　分布 11
2.4.3.3.1　タンパク結合及び血球移行性 11
2.4.3.3.2　組織内分布試験 11
2.4.3.4　代謝 12
2.4.3.4.1　*In vitro* 代謝及び分子種の特定 12
2.4.3.4.2　*In vivo* 代謝 12
2.4.3.5　排泄 12
2.4.3.6　薬物相互作用 12
2.4.4　毒性 13
2.4.4.1　反復投与毒性試験 14
2.4.4.1.1　マウスを用いた反復投与毒性試験 14
2.4.4.1.2　ラットを用いた反復投与毒性試験 14
2.4.4.1.3　イヌを用いた反復投与毒性試験 15
2.4.4.2　トキシコキネティクス 16
2.4.4.3　遺伝毒性試験 16
2.4.4.4　がん原性試験 17
2.4.4.5　生殖発生毒性試験 17
2.4.4.6　光毒性試験 17
2.4.4.7　添加剤ポリデキストロースの安全性 17
2.4.4.8　毒性試験の考察 19
2.4.5　総括及び結論 22
2.4.5.1　作用機序 22
2.4.5.2　副次的薬理試験及び安全性薬理試験 23
2.4.5.3　薬物動態又は曝露量に関する考察 23
2.4.5.4　主要な毒性所見 24

2.4.5.5　薬物相互作用 25
2.4.6　結論 26
2.4.7　参考文献 27

表目次

表 1　*In vitro* 放射性リガンド結合、酵素及び電気生理学的試験におけるカピバセルチブの作用 9

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AGC	cAMP-dependent protein kinases A, cGMP-dependent protein kinases G, and phospholipid-dependent protein kinases C：cAMP-依存性プロテインキナーゼ A、cGMP-依存性プロテインキナーゼ G 及びリン脂質依存性プロテインキナーゼ C
AKT	Serine/threonine-specific protein kinase：セリン／スレオニンプロテインキナーゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-24)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to time t：投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to time t：投与後 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質
BD	Twice daily：1 日 2 回
CDK	Cyclin-dependent kinase：サイクリン依存性キナーゼ
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
DRF	Dose range finding：用量設定
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
ER	Estrogen receptor：エストロゲン受容体
ERK	Extracellular signal-regulated kinase：細胞外シグナル調節キナーゼ
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
Foxo	Forkhead transcription factor O subfamily member
GLDH	Glutamate dehydrogenase：グルタミン酸脱水素酵素
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GSK	Glycogen synthase kinase：グリコーゲン合成酵素キナーゼ
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2：ヒト上皮細胞成長因子受容体 2
hERG	Human ether-a-go-go related gene：ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPMC	Hydroxypropyl methyl cellulose：ヒドロキシプロピルメチルセルロース
HR	Hormone receptor：ホルモン受容体
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
IHC	Immunohistochemistry：免疫組織化学
ISH	*In situ* hybridization：*In situ* ハイブリダイゼーション
K_i	Inhibition constant：阻害定数
k_{inact}	Maximum inactivation rate constant：最大不活性化速度定数
MATE	Multi drug and toxin extrusion：多剤排出トランスポーター
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare：厚生労働省

略語及び専門用語	用語の説明
mTORC2	Mammalian target of rapamycin：哺乳類ラパマイシン標的タンパク質
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐量
NMR	Nuclear magnetic resonance：核磁気共鳴分析
NOAEL	No observable adverse effect level：無毒性量
NOEL	No observable effect level：無作用量
OAT	Organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
OECD	Organisation for Economic Cooperation and Development：経済協力開発機構
p70S6K	Phosphorylated 70kDa ribosomal protein S6 kinase：70kDa リボソームタンパク質 S6 キナーゼ
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetic：生理学的薬物速度論
PDK1	3-phosphoinositide-dependent kinase-1：ホスホイノシチド依存性プロテインキナーゼ 1
PDX	Patient derived xenograft：患者由来異種移植片
P-gp	P-glycoprotein：P-糖タンパク質
PHLPP	PH domain and leucine rich repeat protein phosphatase
PI3K	Phosphoinositide-3-kinase：ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
PIK3CA	Phosphatidylinositol 3-kinase α catalytic polypeptide：ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ α 触媒ポリペプチド
PKA	Protein kinase A：プロテインキナーゼ A
PK/PD	Pharmacokinetic(s)/pharmacodynamic(s)：薬物動態／薬力学
PRAS40	Proline-rich AKT substrate of 40kDa：40kDa のプロリンリッチ AKT 基質
pS6	Phosphorylated S6 ribosomal protein：リン酸化されたリボソームタンパク質 S6
PTEN	Phosphatase and tensin homolog：ホスファターゼ・テンシン・ホモログ
QT	QT interval：QT 間隔（心電図の Q 波の開始から T 波の終了までの時間）
QTc	Corrected QT interval：補正 QT
QTcR	Heart rate corrected QT interval on an individual animal using the Ollerstam correction：Ollerstam 補正式により心拍数で補正した個々の動物の QT
QWBA	Quantitative whole body autoradiography：定量的全身オートラジオグラフィー
RIS	Relative induction score
ROCK	Rho associated protein kinase：Rho キナーゼ
RTK	Receptor tyrosine kinase：受容体チロシンキナーゼ
SERD	Selective estrogen receptor degrader：選択的エストロゲン受容体分解薬
SULT	Sulfotransferase：硫酸転移酵素
TK	Toxicokinetic(s)：トキシコキネティクス
UGT	Uridine di-phospho-glucuronosyl transferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

2.4.1　非臨床試験計画概略

カピバセルチブ（旧称：AZD5363 又は AZ12952302）は、AGC セリン／スレオニンプロテインキナーゼ（AKT）の 3 種類のアイソフォーム（AKT1、AKT2 及び AKT3）全てを強力かつ選択的に阻害するピロロピリミジン誘導体の経口間欠投与薬である（Davies et al 2012）。カピバセルチブはフルベストラントとの併用により、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 陽性/HER2 陰性（IHC 0 若しくは 1+、又は IHC 2+/ISH で陰性）乳癌の成人患者に対する治療薬として開発されている。

カピバセルチブの薬理、安全性薬理、薬物動態及び毒性プロファイルを検討することを目的に、*in vitro* 及び *in vivo* 試験の包括的な非臨床パッケージにおいて評価した。

PI3K-AKT シグナル伝達経路は乳癌において重要な役割を果たしている。AKT は、細胞の増殖、生存、代謝、タンパク合成及び遺伝子発現を制御する主要な酵素である（Elkabets et al 2013、Liu et al 2009、Vanhaesebroeck et al 2012、Engelman 2009）。AKT は PI3K の下流の細胞内シグナル伝達イベントの複雑なカスケードによって活性化されるが、完全な活性化には PDK1 及び mTORC2 による二重の活性化が必要となる。AKT の基質には、細胞増殖及び糖代謝を制御する GSK3β、S6 をリン酸化する p70S6K を負に制御する PRAS40、及び多くの転写物の発現を制御する転写因子 Foxo3A が含まれる。AKT の活性化は、PI3K アイソフォームレベルでシグナル伝達をコントロールする PTEN 等のホスファターゼ及び AKT の活性化を直接コントロールする PHLPP によって負に制御される（Hancox et al 2015、Manning and Toker 2017、Hoxhaj and Manning 2020）。

腫瘍細胞内の PI3K/AKT/PTEN 経路の制御不全は、*PIK3CA*（PI3Kα の触媒サブユニット）の変異、腫瘍抑制因子 PTEN の欠損、及び *AKT1* の活性化変異等、複数のメカニズムにより起こる。このうち *PIK3CA* 及び *PTEN* の遺伝子変異が最も高頻度に認められる（Cancer Genome Atlas Network 2012、Millis et al 2016、Bertucci et al 2019）。このように PI3K-AKT 経路依存に遺伝子変異が関連するものの、AKT が基本的な細胞プロセスで重要な役割を果たすことから、*PIK3CA*、*PTEN* 又は *AKT* に変異がない細胞株及び腫瘍モデルにおいても AKT 阻害薬が活性を有することが非臨床データから示されている（Davies et al 2012、Hancox et al 2015、Gris-Oliver et al 2020、Wee et al 2008）。

従って、*PIK3CA*、*PTEN* 又は *AKT1* の変異腫瘍及び非変異腫瘍、並びに ER シグナル伝達阻害薬単独及び CDK4/6 阻害薬との併用治療後に進行した腫瘍における、AKT シグナル伝達の重要性を非臨床試験で評価した。

カピバセルチブの副次的薬理作用を評価するため、種々の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素について *in vitro* 放射性リガンド結合及び酵素アッセイを実施した。また、安全性薬理バッテリー試験で、心血管系、呼吸器系、中枢神経系、消化器系及び腎機能に対してカピバセルチブが影響を及ぼす可能性についても検討した。重要な安全性薬理試験は、ICH 安全性薬理試験ガイドライン（ICH S7A、ICH S7B）及び GLP 基準に従って実施した。*In vivo* 試験では臨床投与経路と同じ経口投与とし、麻酔モルモットの試験のみ静脈内投与により実施した。

カピバセルチブの薬物動態を、マウス、ラット及びイヌを用いた *in vivo* 試験（剤形は同一）並びにマウス、ラット、イヌ及びヒト組織及び生体試料を用いた *in vitro* 試験で検討した。用いた動物種及び系統は、QWBA 試験で用いた有色ラットを除き、薬理及び毒性試験と同一であった。血漿タンパク質への結合率の測定、代謝の種間比較、CYP 及び UGT 又はトランスポーターとの相互作用の評価、並びに代謝に関する CYP 分子種の特定を目的にした *in vitro* 試験を実施した。1 か月、6 か月及び 9 か月間反復投与毒性試験の TK 評価、安全性薬理試験、胚・胎児発生に関す

る試験、QWBA 試験、並びにラットを用いたマスバランス試験は、GLP に準拠して実施した。その他の薬物動態試験は、GLP に準拠していない。

カピバセルチブの毒性を、マウス（最長 1 か月間）、ラット（最長 6 か月間）及びイヌ（最長 9 か月間）を用いた反復経口投与毒性試験により評価し、回復性についてはラット及びイヌを用いた 1 か月間反復投与毒性試験において評価した。さらに、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験（ラット 6 か月間反復投与毒性試験における雄受胎能評価、ラットを用いた胚・胎児の発生及び出生後早期の生存／成長に関する試験）、並びに *in vitro* 光毒性試験を実施した。独立した局所刺激性を評価する試験は実施しておらず、局所刺激性は他の毒性試験の一環として評価した。すべての重要な非臨床安全性試験は、OECD 加盟国において、OECD 毒性試験ガイドライン及び GLP 基準、並びに関連する ICH ガイドラインに準拠して実施した。

本承認申請が対象とする患者集団には、ICH S9 ガイドラインが適用される。ICH S9 ガイドラインでは、製造販売承認申請のための毒性試験の投与期間は 3 か月間で十分と考えられているが、将来の ICH M3 (R2)ガイドラインが適用される別の患者集団への適応追加をサポートするため、ラットを用いた 6 か月間反復投与毒性試験及びイヌを用いた 9 か月間反復投与毒性試験を完了しており、さらにラットを用いたがん原性試験が進行中である。

カピバセルチブ錠に添加剤として含まれるポリデキストロースの安全性について評価し、その概略を 2.4.4.7 項に記載した。

In vivo 毒性試験の媒体には、0.5% w/v HPMC 水溶液を使用した。

患者におけるカピバセルチブの推奨臨床用量は、400 mg を 1 日 2 回、4 日間投与 3 日間休薬の間欠投与である。一方、毒性試験は 1 日 1 回の連日投与で実施した。

マウス、ラット及びイヌはすべて薬理学的に適切な動物種であり、標的及び標的外毒性の評価に適した動物種として選択した。AKT は、インスリン細胞内シグナル伝達において重要な役割を果たしていることが知られており（Chang et al 2004）、AKT の阻害によりインスリンシグナル伝達が変化し、その結果、インスリン及び血中グルコースの上昇が予想される。カピバセルチブ投与によりマウス、ラット及びイヌで血中グルコースの高値がみられ、血中グルコース上昇は PI3K/AKT 阻害薬を使用した患者における最も一般的な副作用の一つである（Liu et al 2022）。さらに、カピバセルチブとヒト肝細胞とのインキュベーションにより生成されるすべての代謝物はラット又はイヌの肝細胞とのインキュベーションでも生成され、カピバセルチブのヒトでの使用をサポートする毒性試験におけるこれらの動物種を選択することは妥当であったと考えられる（薬物動態試験の概要文 2.6.4 項）。

ラットを用いた MTD 試験及び DRF 試験、並びに *in vivo* 小核試験の動原体標識標本を用いた探索的試験は、GLP 適用試験ではないが GLP 適合施設で実施した。

本概要に示す非臨床試験成績は、予定適応症におけるカピバセルチブの臨床使用を裏付けるのに適切であると考えられる。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける薬理試験

カピバセルチブは、AKT1、AKT 2 及び AKT 3 の 3 種類のアイソフォームがある AGC セリン／スレオニンキナーゼ AKT のキナーゼドメインが標的となるように設計されている。単離酵素を用いた *in vitro* の生化学アッセイにおいて、カピバセルチブは AKT1、AKT 2 及び AKT 3 を強力に阻害し（IC_{50} 値は 10 nM 未満）、同程度の活性で p70S6K 及び PKA を阻害した。また、カピ

バセルチブは、中程度の活性で ROCK1 及び ROCK2 を阻害した（IC_{50} 値はそれぞれ 126 nM 及び 56 nM）。また、75 種のキナーゼに対するカウンタースクリーニングにおいて、カピバセルチブは 16 種のキナーゼに対して活性を示し、1 μM での阻害率は 75%を上回った。

種々の細胞アッセイにおいてカピバセルチブの選択性を調べた結果、カピバセルチブは、AKT の基質である GSK3β 及び PRAS40 のリン酸化を、それぞれ IC_{50} 値 80～760 nM 及び 250 nM～2.57 μM で阻害し、AKT の distal バイオマーカーS6 のリン酸化を IC_{50} 値 70 nM～1.71 μM で阻害した。また、カピバセルチブは p70S6K にも活性を示し（IC_{50} 値 800～850 nM）、PKA のキナーゼ活性も阻害した（IC_{50} 値 1.15～10.38 μM）。臨床用量及び投与スケジュールにおけるモデリングデータから、カピバセルチブは p70S6K の阻害を維持できないと推測された。

カピバセルチブは単独で *in vitro* の多くの細胞株の増殖を広範な IC_{50} 値で抑制した。感受性細胞株では *PIK3CA*、*PTEN* 又は *AKT1* 変異が多く認められたが、これらの遺伝子に変異がない細胞株においても活性が認められた。カピバセルチブとフルベストラントの併用により、ER 陽性乳癌細胞株 MCF-7 及び T47D、並びに *in vitro* で長期間培養後のパルボシクリブ耐性の MCF-7 及び T47D 派生株の増殖が抑制された。

ヒト腫瘍異種移植モデルにおいて、カピバセルチブを単独投与後、下流バイオマーカーのリン酸化阻害において PK/PD 関係が認められた。BT474 及び PC3 異種移植腫瘍では、AKT 基質 PRAS40 及び GSK3β 並びに下流バイオマーカーS6 のリン酸化が用量依存的に阻害された。種々の細胞株異種移植片及び初代異種移植片、又は PDX を移植したヌードマウスにカピバセルチブを長期間経口投与した結果、用量依存的な腫瘍増殖抑制が認められた。BT474c 乳癌異種移植モデルにおいてカピバセルチブを単独で 2 日間投与 5 日間休薬、又は 4 日間投与 3 日間休薬の間欠スケジュールで投与した結果、腫瘍増殖が同程度に抑制された。同程度の効果がより低い 1 週間用量でも得られた。連日投与と同程度の効果を維持するためには、連日投与時より高い用量を間欠投与する必要があった。

AKT シグナル伝達は、*PIK3CA*、*PTEN* 又は *AKT1* の変異の有無によらず、ER 陽性乳癌において重要であることが示されている。遺伝子変異による活性化又は成長因子のシグナル伝達に加え、PI3K-AKT 経路の再活性化は、薬剤投与又は RTK を介した急速なフィードバックによるストレス反応で起こる可能性があり、他の PI3K アイソフォームによるシグナル伝達や（Chandarlapaty et al 2011、Costa et al 2015、Schwartz et al 2015）、PTEN タンパク質の発現が低下する（Jansen et al 2017、Juric et al 2015、Costa et al 2015、Mukherjee et al 2021、Razavi et al 2020、Ros 2020）。さらに、ERK 経路の共活性化又は mTORC1 複合体を介したシグナル伝達によって PI3K 及び AKT 阻害薬に対する反応性が変化する可能性がある（Davies et al 2012、Elkabets et al 2013、Lynch 2018）。PTEN 欠損による AKT 活性化も、臨床での進行乳癌の CDK4/6 阻害薬及び内分泌療法に対する耐性に関連していたが（Costa et al 2020、Li et al 2022）、AKT の上流にある活性化因子 PDK1 の欠損により、ER 陽性乳癌細胞株の CDK4/6 阻害薬に対する耐性獲得が回避された（Jansen et al 2017、Juric et al 2015）。PI3Kα 又は AKT の阻害は ER 依存性の遺伝子発現を亢進させる可能性があり、PI3Kα 又は AKT 阻害薬と ER アンタゴニストとの併用が ER 陽性乳癌において併用効果を示すもう一つのメカニズムとなっている（Bosch et al 2015、Ribas et al 2015）。PI3K シグナル伝達の活性化は、アロマターゼ阻害薬又は内分泌療法に対する耐性化を促進し（Miller et al 2010、Fu et al 2014）、アロマターゼ阻害薬に対する低反応性と関連している（Tokunaga et al 2006、Gao et al 2014）。AKT 及び ER 阻害の併用は、内分泌療法耐性の乳癌モデルにおいて効果を示した（Ribas et al 2015）。AKT の下流の p70S6K シグナル伝達の活性化もまたアロマターゼ阻害薬の活性に影響を及ぼすことが示されている（Yamnik et al 2009）。これらの結果は、様々な状況下で ER 陽性乳癌細胞の生存維持における AKT シグナル伝達の重要性を強調している。カピバセルチブは、内分泌療法耐性乳癌モデルにおいて SERD のフルベストラント

との併用により抗腫瘍効果が増強した。卵巣摘出マウスで増殖させた HBCx22 OvaR 異種移植腫瘍において、カピバセルチブとフルベストラントの併用投与により、抗腫瘍効果が増強され、投与中止後の腫瘍増殖を遅延させた（Ribas et al 2015）。カピバセルチブとフルベストラントの併用投与は、ER 陽性乳癌腫瘍異種移植及び PDX モデルにおいて広範な活性を示した。活性は、CDK4/6 阻害薬パルボシクリブ低反応性又は耐性のモデルを含む、治療歴のある患者由来のモデルで認められた。カピバセルチブは固定用量のフルベストラントとの併用により、ER 陽性乳癌 PDX 腫瘍において用量依存的な増殖抑制を示し、130 mg/kg 又は 100 mg/kg の 1 日 2 回 4 日間投与 3 日間休薬から 60 mg/kg の 1 日 2 回 4 日間投与 3 日間休薬に減量すると増殖抑制作用が減弱した。

カピバセルチブは、ER 陽性乳癌の細胞株を用いた *in vitro* 増殖試験及び *in vivo* 腫瘍モデルにおいて、単独で増殖抑制を示したが、フルベストラントとの併用によりその効果が増強された。用量依存的な併用効果が、*PIK3CA*、*PTEN* 又は *AKT1* 変異及び非変異の *in vitro* 細胞増殖試験及び *in vivo* 腫瘍モデルで認められた。さらに、併用投与の効果は、CDK4/6 阻害薬に曝露歴のある細胞株又は CDK4/6 阻害薬に耐性の細胞株を用いた *in vitro* 細胞増殖試験及び *in vivo* 腫瘍モデルでも示された。これは ER 及び CDK4/6 阻害薬の併用に対する耐性メカニズムを調べた研究において、クロストーク又は新規の耐性が PI3K-AKT 経路のシグナル伝達の増加と関連することが明らかにされ、裏付けられた。例として、リボシクリブ及びアロマターゼ阻害薬レトロゾールに対する耐性は PTEN 欠損と関連し、結果的に PI3K-AKT シグナル伝達が活性化される（Costa et al 2020、Li et al 2022）。CDK4/6 阻害薬に耐性の腫瘍モデルにおける PI3K-AKT シグナル伝達の役割も種々の研究で証明されている（Alves et al 2021、O'Brien et al 2020、Palafox et al 2022）。

カピバセルチブは、ヒトでグルクロン酸代謝物（AZ14102143）に代謝されるが、細胞を用いた試験において、本代謝物は LNCaP 及び HCC70 細胞の AKT 機能を抑制しなかった。

2.4.2.2 副次的薬理試験

種々の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素を含む 333 種のパネルの *in vitro* 放射性リガンド結合及び酵素試験によりカピバセルチブを評価した（10 µM の単一濃度で繰り返し測定）。333 種中 8 種に対し顕著な阻害活性（30%以上）が認められた。この 8 種について濃度反応曲線を作成し、IC_{50} 値及び K_i 値を算出した（表 1）。また、7 種の心臓イオンチャネルのパネルを用いた *in vitro* の電気生理学的試験において、100 µM までの種々の濃度のカピバセルチブを評価した結果、最高濃度で 7 つのいずれのイオンチャネル対しても、顕著な活性は検出されなかった（明確な IC_{50} 値は得られなかった）。

表 1 *In vitro* 放射性リガンド結合、酵素及び電気生理学的試験におけるカピバセルチブの作用

Target [a]	IC_{50} (µM)	Ki (µM)	slope
ROCK1, Protein Serine/Threonine Kinase	0.47	n.d.	n.d.
FGFR1, Protein tyrosine Kinase	6.06	n.d.	n.d.
Melanocortin MC5	7.77	7.29	0.933
YES1, Protein Tyrosine Kinase	11.1	n.d.	n.d.
UGT1A1, UDP Glucuronosyltransferase	12.8	n.d.	n.d.
PDE4, Phosphodiesterase	37.5	n.d.	n.d.
Calcium channel L-type, Benzothiazepine (Rat)	40.8	36.2	0.963
Proteasome	62.3	n.d.	n.d.

[a] All human except where noted.

n.d : Not determined.

2.4.2.3 安全性薬理試験

カピバセルチブの安全性薬理試験及び追加のフォローアップ／探索的試験を実施し、中枢神経系、心血管系、呼吸器系、消化器系及び腎機能に影響を及ぼす可能性について評価した。これらの試験の要約（用量を含む）を薬理試験概要表（CTD 2.6.3.4 項）に示す。これらの試験における主な所見を以下に示す。

覚醒雄ラットの Irwin 変法スクリーニングにおいて、投与 4 時間後に、運動に関連した作用（自発運動及び接触反応の低下）が認められた。経口投与の NOEL は 30 mg/kg（非結合形薬物 C_{max} 0.65 μM）であった。

カピバセルチブは hERG にコードされるカリウムチャネルに対して活性を示し（IC_{50} 値 73 μM）、ウサギ摘出心臓の催不整脈モデルの試験で Torsades de Pointes（TdP）の QT 関連不整脈の誘発リスクは「低」に分類された。カピバセルチブの推奨レジメン（400 mg 1 日 2 回 4 日間投与 3 日間休薬）による投与後の定常状態における非結合形 C_{max} は 0.717 μM であり、hERG IC_{50} 値に対するマージンは 102 倍であった。

雄イヌのテレメトリー試験では、カピバセルチブ 5、30 及び 40 mg/kg の単回経口投与後、最長 8 時間心拍数が減少した。30 mg/kg 及び 40 mg/kg において収縮期血圧及び拡張期血圧の低下が最大となったが、4 時間以内に回復した。QTcR 延長の持続及び LVdP/dt+（心筋収縮力の指標）の増加が、グルコース及びインスリンの濃度上昇と共に認められたが、カピバセルチブ投与の 4 時間後にアテノロール又はベラパミルを静脈内投与後、QTcR 及び LVdP/dt+に対する作用は低下した。NOAEL は 5 mg/kg（投与 1 時間後の非結合形薬物血漿中濃度 0.28 μM）と考えられた。

雄ラットへのカピバセルチブ単回経口投与後、呼吸器系パラメータへの影響は認められなかった。NOEL は 150 mg/kg であった（非結合形薬物 C_{max} 3.8 μM）。

雄ラットへのカピバセルチブ 100 mg/kg 又は 150 mg/kg の経口投与により、用量依存的な胃内容排出阻害が認められた。また、150 mg/kg では腸管輸送の減少が認められた。NOEL は 30 mg/kg であった（非結合形薬物 C_{max} 0.65 μM）。

雄ラットへの単回経口投与後の腎機能評価において、カピバセルチブ 30 mg/kg、100 mg/kg 及び 150 mg/kg の経口単回投与により、尿量増加を伴う顕著な糖尿が認められた。ナトリウム及びクロールの排泄分画の増加がすべての用量で認められ、カリウム及びリンの排泄分画の増加が 100 mg/kg 及び 150 mg/kg で認められた。血漿中リン濃度は 150 mg/kg でわずかに上昇し、血漿中カリウム濃度は 100 mg/kg 及び 150 mg/kg でわずかに低下した。NOEL は得られなかった。

カピバセルチブの非臨床安全性薬理プロファイルは、予定の適応症に対して許容可能と考えられた。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 分析法

マウス、ラット及びイヌの血漿中カピバセルチブ濃度は、試料を除タンパク後、バリデーション済みの液体クロマトグラフィータンデム質量分析により測定した。測定法の再現性は実試料を用いて確認した。

2.4.3.2 吸収及び血漿中濃度

In vitro 試験においてヒト空腸から摘出した腸の一部を Ussing チャンバーに適用してカピバセルチブの腸管での膜輸送を評価した結果、ヒトでの *in vivo* 吸収率は低～中程度であり、腸管膜を通過する過程で、投与したカピバセルチブの約 40%が（代謝により）消失する可能性が示唆された。

マウス反復投与毒性試験において、カピバセルチブの C_{max} は、雄では概ね用量に比例して増加したが、雌では用量比を上回る増加を示した。一方、$AUC_{(0-t)}$は雌雄とも用量比を上回る増加を示した。マウスにおける曝露量（TK データ）は、単回投与及び反復投与後にほぼ同程度であった。マウスにおける AZ14102143（エーテル型グルクロン酸抱合体）の曝露量はカピバセルチブの用量（25～300 mg/kg/日）に伴い増加したが、カピバセルチブの曝露量と比較して非常に低かった（AZ14102143 に対するカピバセルチブの比、C_{max}：8.5～202 倍、$AUC_{(0-t)}$：40～275 倍）。

ラット反復投与毒性試験において、カピバセルチブの吸収は速やかであり、概ね投与後 0.3 時間に C_{max} を示し、[^{14}C]-カピバセルチブを用いたマスバランス試験の結果より、カピバセルチブの経口投与での吸収は良好であることが示された。定常状態におけるカピバセルチブの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$）は、雌雄ラットともに用量比を上回る増加を示した。1 か月間反復投与毒性試験の TK データでは、概して雌ラットに比べて雄ラットの方が平均 $AUC_{(0-t)}$は高値を示し、性差が示唆されたものの、6 か月間反復投与毒性試験では性差は認められなかった。ラットでは、反復投与によりカピバセルチブの曝露量がわずかに累積することが認められたが、これはデータのばらつきの範囲内であると考えられた。

イヌに単回投与したとき、カピバセルチブの吸収は速やかであり、C_{max} は概ね投与後 0.3～4 時間に認められた。反復投与したときのカピバセルチブの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$）はほぼ用量に比例して増加し、反復投与による累積はわずかであった。イヌでは、カピバセルチブの曝露量に明らかな性差は認められなかった。

2.4.3.3 分布

2.4.3.3.1 タンパク結合及び血球移行性

平衡透析法により求めた血漿タンパク質に対するカピバセルチブの *in vitro* 非結合形分率は、マウスで 14.3%～16.7%、ラットで 23.5%～25.1%、イヌで 19.2%～22.9%であり、カピバセルチブ濃度の増加に伴い、非結合形分率はわずかに増加した。ヒトでの非結合形分率は 22.3%であった。ヒト血清アルブミンへの非結合形分率は 29.5%であり、ヒト α1-酸性糖タンパク質への非結合形分率は 66.5%～75.8%であった。血漿中濃度の全血中濃度に対する比は約 0.714 であり、血球中への移行性が示唆された。

2.4.3.3.2 組織内分布試験

ラットの QWBA 試験では、放射能は投与後速やかに腸管から吸収され、広範な組織に分布し、組織中放射能濃度は全血中放射能濃度に比べて概ね同程度あるいは高値を示した。比較的高濃度の放射能が認められたのは排泄に関与する組織及び体液であり、胆汁、肝臓及び腎臓において顕著であった。メラニン色素に対する放射能（カピバセルチブ関連物質）の親和性は高く、特に有色皮膚及びブドウ膜ではそれぞれ投与後 168 時間及び 504 時間においても放射能の残存が認められた。

2.4.3.4 代謝

2.4.3.4.1 *In vitro* 代謝及び分子種の特定

ラット、イヌ及びヒト肝細胞とのインキュベーションにより、*in vitro* で 14 種以上の代謝物が生成することが示された。イヌ及びヒト肝細胞により生成した主代謝物は、AZ14102143（エーテル型グルクロン酸抱合体）であったが、ラット肝細胞により生成した主代謝物は硫酸抱合体であった。少量の一酸化体の生成も認められた。ヒト肝細胞により生成した全ての代謝物がラット又はイヌ肝細胞でも生成した。

ヒト肝細胞では、カピバセルチブの代謝クリアランスは約 44%が CYP（主に酸化反応）、約 53%が UGT を介しており、SULT の寄与はわずかであった。UGT2B7 は主としてエーテル型グルクロン酸抱合体の生成に関与していた。CYP3A4/5 は主として一酸化体の生成に関与していた。UGT2B7 は主として AZ14102143 の生成に関与していた。

2.4.3.4.2 *In vivo* 代謝

4894KV（YHM/003）試験で、[^{14}C]-カピバセルチブを用いたマスバランス試験（4330KR）より採取した血漿、尿、糞及び胆汁について、カピバセルチブ（未変化体）及びその代謝物の同定及び定量を行った。カピバセルチブが血中の主成分であった（放射能の AUC に対する割合：雌雄平均で 63%）。雄ラットにおける主な血中代謝物はピペリジン環の一酸化体（M17）及びピロロピリミジン部位の一酸化体（M9）であった。雌ラットにおける主な血中代謝物は硫酸抱合体（M12）であった。M17、M19 及び M12 は尿糞中においても主要な代謝物であり、その他にピペリジンの酸化により生成したカルボン酸体及びピロロピリミジンの酸化体が認められた（M1、M4 及び M7）。AZ14102143（M11）の生成はラットではわずかであり、主として胆汁中に認められたが、検出されたのは投与量の 2%以下であった。ラットではグルクロン酸抱合体よりも硫酸抱合体の方が多く生成し、その生成量は雄より雌の方が多かった。

臨床試験（D3610C00001）で得られたヒトプール血漿を NMR により分析した結果、カピバセルチブ及び主代謝物 M2（AZ14102143）と微量代謝物 M1（+3[O]）の 2 つの代謝物が検出され、同定・定量された。カピバセルチブ、M2 及び M1 の存在割合は、これらの総和のそれぞれ 15%、83%及び 2%であった（DMPKTrax_079 試験）。D3610C00001 試験において、未変化体の尿中排泄率（平均値）は 3.8%～7.4%であった。さらに、BE002560-11 試験において、D3610C00001 試験から得られたヒト尿中の M2（AZ14102143）の排泄率はカピバセルチブの約 5 倍高く、投与量の約 19%～37%であった。

2.4.3.5 排泄

ラットに[^{14}C]-カピバセルチブを経口及び静脈内投与したとき、糞中に投与量のそれぞれ 90%超及び約 80%が排泄され、尿中にそれぞれ 3.5%未満及び約 16%が排泄された。胆管カニューレを挿入したラットでは、胆汁中に投与量の 45%（経口）及び 65%（静脈内）が排泄され、尿中に 8%（経口）及び 26%（静脈内）が、糞中に 43%（経口）及び 11%（静脈内）が排泄された。経口投与時と静脈内投与時の放射能の糞中排泄率を比較した結果から、カピバセルチブを経口投与したとき、投与量の 20%～30%が未吸収であった可能性が示唆された。

2.4.3.6 薬物相互作用

In vitro 試験より、カピバセルチブの代謝クリアランスに主として関与する酵素は、CYP3A4 及び UGT2B7 であると特定された。イトラコナゾール（強い CYP3A4 阻害薬）は臨床的にカピバ

セルチブの曝露量を増加させることが示されており（臨床概要 2.7.2 項）、したがって、カピバセルチブは CYP3A4 の強い阻害薬及び誘導薬により薬物相互作用を受けることが予想される。また、カピバセルチブの曝露量は、UGT2B7 の強い阻害薬及び誘導薬の影響を受ける可能性がある。

In vitro データに基づくと、カピバセルチブは P-gp 及び OCT2 の基質であるが、BCRP、OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではない。

カピバセルチブは、*in vitro* で CYP2B6（IC_{50}：134 μM）、CYP2C9（IC_{50}：75.7 μM）、CYP2C19（IC_{50}：122 μM）、CYP2D6（IC_{50}：5.3 μM）、CYP3A4/5（IC_{50}：54.7 μM、基質：ミダゾラム）、UGT1A1（IC_{50}：84.9 μM）及び UGT1A4（IC_{50} 値：>300 μM）を可逆的に阻害した。また、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、カピバセルチブは、CYP3A4/5 を時間依存的に阻害し、ヒト肝ミクロソームでの K_I は 10.5 μM、k_{inact} は 0.04 min^{-1}、ヒト肝細胞での K_I は 24 μM、k_{inact} は 0.027 min^{-1} であった。

カピバセルチブは *in vitro* で BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 100、15、25、28、1.3、1.8 及び 14 μM であった。

さらに、*in vitro* 試験において、カピバセルチブはヒト肝細胞において CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導した。Relative induction score（RIS）モデル（Fahmi and Ripp, 2010）を用いて評価したところ、カピバセルチブは中程度の CYP3A4 誘導薬であることが示された（ミダゾラムの AUC が 69%低下）。

AZ14102143（ヒトでの血中主代謝物、グルクロン酸抱合体）は、CYP、P-gp 及び BCRP を阻害しなかったが、OATP1B1 を阻害した（IC_{50}：65.8 μM）。

薬物相互作用の検討に関する MHLW ガイドライン（MHLW 2018）、FDA のガイダンス（FDA 2020、FDA M12）及び EMA のガイドライン（EMA 2012）に記載されている計算式に基づき評価すると、ヒトにカピバセルチブを 400 mg BD、4 on/3 off 間欠投与した場合、カピバセルチブが BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質に加え、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4/5（可逆的かつ時間依存的阻害及び誘導）及び UGT1A1/1A4 の基質の薬物動態に臨床上問題となる相互作用を及ぼす可能性を否定できなかった。さらに、AZ14102143 について同じ計算式を用いて薬物相互作用の可能性を評価したところ、OATP1B1 の基質の薬物動態に影響を与える可能性を否定できなかった。

カピバセルチブが CYP3A4/5 活性に及ぼす影響を検討するために、ミダゾラム（CYP3A4/5 の典型基質）を用いた臨床薬物相互作用試験（D3614C00003 試験、臨床概要 2.7.2 項）を実施した。さらに、[redacted]（[redacted]）を使用した PBPK モデルを用いて、カピバセルチブが薬物相互作用を引き起こす可能性とその程度を評価した（PBPK Modelling Report）。ミダゾラムを用いた臨床薬物相互作用試験及び PBPK シミュレーションの結果については、2.4.5.5 項に記載する。

2.4.4 毒性

カピバセルチブの毒性を、マウス（最長 1 か月間）、ラット（最長 6 か月間）及びイヌ（最長 9 か月間）を用いた反復経口投与毒性試験により評価し、回復性についてはラット及びイヌを用いた 1 か月間反復経口投与毒性試験において評価した。さらに、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験（ラット 6 か月間反復投与毒性試験における雄受胎能評価、ラットを用いた胚・胎児の発生及び出生後早期の生存／成長に関する試験）、並びに *in vitro* 光毒性試験を実施した。*In vivo* 試験の投与経路には、臨床投与経路である経口投与を選択し、媒体には、0.5%

w/v HPMC 水溶液を使用した。マウス、ラット及びイヌは、いずれも薬理学的に適切な動物種である。投与用量を含む毒性試験概要は、毒性試験概要表 2.6.7 項に示した。

2.4.4.1 反復投与毒性試験

カピバセルチブの毒性を、マウスを用いた 1 か月間までの反復投与毒性試験、ラットを用いた 6 か月間までの反復投与毒性試験及びイヌを用いた 9 か月間までの反復投与毒性試験により評価した。これらの試験でみられた主要な変化を以下に要約する。

2.4.4.1.1 マウスを用いた反復投与毒性試験

CByB6F1 rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 6 か月間がん原性試験の用量設定に必要な情報を得ることを目的として、野生型 rasH2（CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic）マウスを用いた用量漸増及び 14 日間反復投与用量設定試験、並びに 1 か月間反復投与毒性試験を実施した。

用量漸増相において、雄では 850 mg/kg まで、雌では 500 mg/kg までの用量を単回投与した。瀕死例が 500 mg/kg の単回経口投与後の雌 1 例のみに認められた。用量漸増相の結果から、14 日間反復投与相の用量には 75、150 及び 300 mg/kg/日を設定した。

14 日間反復投与相では、雄で 300 mg/kg/日まで、雌で 150 mg/kg/日までのカピバセルチブの 1 日 1 回投与は、良好な忍容性を示した。300 mg/kg/日の雌では、4 例の死亡が認められた（主試験群で 2 例及び TK 群で 2 例）。経口投与の過誤に起因する一般状態悪化のため、本試験群の雌 1 例を切迫屠殺した。他の雌 3 例は死亡を発見され、主試験群の雌 1 例は非特異的な病理組織学的所見のため死因の特定は不可能であった。残りの 300 mg/kg/日の雌では、カピバセルチブ投与による一般状態変化はなく、一過性の体重減少のみが認められた。本試験の MTD は雄で 300 mg/kg/日、雌で 150 mg/kg/日と考えられた。

1 か月間反復投与毒性試験では、野生型 rasH2（CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic）マウスに、雄では 25、150 及び 300 mg/kg/日、雌では 25、75 及び 150 mg/kg/日を投与した。すべての用量において、カピバセルチブの良好な忍容性がみられたが、300 mg/kg/日群の雄で体重増加量の低値、すべての用量でグルコース代謝の異常の二次的変化と考えられる肝酵素及びビリルビンの高値、肝臓／胆嚢重量の高値及び肝細胞空胞化の増加が認められた。150 mg/kg/日以上の雌雄の胸腺、150 mg/kg/日以上の雄の精巣、すべての用量群の雌雄の肝臓でも病理組織学的変化が認められた。300 mg/kg/日の精巣で認められた毒性変化の重症度から、本試験の無毒性量は雌雄ともに 150 mg/kg/日と判断された。

2.4.4.1.2 ラットを用いた反復投与毒性試験

ラットにおける MTD/DRF（7 日間）、1 及び 6 か月間の反復投与毒性試験でカピバセルチブの毒性を評価した。

500 又は 300 mg/kg/日の 1 日或いは 2 日間の投与は、一般状態の悪化をもたらし早期の屠殺に至った。2 日間投与時の MTD は 150 mg/kg/日であった。ラットを用いた反復投与毒性試験では、体重及び摂餌量の低下が用量制限毒性であった。

1 か月間反復投与毒性試験では、カピバセルチブを 10、30 及び 100 mg/kg/日で投与し、100 mg/kg/日までは、体重減少（雄）あるいは体重増加抑制（雌）、及び摂餌量の減少（雄）のみがみられ、雌雄ともに忍容性が認められた。ラットではカピバセルチブの曝露量に性差がみられ、同用量における血漿中濃度は雌に比較し、雄で高値であった。このことを反映して、毒性変化の発現頻度又は重症度は雄で高くなる傾向が認められた。6 か月間反復投与試験では、カピバセルチブを雄では 10、30 及び 100 mg/kg/日、雌では 10、30 及び 150 mg/kg/日で投与した。高用

量群の雌雄で体重増加の抑制及び摂餌量の低下が認められた。しかし、6 か月間反復投与試験では、曝露の性差を示す一貫した兆候はみられなかった。

ラットを用いたいずれの反復投与毒性試験においても、グルコース及びインスリンの高値が認められ、これらの変化に伴い、肝臓でグリコーゲン蓄積、膵臓で膵島細胞の肥大／過形成又は空胞化及び糖尿が認められた。6 か月間反復投与試験では、100/150 mg/kg/日において血漿中フルクトサミンの軽度増加及び糖化ヘモグロビンが測定可能なレベルで認められた。グルコース及びインスリンの高値並びに関連する変化は、雌に比較して雄で顕著であった。1 及び 6 か月間反復投与毒性試験におけるこれらの変化に対する無作用量は、雌雄ともに 10 mg/kg/日であった。

ラット 1 か月間反復投与試験（30 mg/kg/日以上）及び 6 か月間反復投与試験（100/150 mg/kg/日）で多尿がみられ、糖尿、タンパク尿及び摂水量の増加等の変化との関連性が認められた。ラットを用いた 1 か月間反復投与毒性試験では、腎臓の病理組織学的変化は認められなかったが、6 か月間反復投与毒性試験では 30 mg/kg/日以上の雄及び 150 mg/kg/日群の雌の腎臓で、核密集を伴う尿細管上皮細胞サイズの低下がみられ、腎臓の重量及びサイズの低下を伴っていた。ラットを用いた 7 日間反復投与試験でも同様の変化が認められた。ラットを用いたすべての反復投与毒性試験における腎機能に対する無毒性量は、いずれも 10 mg/kg/日であった。

1 か月間反復投与毒性試験の 30 mg/kg/日以上で血漿中肝酵素（AST、ALT 及び GLDH）の高値がみられ、100 mg/kg/日の 1 例に肝細胞壊死が認められた。DRF 試験では、150 mg/kg/日の雄 2 例で肝細胞壊死が認められた。6 か月間反復投与試験では、100/150 mg/kg/日で AST の高値が認められた。

血液学的検査では、100 mg/kg/日の雄でリンパ球数の軽度の低値が認められたのみであった。

器官重量測定及び／又は病理組織学的検査では、雄性生殖器（精巣及び精巣上体の変性／萎縮、前立腺重量の低値）、雌性生殖器（子宮及び卵巣重量の低値）、胸腺（低細胞性及びリンパ球融解）、骨髄（低細胞性）、脾臓（リンパ球融解）、下垂体（肥大）、甲状腺（肥大）、副腎（肥大）、肝臓（肥大、グリコーゲン蓄積）及び膵臓（ランゲルハンス島肥大／過形成）が認められた。これらに加えて 6 か月間反復投与毒性試験では、腎臓（尿細管上皮細胞サイズ低下及び核密集）の病理組織学的変化も認められた。

1 か月間反復投与毒性試験では最高用量群で所見の回復性を評価し、精巣及び骨髄の変化を除き、多くの変化について 28 日間の休薬により回復性が認められた。

ラットにおける下垂体、甲状腺及び副腎の変化から視床下部－下垂体軸を介した作用が示唆された。これらの組織及び器官に対する無作用量は 10 mg/kg/日であった。

2.4.4.1.3 イヌを用いた反復投与毒性試験

イヌにおける MTD/DRF（14 日間）、1 及び 9 か月間の反復投与毒性試験でカピバセルチブの毒性を評価した。

40 mg/kg/日の 5 日間連日投与により、雌で一般状態の悪化及び摂餌量の低下がみられ、動物愛護の観点から雌雄を屠殺した。15 及び 30 mg/kg/日の 14 日間投与では忍容性が認められた。嘔吐及び液状便/軟便及び変色便がみられた。

1 か月間反復投与毒性試験では、3、10 及び 30 mg/kg/日で投与し、毒性の回復性を高用量で評価した。30 mg/kg/日では、嘔吐、糞便の変化（軟便／液状便／暗色便／赤色便／糞量減少／無糞及び／又は粘液便）、振戦、鎮静、排尿増加、体重減少（最大 13%）及び摂餌量減少（最大 100%、平均約 45%減少）が認められた。一般状態、体重及び摂餌量の変化は、休薬期間中に概ね正常値に回復した。10 mg/kg/日では、嘔吐、振戦、体重減少（最大 7%）が 1 例以上の雌でみ

られ、すべての動物で Day 1～29 の夜間に軟便が散見された。Day 18 に雄 1 例に液状便／暗色便及び／又は糞量減少が認められた。10 mg/kg/日では摂餌量減少が散見された。9 か月間反復投与試験では 1.5、5 及び 15 mg/kg/日で投与した結果、一般状態の変化は認められなかった。

イヌを用いた反復投与毒性試験では、いずれの試験においてもグルコース及びインスリンの高値が認められた。関連する変化として、糖化ヘモグロビンの高値、肝臓でグリコーゲン蓄積、膵臓で膵島細胞の肥大／過形成又は空胞化及び糖尿が認められた。これらの変化について 1 か月間投与試験の無毒性量は 3 mg/kg/日、9 か月間投与試験の無作用量は 1.5 mg/kg/日であった。

1 か月間反復投与試験では、Week 1 及び 4 に 30 mg/kg/日で QTc 延長（最長約 11%）が認められた。10 及び 30 mg/kg/日群では、左室収縮末期径の低下、駆出率及び短縮率の増加、心拍出量の中等度低下が認められた。これらの作用は Week 4 に比べて Week 1 で顕著であり、休薬期間終了時には消失した。

イヌ 1 か月間反復投与試験では、10 mg/kg/日以上で尿比重の低下が認められた。この試験では尿量は測定しなかったが、30 mg/kg/日で排尿の増加が観察された。腎臓では関連する病理組織学的変化はみられなかった。

1 か月間反復投与試験の 30 mg/kg/日では器官重量測定及び／又は病理組織学的検査における変化として、精巣（多巣性からびまん性のパキテン期精母細胞消失を特徴とする中等度の精細管変性、精巣重量の低値）、精巣上体（精巣上体管内細胞残屑増加、精巣上体重量の低値）、前立腺（上皮細胞丈低下、前立腺重量の低値）、甲状腺（コロイド減少を伴う又は伴わない上皮細胞丈増加、甲状腺重量の低値）、副腎（副腎皮質肥大、副腎重量の高値）、膵臓（膵島細胞の過形成／肥大）、肝臓（肝細胞グリコーゲン空胞化、肝臓重量の高値）及び胸腺（リンパ球融解を伴う又は伴わない低細胞性、胸腺重量の低値）が認められた。甲状腺、膵臓及び肝臓の変化は、10 mg/kg/日及び 3 mg/kg/日（肝臓のみ）でも認められた。これらの変化は、精巣及び精巣上体の変化を除き、28 日間の休薬により回復性が認められた。

9 か月間反復投与毒性試験では、病理組織学的変化として、膵臓でランゲルハンス島空胞化、精巣で精細管変性及び精巣上体で細胞残屑がみられ、器官重量の変化として精巣及び精巣上体重量の低値、肝臓及び副腎重量の高値が認められた。

2.4.4.2 トキシコキネティクス

動物とヒトの定常状態における総曝露量（AUC 及び C_{max}）を比較した結果、カピバセルチブの推奨臨床用量である 400 mg、1 日 2 回投与（4 日間投与 3 日間休薬）におけるヒト曝露量は、ラット及びイヌを用いた重要な反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験における曝露量よりも概ね高値であった。このことは進行がんを対象としたオンコロジー領域の開発では一般的であり、ヒト曝露量は臨床的ベネフィットが認められ、有害事象が許容範囲である場合は動物試験における曝露量をしばしば上回ることがある（ICH S9 ガイドライン）。遊離体曝露量及び総曝露量を用いて算出したヒト曝露量に対する毒性試験における曝露量比は同様であったが、総曝露量による曝露量比の値は若干小さかった。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験である細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ試験において、カピバセルチブの変異原性は認められなかったが、ラットを用いた小核試験で陽性を示した。150 mg/kg/日を経口投与した結果、ラットの骨髄における小核を有する未熟赤血球の発現頻度増加が認められ、無作用量は 125 mg/kg/日であった。ラット骨髄において動原体が標識された小核が増加したことから、異数性誘発作用が示唆された。コメットアッセイでは、カピバセルチブを

150 mg/kg で 2 回経口投与した結果、ラットの肝臓における DNA 損傷の増加は誘発されなかった。

2.4.4.4　がん原性試験

カピバセルチブのラットを用いた 2 年間がん原性試験は現在実施中であり、2024 年に試験終了予定である。ICH S9 ガイドラインに従うと、ラットがん原性試験の成績は、本製造承認申請が対象とする患者集団では必須ではない。マウスを用いたがん原性試験の用量設定の目的で、CByB6F1/Tg rasH2 Hemizygous マウスを用いた 1 か月間までの反復投与毒性試験を実施済みである。

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

マウス、ラット及びイヌの反復投与毒性試験では精巣及び精巣上体で変性性変化がみられ、関連する変化として器官重量の低値が認められた。正常な精子形成サイクルを考慮すると、これらの組織の完全な回復に必要な期間は 28 日間超であるため、ラット及びイヌでは 28 日間の休薬後に所見の完全な回復は認められなかった。ラット及びイヌで前立腺重量の低値がみられ、イヌ 1 か月間反復投与試験では前立腺上皮細胞丈の低下が認められた。前立腺の変化には回復性が認められた。イヌを用いた 9 か月間反復投与試験では、前立腺の変化は認められなかった。雄性生殖器に対する無作用量は、ラット及びイヌ 1 か月間反復投与試験では 10 mg/kg/日、イヌ 9 か月間反復投与試験では 5 mg/kg/日であった。

ラット及びイヌの雌性生殖器には病理組織学的変化は認められなかった。雌性生殖器に対する影響は、ラットを用いた 1 か月間反復投与試験で可逆的な子宮及び卵巣重量の低値が認められたのみであった。ラットを用いた 1 か月間反復投与試験における雌性生殖器に対する無影響量は 30 mg/kg/日であった。

雄の受胎能へのカピバセルチブの影響は、最高 100 mg/kg/日を 6 か月間投与したラット反復投与毒性試験で評価された。この試験において雄受胎能への影響は認められなかった。

胚・胎児の発生及び出生後早期の生存／成長に対する影響については、授乳期間投与を追加した、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験により評価した。母動物毒性（体重増加量の低値、摂餌量の低値、血中グルコースの高値）が 150 mg/kg/日で認められた。ラットの着床前から妊娠 16 日まで投与した結果、150 mg/kg/日で妊娠子宮重量及び胎児重量の低値、胎児で軽度の内臓変異、着床後胚死亡率の増加が認められた。妊娠中及び授乳初期（妊娠 6 日から授乳 6 日）までの期間に母動物に投与した結果、150 mg/kg/日で同腹児及び出生児の体重の低値が認められた。150 mg/kg/日群において、カピバセルチブ投与に関連した出生児の異常は認められなかった。150 mg/kg/日群の哺育児でカピバセルチブへの曝露が確認されたことから、カピバセルチブの乳汁移行の可能性が示唆された。

2.4.4.6　光毒性試験

カピバセルチブは、290～700 nm における光吸収が認められたが、Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた紫外線照射下及び非照射下における *in vitro* 光毒性試験では光毒性は認められなかった。

2.4.4.7　添加剤ポリデキストロースの安全性

カピバセルチブ錠 200 mg には、添加剤としてポリデキストロースが 1 錠当たり [redacted] mg 含まれており、予定している推奨用量におけるポリデキストロースの 1 日摂取量は [redacted] mg（カピバセ

ルチブ錠 200 mg を 1 回 2 錠、1 日 2 回投与時）である。ポリデキストロースは本邦において医薬品添加剤としての使用前例はなく、新規添加剤となる。

ポリデキストロースは、ランダムに結合した水溶性の低カロリーの非デンプン多糖類であり、食品添加物（主に増量剤あるいは可溶性繊維）として、本邦を含む世界中の多くの国において 30 年以上使用されている（EFSA NDA Panel 2016）。ポリデキストロースの安全性は十分評価されており（EFSA FAF Panel 2021）、以下にその概略を記載する。

単回投与（急性）毒性

ポリデキストロースの経口投与による LD_{50} は、ラットで>18 g/kg、イヌで>20 g/kg、あるいはマウスで>30 g/kg であり、最高用量では投与直後に軟便及び下痢が認められたが、投与 24 時間後には認められなかった。

反復投与毒性及びがん原性

ポリデキストロースを最大 10000 mg/kg/日まで経口投与されたラット及びサル、又はポリデキストロースを 50%あるいは 33%含の含有量で混餌投与したイヌの試験では、摂餌量、臨床病理学的検査項目、器官重量、病理組織学的検査に影響は認められなかった。ラットでは 3 か月間の投与において体重減少が認められた。ポリデキストロースを 135 日間又は 13 か月間投与されたイヌでは、腎臓での石灰沈着が認められ、慢性的な水様性下痢による高カルシウム血症によるものと考えられた。高用量のポリデキストロースを強制経口投与されたサルでは、用量依存的に体重が増加し、軟便及び/又は下痢が認められた。

ポリデキストロースをマウスに 7500 及び 15000 mg/kg/日の用量で 18 か月間、あるいはラットに最大 5000 mg/kg/日で 24 か月間混餌投与した時に、いずれの検査パラメータにも影響が認められず、最高用量が無毒性量であった。イヌでは、ポリデキストロースを 2000 又は 4000 mg/kg/日で 24 か月間混餌投与したとき、あるいは 12500 mg/kg/日の量で 18 か月間混餌投与した時に、用量依存的な浸透圧性水様下痢を誘発し、これが血管液量の一時的な減少、電解質の不均衡、ナトリウムとカルシウムの腎再吸収の亢進、進行性の高カルシウム血症、最終的には腎石灰化症をもたらすことが示された。非常に高用量のポリデキストロースを反復投与されたイヌで発症した腎石灰化症は投与に関連するものであるが、下痢に起因する二次的影響であるとみなされ、リスク評価には影響しないと判断された。

いずれの試験においても発がん性は認められなかった。

遺伝毒性

ポリデキストロースは、細菌を用いた復帰突然変異試験で突然変異誘発性を示さず、*in vitro* 試験でヒトリンパ球に染色体異常を誘発しなかった。また、*in vivo* 試験ではマウスで骨髄に染色体異常を誘発せず、優性致死作用ももたらさなかった。

生殖発生毒性

ポリデキストロースを最高 10%（5000 mg/kg/日に相当）の含有量でラットに混餌投与した三世代生殖毒性試験において、毒性所見は認められなかった。雌雄の受胎能試験、胚・胎児発生に関する試験、並びに出生前及び出生後の発生に関する試験で、ポリデキストロースを最高 10000 mg/kg/日までラットに強制経口投与したが、母動物あるいは胚・胎児の発生に影響は認められなかった。ウサギの胚・胎児発生に関する試験では、試験された最高用量（1818 mg/kg/日）まで、母体又は発生への影響は観察されなかった。

ヒトにおける評価

ヒトにおける試験結果から、下痢に対する最大無作用量は 90 g/日、あるいは単回投与で 50 g と判断されている。

結論

以上より、ポリデキストロースに数値で表す許容一日摂取量は必要なく、食品添加物としての報告された用途及び使用レベルに安全性の懸念はないと結論付けられた。

またポリデキストロースは、1987 年に食品添加物に関する FAO/WHO 合同専門家委員会によっても評価され、毒性試験において有害作用が認められていないことに基づき許容一日摂取量の規定は不要と判断されている。

したがって、カピバセルチブ錠に含まれるポリデキストロース（1 日摂取量：[redacted]mg）に、ヒトへの経口投与時の安全性の懸念はないと考えられる。

2.4.4.8　毒性試験の考察

カピバセルチブの毒性プロファイルは、主にその薬理作用を反映したものであった。AKT1 は広範囲の組織に分布し、細胞の増殖及び生存に関与している（Chen et al 2001、Cho et al 2001b）。一方、AKT2 は筋肉及び脂肪細胞に高度に発現し、インスリンを介したグルコース恒常性の調節に寄与している（Garofalo et al 2003、Cho et al 2001a）。AKT3 はより限定された分布を示し、主に精巣及び脳に発現している（Wee et al 2008、Yamnik et al 2009、Yang et al 2003）。

反復投与毒性試験では主な標的器官／器官系として、インスリンシグナル伝達、腎機能及び心機能が特定された。その他に、雄生殖器、肝臓、視床下部－下垂体軸及び造血系にも影響が認められた。生殖発生毒性も認められた。カピバセルチブには、異数性誘発作用による遺伝毒性が認められた。

インスリンシグナル伝達

AKT 受容体は、インスリンの細胞内シグナル伝達カスケードに重要な役割を果たすことが知られている（Chandarlapaty et al 2011、Chang et al 2004、Alves et al 2021、Bertucci et al 2019、Bosch et al 2015）。したがって、AKT 受容体阻害によるインスリンシグナル伝達の変化が予測される。実際に、いずれの動物種においてもインスリン及び血糖の高値が認められた。この変化に関連して、血漿中フルクトサミンの高値（ラット）、糖化ヘモグロビンの高値（マウス、ラット及びイヌ）、肝臓でグリコーゲン蓄積（マウス、ラット及びイヌ）、肝細胞肥大（ラット）、膵臓の膵島細胞の肥大／過形成又は空胞化（ラット及びイヌ）及び糖尿（ラット及びイヌ）が認められた。肝臓及び膵臓の病理組織学的変化について、イヌでは回復性がみられ、ラットでは休薬期間終了時に回復傾向が認められた。マウス、ラット及びイヌでみられた肝臓重量の高値は、グリコーゲン蓄積に関連した変化と考えられ、回復性が認められた。

インスリンシグナル伝達の変化及び関連する変化は、カピバセルチブの薬理作用に関連した変化と考えられた。血中グルコース上昇（高血糖）は PI3K/AKT 阻害薬を投与された患者における一般的な副作用の一つである（Liu et al 2022）。カピバセルチブを投与した患者でも高血糖が認められ、管理可能であった。

腎機能

ラットを用いた 1 及び 6 か月間反復投与毒性試験では多尿が認められ、関連する変化として糖尿、タンパク尿及び摂水量増加がみられた。ラットにおけるタンパク尿からは、腎尿細管機能の変化が示唆される（おそらく血漿中グルコース増加によると考えられる）。ラットを用いた 1 か

月間反復投与毒性試験では腎臓の病理組織学的変化は認められなかった。6 か月間反復投与試験では、30 mg/kg/日超の雄及び 150 mg/kg/日の雌の腎臓で核密集を伴う尿細管上皮細胞サイズの低下が認められ、腎臓の重量及びサイズの減少を伴っていた。ラットを用いた 7 日間反復投与試験でも同様の変化が認められた。これらの変化は、ラットを用いた腎臓に関する安全性薬理試験でみられた尿量増加を伴う顕著な糖尿と一致している。

AKT は近位尿細管のグルコース及びリン酸塩の輸送に関与していることが知られており（Jansen et al 2017、Juric et al 2015、Kempe et al 2010）、これらの変化はカピバセルチブの薬理作用に関連した変化である可能性が考えられる。

マウス及びイヌで同様の変化は認められなかった。イヌを用いた 1 か月間反復投与毒性試験では、10 mg/kg/日以上で尿比重の低値が認められた。当該試験で尿量の計測はしていないが、30 mg/kg/日で排尿の増加が認められた。イヌにおけるこれらの変化に対する無毒性量は 10 mg/kg/日であった。

血中クレアチニンの増加が患者で認められ、カピバセルチブの副作用と考えられている（臨床的安全性の概要 2.7.4 項）。他の腎機能マーカーに関連した有害事象も患者で報告されているが、これは脱水によるものであり、腎臓に対する直接作用ではないと判断している。カピバセルチブは腎尿細管輸送タンパク質を阻害することから、この阻害作用により腎機能障害を伴わずに血中クレアチニンが増加する可能性が考えられる。

心機能

イヌを用いた 1 か月間反復投与試験の 30 mg/kg/日で QTc の延長が認められ、この変化は、イヌテレメトリー試験の同程度の用量における結果と一致していた（薬理試験の概要文 2.6.2.4.2 項）。QTc の延長は、4 週間の休薬期間後に回復性が確認された。この変化の発現機序は不明であるが、QT 延長に関与すると考えられている血漿中グルコース及びインスリンの増加が原因である可能性が考えられた（Manning and Toker 2017、Marfella et al 2001、van Noord et al 2010）。カピバセルチブの hERG チャネル阻害の IC_{50} は 73 µmol/L であるが、QT 間隔延長との関連性は不明である。イヌ 1 か月間反復投与試験の 10 及び 30 mg/kg/日では、可逆的な心収縮性の増加が認められた。

カピバセルチブを 80～800 mg の用量で投与された進行性固形悪性腫瘍患者の曝露-反応解析結果に基づくと、カピバセルチブは、400 mg BD を 4 日間投与＋3 日間休薬の投与レジメンにおいて不整脈誘発に関連する QT 延長の臨床的に重大なリスクを示さないと考えられる（臨床薬理の概要 2.7.2.3.4.2.3 項）。カピバセルチブの臨床試験では、QT 延長及び続発する安全性シグナルは確認されていない。

肝臓

マウス及びラットを用いた 1 か月間反復投与試験では、血漿肝酵素（AST、ALT 及び GLDH）の高値がみられ、ラットを用いた 6 か月間反復投与試験でも AST の高値が認められた。ラットを用いた 1 か月間反復投与試験では 1 例で肝細胞壊死がみられ、DRF 試験でも同様の変化が認められた。ラットにおける肝酵素の変動は可逆的であり、28 日間の休薬期間終了時に肝細胞壊死は認められなかった。

これまでの臨床データにおいて、臨床的意義のある異常は認められていない。

視床下部－下垂体軸

ラット 1 か月間反復投与試験における下垂体、甲状腺及び副腎の病理組織学的変化から、視床下部－下垂体軸を介した作用が示唆された。イヌの甲状腺及び副腎でも同様の病理組織学的変化

が認められた。ラットを用いた 6 か月間反復投与毒性試験の高用量群では、TSH の高値も認められた。ラット及びイヌの 1 か月間反復投与試験においてこれらの変化には回復性がみられた。これらの所見の毒性学的意義は不明であり、これまでの臨床データにおいて、臨床的意義のある異常は認められていない。

造血系

ラットでは造血系の変化として、胸腺（低細胞性、リンパ球融解及び胸腺重量の低値）、骨髄（低細胞性）及び脾臓重量の低値が認められた。雄では、これらの変化に関連して白血球数の低値が認められた。これらの変化の大部分は可逆的であったが、骨髄の変化には休薬による回復性がみられず、28 日間の休薬後には脂肪置換も認められた。マウスでは、胸腺（低細胞性及び胸腺重量の低値）及び脾臓（病理組織学的変化を伴わない脾臓重量の低値）で変化がみられ、赤血球及び白血球パラメータの低値（主に雄）が認められた。イヌでは胸腺のみで変化がみられ（1 か月間反復投与試験）、休薬により完全に回復した。これらの変化の毒性学的意義は不明であり、これまでの臨床データにおいて、臨床的意義のある異常は認められていない。

回復性

1 か月間反復投与毒性試験の高用量群に回復性評価群を設定し、発現した変化の 4 週間の休薬による回復性について検討した。カピバセルチブによる多くの変化は、休薬による回復性又は回復傾向が認められた（休薬期間終了時に発現頻度及び／又は重症度の低下を示した）。

ラット及びイヌの雄性生殖器の病理組織学的変化は 4 週間の休薬後にも認められたが、正常な精子形成サイクルの長さを考慮すると、これらの組織の完全な回復には 28 日より長い期間を必要とすることから、4 週間の休薬で変化が完全に回復しないことは予想される結果であった。認められた変化の特性から、完全な回復が予測される。

ラット 1 か月間反復投与試験の休薬期間終了時に完全な回復がみられなかった重要性の低いその他の変化として、少数例に軽微な肝細胞肥大及び膵島細胞の肥大／過形成が認められた。雄ラットの骨髄の変化については、休薬による回復はみられず、28 日間の休薬後には脂肪置換も認められた。

遺伝毒性

In vitro 試験（Ames 試験及びマウスリンフォーマ TK 試験）においてカピバセルチブの遺伝毒性はみられず、コメットアッセイにおいて MTD である 150 mg/kg/日までの用量を 2 回経口投与した Wistar Han ラットの肝臓で DNA 損傷誘発性は認められなかったが、*in vivo* 小核試験では陽性反応が認められた。カピバセルチブ投与群のラット骨髄に誘導された殆どの小核は動原体陽性であったため、カピバセルチブは閾値のある異数性誘発作用を有すると考えられた。ラットにおける小核誘発の無作用量は 125 mg/kg/日であった。

小核試験では TK 評価は実施しなかったが、ラットを用いた 1 か月間反復投与毒性試験の 100 mg/kg/日群のデータを使用し、より慎重にヒト曝露量との曝露量比を算出した。小核試験では雄ラットを供試したため、雄ラットの TK データを使用して計算した。ヒト曝露量に対する曝露量比は、Day 1 の雄ラットにおける総 $AUC_{(0\text{-}24)}$：52.8 µmol.h/L をヒト総 $AUC_{(0\text{-}24)}$中央値：33.9 µmol.h/L で除すことにより算出した（12 時間 AUC 値を 2 倍し 24 時間相当量とした）（臨床薬理の概要 2.7.2 項）。雄ラット（100 mg/kg/日）における曝露量は、推奨臨床用量（400 mg を 1 日 2 回投与）におけるヒト曝露量の約 1.3 倍であった。小核誘発の無作用量である 125 mg/kg/日では、より高い曝露量比が予測される。

生殖発生毒性

カピバセルチブ投与によるマウス、ラット及びイヌの雄生殖器への影響として、精巣及び精巣上体で器官重量の低値を伴う退行性変化が認められた。ラット及びイヌを用いた 1 か月間反復投与毒性試験における 28 日間の休薬では、これらの変化に回復性は認められなかったが、正常な精子形成サイクルの長さを考慮すると、通常はこれらの組織の完全な回復には 28 日間超が必要である。ラットを用いた 6 か月間反復投与毒性試験では、雄受胎能への影響は認められなかった。

胚・胎児の発生及び出生後早期の生存／成長に対する影響を、授乳期間投与を含むラットを用いた胚・胎児発生に関する試験で評価した。母動物毒性（体重増加量の低値、摂餌量の低値及び血中グルコースの高値）が 150 mg/kg/日で認められた。カピバセルチブをラットの着床前から妊娠 16 日まで投与した結果、150 mg/kg/日で妊娠子宮重量及び胎児重量の低値、胎児の軽度の内臓変異、着床後胚死亡率の増加が認められた。母動物に妊娠中から授乳初期（妊娠 6 日から授乳 6 日）までの期間に投与した結果、150 mg/kg/日で同腹児及び出生児の体重の低値が認められた。150 mg/kg/日においてもカピバセルチブ投与に関連した出生児の異常は認められなかった。哺育児でカピバセルチブへの曝露が確認されたことから、カピバセルチブの乳汁移行の可能性が示唆された。

Akt ノックアウトマウス（*Akt1-/-*）では、胎児及び出生児の成長に異常が生じ、その異常は成獣まで持続する（Cho et al 2001a、Chen et al 2001）。したがって、妊娠中又は授乳中にカピバセルチブを投与したラットで発現した毒性変化は、本薬の薬理作用に起因したものと考えられる。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 作用機序

非臨床薬理試験の主な結果を以下に示す。

- 単離酵素を用いた *in vitro* 生化学アッセイにおいて、カピバセルチブは AKT1、AKT 2 及び AKT 3 を強力に阻害し（IC_{50} 値 10 nM 未満）、同程度の活性で p70S6K 及び PKA を阻害した。また、カピバセルチブは中程度の活性で ROCK1 及び ROCK2 を阻害した（IC_{50} 値は、それぞれ 126 nM 及び 56 nM）。75 種のキナーゼに対するカウンタースクリーニングにおいて、カピバセルチブは 16 種のキナーゼに対して活性を示し、1 μM での阻害率は 75%を上回った。
- 種々の細胞株において、カピバセルチブは AKT の基質である GSK3β 及び PRAS40 のリン酸化を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 80～760 nM 及び 250 nM～2.57 μM であった。また、カピバセルチブは AKT の distal バイオマーカーS6 のリン酸を阻害し、IC_{50} 値は 70 nM～1.71 μM であった。p70S6K にも活性を有し、IC_{50} は 800～850 nM であった。また、カピバセルチブは、PKA のキナーゼ活性を阻害し、IC_{50} 値は 1.15～10.38 μM であった。母集団 PK モデルに重ね合わせた結果、カピバセルチブは AKT の効果的な阻害薬であるが、臨床曝露量において p70S6K 又は PKA の阻害を維持できないことが示唆された。
- カピバセルチブは単独で、複数の細胞株に対して *in vitro* 増殖抑制作用を示した。腫瘍細胞株の 2 種類のパネルにおいてカピバセルチブは広範な活性を示した。感受性細胞株には *PIK3CA*、*PTEN* 又は *AKT1* 変異が多く認められたが、これらの遺伝子に変異がない細胞株においても活性が認められた。

- カピバセルチブとフルベストラントの併用により、ER 陽性乳癌細胞株 MCF-7 及び T47D、並びに *in vitro* で長期間培養後のパルボシクリブ耐性の MCF-7 及び T47D 派生株の増殖が抑制された。
- ヒト腫瘍異種移植モデルへのカピバセルチブ単独投与により、下流バイオマーカーのリン酸化抑制に対する PK/PD 関係が認められた。BT474c 及び PC3 異種移植腫瘍では、広範にわたる用量／血漿中曝露量において、AKT 基質 PRAS40 及び GSK3β、並びに下流バイオマーカーS6 のリン酸化が抑制された。
- 種々の細胞株異種移植片及び初代異種移植片、又は PDX を移植したヌードマウスにカピバセルチブを長期間経口投与した結果、用量依存的な腫瘍増殖抑制が認められた。
- BT474c 乳癌異種移植モデルを用いて単独投与の用量及び投与スケジュールを検討した。カピバセルチブ単独の 2 日間投与 5 日間休薬、又は 4 日間投与 3 日間休薬の間欠投与では同程度の抗腫瘍効果が認められた。連日投与と同程度の効果を維持するためには、連日投与より高い用量を間欠投与する必要があった。
- 内分泌療法耐性乳癌モデルにおいて、カピバセルチブはフルベストラントとの併用により抗腫瘍効果が増強した。卵巣摘出マウスで増殖させた HBCx22 OvaR 異種移植腫瘍において、カピバセルチブとフルベストラントの併用により抗腫瘍効果が増強され、投与中止後の腫瘍増殖が遅延した（Ribas et al 2015）。
- ER 陽性乳癌異種移植片及び PDX モデルにおいて、カピバセルチブとフルベストラントの併用により広範な活性が示された。CDK4/6 阻害薬パルボシクリブに低反応性又は耐性のモデルを含む、治療歴のある患者由来のモデルで活性が認められた。
- カピバセルチブは ER 陽性乳癌 PDX 腫瘍の増殖を用量依存的に抑制し、固定用量のフルベストラントとの併用下、130 mg/kg 又は 100 mg/kg の 1 日 2 回 4 日間投与 3 日間休薬から 60 mg/kg の 1 日 2 回 4 日間投与 3 日間休薬への減量により、増殖抑制作用が減弱した。減量はまた、各モデルの PRAS40 及び S6 のリン酸化阻害の程度にも影響を及ぼした。
- カピバセルチブはグルクロン酸代謝物（AZ14102143）に代謝されたが、この代謝物は細胞を用いた試験で LNCaP 及び HCC70 細胞の AKT 機能を抑制しなかった。

2.4.5.2 副次的薬理試験及び安全性薬理試験

In vitro の放射性リガンド結合及び酵素試験において、333 種中 8 種の分子で顕著な阻害活性が認められ、このうち ROCK1 に対して最も強力な阻害活性を示し、その IC_{50} 値は 0.47 μM であった。検討した 7 種の心臓のイオンチャネルには顕著な活性は認められず、明確な IC_{50} 値は得られなかった。カピバセルチブは主要標的に選択性を示し、AKT 1、AKT 2 及び AKT 3 の IC_{50} 値の 50 倍まで活性を示さなかった。

2.4.5.4 項に記載のとおり、安全性薬理試験で特定された主な標的臓器は心血管系及び腎臓であった。

2.4.5.3 薬物動態又は曝露量に関する考察

Ussing チャンバーにヒト空腸から摘出した腸の一部を適用した *in vitro* 試験の結果から、カピバセルチブのヒトでの *in vivo* 吸収率は低～中程度であり、投与したカピバセルチブの約 40%が腸壁を通過する間に（代謝により）消失すると推測された。マウス、ラット及びイヌにおいてカピバセルチブの吸収は速やかであり、定常状態での曝露量はげっ歯類では用量比を上回る増加を示

したが、イヌでは概ね用量に比例して増加した。また、反復投与による累積を示すデータはいずれの動物種でも認められなかった。ラットを用いた反復投与毒性試験において、雌ラットに比べ雄ラットの方が平均 $AUC_{(0\text{-}t)}$は概して高値を示し、性差が示唆されたものの、6 か月間反復投与毒性試験では性差は認められなかった。マウス又はイヌにおけるカピバセルチブの曝露量に明らかな性差は認められなかった。

カピバセルチブの血漿タンパク質への結合率は高くなく、血球中への移行が一部認められた。ラット QWBA 試験においてカピバセルチブ関連物質（放射能）は広範な組織に分布し、比較的高濃度の放射能が概して排泄に関与する組織及び体液（胆汁）に認められた。カピバセルチブ関連物質（放射能）はメラニン含有組織、特に有色皮膚及びブドウ膜に親和性を示したものの、必ずしも眼毒性のリスクを示唆するものではないと考えられた。

ヒトの血中の主代謝物はエーテル型グルクロン酸抱合体（AZ14102143［M2］、NMR 分析によるカピバセルチブ関連物質総量の約 80%）であった。AZ14102143 に AKT 阻害活性はなく、イヌ及びヒトの肝細胞により容易に生成し、ラットでは *in vivo* にて低濃度で検出されたが、毒性学的懸念はないと考えられた。ヒト肝細胞で生成した全ての代謝物は、ラット又はイヌの肝細胞でも生成していることから、毒性試験では代謝物も含めた評価が実施されている。UGT2B7 は主に AZ14102143 の生成に関与し、CYP3A4 は主に一酸化体の生成に関与したが、一酸化体はヒトの *in vivo* 血中代謝物ではなかった（NMR 分析によるカピバセルチブ関連物質総量の 10%未満）。

ラットに[^{14}C]-カピバセルチブを経口投与したとき、放射能の排泄は速やかであり、主として胆汁を介して糞中に、7 日以内に完全に排泄された。ラットではカピバセルチブ（未変化体）が血中の主成分であった。雄ラットにおける主要な血中代謝物は、ピペリジン環の一酸化体とピロロピリミジン部位の一酸化体であった。雌ラットにおける主要な血中代謝物は硫酸抱合体であった。これらは、ピペリジンの酸化により生成したカルボキシル酸体及びピロロピリミジンの酸化により生成した代謝物であり、尿、糞又は胆汁中においても検出された。ラットでは、カピバセルチブのエーテル型グルクロン酸抱合体（AZ14102143）の生成は微量であり、胆汁中に検出されたのは投与量の 2%以下であった。ラットではカピバセルチブは硫酸抱合を受けると考えられ、雄よりも雌の方がその生成量が多かった。

2.4.5.4 主要な毒性所見

毒性試験ではカピバセルチブの主要な標的器官／器官系として、インスリンシグナル伝達、心機能、腎臓系及び生殖器が特定され、遺伝毒性も認められた。カピバセルチブは、AKT1、AKT2 及び AKT3 の強力かつ選択的な阻害剤であり、一部の毒性変化は本薬の薬理作用に直接起因する可能性がある。カピバセルチブによる大部分の変化には、回復性又は回復傾向（休薬期間終了時に発現頻度及び／又は重症度の低下）が認められた。

動物とヒトの定常状態における総曝露量（AUC 及び C_{max}）を比較した結果（毒性試験の概要文 2.6.6 項、表 2）、カピバセルチブの推奨臨床用量である 400 mg、1 日 2 回投与（4 日間投与 3 日間休薬）におけるヒト曝露量は、ラット及びイヌを用いた重要な反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験における曝露量よりも概ね高値であった。このことは進行がんを対象としたオンコロジー領域の開発では一般的であり、ヒト曝露量は臨床的ベネフィットが認められ、有害事象が許容範囲にある場合は動物試験における曝露量をしばしば上回ることがある（ICH S9 ガイドライン）。

マウス、ラット及びイヌでは、主な臨床検査値の変化としてグルコース及びインスリンの高値が認められた。関連する変化として糖化ヘモグロビンの高値、肝臓でグリコーゲン蓄積、糖尿が両動物種で認められた。AKT はインスリンの細胞内シグナル伝達カスケードに寄与していること

から（Alves et al 2021、Bertucci et al 2019、Bosch et al 2015、Chang et al 2004）、これらはカピバセルチブの薬理作用に関連する変化と考えられる。

ラットでは多尿が認められ、関連する変化として糖尿、タンパク尿及び摂水量増加が認められた。ラット 6 か月間反復投与試験では、腎臓の病理組織学的変化として核密集を伴う尿細管上皮細胞サイズの低下がみられ、腎臓の重量及びサイズの低下を伴っていた。これらの変化は、尿量増加及び顕著な糖尿がみられたラットを用いた腎臓に関する安全性薬理試験の結果と一致しており、近位尿細管のグルコース及びリン酸塩の輸送に関与する AKT に対するカピバセルチブの薬理作用に関連している可能性が考えられる（Jansen et al 2017、Juric et al 2015、Kempe et al 2010）。

非臨床試験における心臓の変化として、QTc 延長及び心収縮性増加が認められた。これらの変化の発現機序は不明である。カピバセルチブは hERG チャネルを阻害するが（IC_{50}：73 μM）、QT 延長との関連性は明らかではない。

マウス、ラット及びイヌで精巣の病理組織学的変化がみられ、4 週間の休薬により完全な回復性は認められなかった。回復性が認められなかった原因は、これらの組織の完全な回復には、より長期間が必要なためと考えられる。雄性生殖器への影響がみられたが、ラットを用いた 6 か月間反復投与試験では雄受胎能への影響は認められなかった。雌性生殖器における変化は、器官重量の低値のみであった。

胚・胎児発生及び出生後早期の生存／成長に対する影響は、母動物毒性の発現用量のみでみられ、胎児の軽度の内臓変異、着床後胚死亡率の増加、妊娠子宮重量及び胎児体重の低値、同腹児及び出生児の体重の低値が認められた。授乳期の哺育児でカピバセルチブの曝露が確認され、乳汁移行の可能性が示唆された。Akt ノックアウトマウス（*Akt1-/-*）では、胎児及び出生児の発生に異常が生じ、その異常は成獣まで持続する（Cho et al 2001a、Cho et al 2001b）ことから、これらの毒性変化はカピバセルチブの薬理作用に起因する可能性が考えられる。

カピバセルチブには遺伝毒性があり、ラット骨髄に発現した小核が動原体陽性であったことから異数性誘発作用によるものと考えられる。

カピバセルチブの非臨床毒性プロファイルは、予定している適応症においてカピバセルチブの使用を許容するものと考えられる。

2.4.5.5　薬物相互作用

MHLW ガイドライン（MHLW 2018）、FDA のガイダンス（FDA 2020 及び FDA M12）及び EMA ガイドライン（EMA 2012）に従って、ヒトにカピバセルチブを 400 mg BD、4 on/3 off 間欠投与した場合、同時投与された薬物との薬物相互作用が生じる可能性について評価した。臨床上意味があると考えられる重要な知見を以下に示す。

カピバセルチブは *in vitro* で主に CYP3A4 及び UGT2B7 によって代謝され、ヒトのクリアランスはこれらの代謝酵素に大きく依存すると予測される。カピバセルチブの曝露量は CYP3A4 の強い阻害薬及び誘導薬の影響を受けることが臨床的に明らかになっており、UGT2B7 活性の強い阻害薬及び誘導薬によっても同様に影響を受ける可能性がある。

カピバセルチブは *in vitro* で CYP3A4/5 の可逆的かつ時間依存的な阻害薬及び誘導薬であり、*in vitro* で CYP3A4/5 活性の変化を引き起こすことから、カピバセルチブと同時に投与された CYP3A4/5 基質との間で臨床的相互作用が生じる可能性が示唆された。そこで、CYP3A4/5 活性に対するカピバセルチブの影響について、臨床試験（D3614C00003）で評価した。本試験におい

て、カピバセルチブによるミダゾラム（CYP3A4/5 の典型基質）の AUC 増加率は 2 倍未満であったことから、カピバセルチブは弱い CYP3A4/5 阻害薬であると判断された。

ヒト肝細胞を用いた *In vitro* 試験において、カピバセルチブは CYP1A2 及び CYP2B6 を誘導した。Fold-change 法（FDA M12）の F2/[$I_{max,u\ ss}$]（12.7）に基づくと、臨床で問題となる CYP2B6 誘導が認められる可能性を否定できなかった。しかし、同じドナーのヒト肝細胞における CYP3A4 誘導の F2/[$I_{max,u\ ss}$]は 0.832 で、10 倍以上強かった。RIS 法によりカピバセルチブが中程度の CYP3A4 誘導薬と判断されたこと、CYP2B6 の基質について報告されている臨床データを見る限り概して誘導の程度が低いことを考慮すると、カピバセルチブが臨床で問題となる CYP2B6 誘導を引き起こす可能性は低いと考えられた。

In vitro 試験から得られた各酵素及びトランスポーターに対するカピバセルチブの IC_{50} データに基づき、薬物相互作用のガイドライン／ガイダンス（MHLW 2018、FDA 2020 及び EMA 2012）に記載されている式を適用すると、カピバセルチブと CYP2C9、CYP2D6、UGT1A1、UGT1A4、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、MATE1、MATE2-K 及び OCT2 の典型基質との間で薬物相互作用が生じる可能性を否定できなかった。[redacted]（[redacted]）を用いた PBPK モデルによるシミュレーションでは、カピバセルチブが CYP2D6、UGT1A1 及び BCRP の基質の曝露量に及ぼす影響はごくわずか（10%未満の増加）であるが、OATP1B1/1B3 の基質及び OCT2、MATE1/MATE2-K の基質の曝露量をそれぞれ 25%及び 40%増加させる可能性があることが示された。CYP2C9 及び UGT1A4 の基質の AUC に対するカピバセルチブの影響は、カピバセルチブが CYP2C9 及び UGT1A4 に対してより高い IC_{50} 値を示すことを考慮すると、CYP2D6 及び UGT1A1 の基質についてのシミュレーション結果よりも小さいと推測された。

In vitro データに基づくと、カピバセルチブは BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかったが、P-gp の基質であったため、P-gp 阻害薬の影響を受ける可能性がある。しかし、*in vitro* データは P-gp が臨床用量で飽和する可能性が高いことを示唆しており、このことは臨床試験（D3610C00001）において 80～800 mg の用量範囲でカピバセルチブの曝露量（AUC 及び C_{max}）がほぼ用量に比例していた結果から裏付けられている。したがって、カピバセルチブが P-gp 阻害薬の影響を受けるリスクは低いと考えられた。*In vitro* データに基づくと、カピバセルチブは OCT2 の基質であり、OCT2 阻害薬の影響を受ける可能性が示唆された。ただし、*in vitro* においてカピバセルチブは主に受動拡散により取り込まれ、OCT2 を介した取り込みは低かったため、そのリスクは低いと考えられた。

AZ14102143 は、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5、P-gp 及び BCRP を阻害しなかった（IC_{50}：300 μM 未満）。AZ14102143 がヒト OATP1B1 を阻害することが明らかになった（IC_{50}：65.8 μM）。しかし、MHLW、FDA 及び EMA のガイドライン／ガイダンスに記載されている評価式に従い求めた AZ14102143 の OATP1B1 阻害の $R_{in,free}$ 値は、カピバセルチブの $R_{in,free}$ 値よりも低いため、ヒトにカピバセルチブの 400 mg BD、4 on/3 off 間欠投与した場合、AZ14102143 の影響によりカピバセルチブの薬物相互作用のリスクが増大することはないと考えられた。

2.4.6 結論

本概要に示す非臨床試験成績は、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 陽性/HER2 陰性（IHC 0 若しくは 1+、又は IHC 2+/ISH で陰性）乳癌の成人患者の治療を目的としたフルベストラントとの併用投与よるカピバセルチブの使用を支持するものと考える。

2.4.7 参考文献

Alves et al 2021

Alves CL, Ehmsen S, Terp MG, Portman N, Tuttolomondo M, Gammelgaard OL, et al. Co-targeting CDK4/6 and AKT with endocrine therapy prevents progression in CDK4/6 inhibitor and endocrine therapy-resistant breast cancer. Nat Commun. 2021;12(1):5112.

Bertucci et al 2019

Bertucci F, Ng CKY, Patsouris A, Droin N, Piscuoglio S, Carbuccia N, et al. Genomic characterization of metastatic breast cancers. Nature. 2019;569(7757):560-4.

Bosch et al 2015

Bosch,A, Li Z, Bergamaschi A, Ellis H, Toska E, Prat A, et al. PI3K inhibition results in enhanced estrogen receptor function and dependence in hormone receptor-positive breast cancer. Sci Transl Med. 7(283):283ra51.

Cancer Genome Atlas Network 2012

Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2012 Oct 4;490(7418):61-70.

Chandarlapaty et al 2011

Chandarlapaty S, Sawai A, Scaltriti M, Rodrik-Outmezguine V, Grbovic-Huezo O, Serra V, et al. AKT inhibition relieves feedback suppression of receptor tyrosine kinase expression and activity. Cancer Cell. 2011;19(1):58-71.

Chang et al 2004

Chang L, Chiang S-H, Saltiel AR. Insulin signaling and the regulation of glucose transport. Mol Med. 2004;10(7-12):65-71.

Chen et al 2001

Chen WS, Xu PZ, Gottlob K, Chen ML, Sokol K, Shiyanova T, et al. Growth retardation and increased apoptosis in mice with homozygous disruption of the akt1 gene. Genes Dev. 2001;15(17):2203-8.

Cho et al 2001a

Cho H, Mu J, Kim JK, Thorvaldsen JL, Chu Q, Crenshaw III EB, et al. Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKBβ). Science. 2001;292(5522):1728-31.

Cho et al 2001b

Cho H, Thorvaldsen JL, Chu Q, Feng F, Birnbaum MJ. Akt1/PKBα is required for normal growth but dispensable for maintenance of glucose homeostasis in mice. J Biol. Chem. 2001;276(42);38349-52.

Costa et al 2015

Costa C, Ebi H, Martini M, Beausoleil SA, Faber AC, Jakubik CT, et al. Measurement of PIP3 levels reveals an unexpected role for p110β in early adaptive responses to p110α-specific inhibitors in luminal breast cancer. Cancer Cell. 2015 Jan 12;27(1):97-108.

Costa et al 2020

Costa C, Wang Y, Ly A, Hosono Y, Murchie E, Walmsley CS, et al. PTEN Loss Mediates Clinical Cross-Resistance to CDK4/6 and PI3Kα Inhibitors in Breast Cancer. Cancer Discov. 2020 Jan;10(1):72-85.

Davies et al 2012

Davies BR, Greenwood H, Dudley P, Crafter C, Yu DH, Zhang J, et al. Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background. Mole Cancer Ther 2012;11:873–87.

EFSA NDA Panel 2016

EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2016. Scientific opinion on polydextrose and maintenance of normal defecation: evaluation of a health claim pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2016;14(5):4480.

EFSA FAF Panel 2021

EFSA FAF Panel (EFSA Panel on Food Additives and Flavourings), 2021. Scientific opinion on Re-evaluation of polydextrose (E 1200) as a food additive. EFSA Journal 2021;19(1):6363.

Elkabets et al 2013

Elkabets M, Vora S, Juric D, Morse N, Mino-Kenudson M, Muranen T, et al. mTORC1 inhibition is required for sensitivity to PI3K p110α inhibitors in PIK3CA-mutant breast cancer. Sci Transl Med. 2013 Jul 31;5(196):196ra99.

EMA 2012

Guideline on the investigation of drug interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr.*) 2012.

Engelman 2009

Engelman JA. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations. Nat Rev Cancer. 2009 Aug;9(8):550-62.

Fahmi and Ripp, 2010

Fahmi O A and Ripp S.L. Evaluation of models for predicting drug-drug interactions due to induction. Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology, 2010, 6, (11): 1399-1416

FDA 2020

FDA guidance for industry: *In Vitro* Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. http://www.fda.gov/media/134582/download.

FDA M12

US Food and Drug Administration: M12 Drug Interaction Studies.

Fu et al 2014

Fu X, Creighton CJ, Biswal NC, Kumar V, Shea M, Herrera S, et al. Overcoming endocrine resistance due to reduced PTEN levels in estrogen receptor-positive breast cancer by co-targeting mammalian target of rapamycin, protein kinase B, or mitogen-activated protein kinase kinase. Breast Cancer Res. 2014 Sep 11;16(5):430.

Gao et al 2014

Gao Q, Patani N, Dunbier AK, Ghazoui Z, Zvelebil M, Martin LA, et al. Effect of aromatase inhibition on functional gene modules in estrogen receptor-positive breast cancer and their relationship with antiproliferative response. Clin Cancer Res. 2014 May 1;20(9):2485-94.

Garofalo et al 2003

Garofalo RS, Orena SJ, Rafidi K, Torchia AJ, Stock JL, Hildebrandt AL, et al. Severe diabetes, age-dependent loss of adipose tissue, and mild growth deficiency in mice lacking Akt2/PKBβ. J Clin Invest. 2003;112(2):197-208.

Gris-Oliver et al 2020

Gris-Oliver A, Palafox M, Monserrat L, Brasó-Maristany F, Òdena A, Sánchez-Guixé M, et al. Genetic Alterations in the PI3K/AKT Pathway and Baseline AKT Activity Define AKT Inhibitor Sensitivity in Breast Cancer Patient-derived Xenografts. Clin Cancer Res. 2020 Jul 15;26(14):3720-3731.

Hancox et al 2015

Hancox U, Cosulich S, Hanson L, Trigwell C, Lenaghan C, Ellston R, et al. Inhibition of PI3Kβ signaling with AZD8186 inhibits growth of PTEN-deficient breast and prostate tumors alone and in combination with docetaxel. Mol Cancer Ther. 2015 Jan;14(1):48-58.

Hoxhaj and Manning 2020

Hoxhaj G, Manning BD. The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism. Nat Rev Cancer. 2020 Feb;20(2):74-88.

ICH S7A

ICH S7A: Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals (November 2000)

ICH S7B

ICH S7B: The nonclinical Evaluation of the Potential for delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals (May 2005)

Jansen et al 2017

Jansen VM, Bhola NE, Bauer JA, Formisano L, Lee KM, Hutchinson KE, et al. Kinome-wide RNA interference screen reveals a role for PDK1 in acquired resistance to CDK4/6 inhibition in ER-positive breast cancer. Cancer Res. 2017;77(9):2488-99.

Juric et al 2015

Juric D, Castel P, Griffith M, Griffith OL, Won HH, Ellis H, et al. Convergent loss of PTEN leads to clinical resistance to a PI(3)Kalpha inhibitor. Nature. 2015;518(7538): 240-4.

Kempe et al 2010

Kempe DS, Siraskar G, Fröhlich H, Umbach AT, Stübs M, Weiss F, et al. Regulation of renal tubular glucose reabsorption by Akt2/PKBβ. Am J Physiol Renal Physiol. 2010;298(5):F1113-7.

Li et al 2022

Li Q, Jiang B, Guo J, Shao H, Del Priore IS, Chang Q, et al. INK4 Tumor Suppressor Proteins Mediate Resistance to CDK4/6 Kinase Inhibitors. Cancer Discov. 2022 Feb;12(2):356-371.

Liu et al 2022

Liu D, Weintraub MA, Garcia C, Goncalves MD, Sisk AE, Casas A, et al. Characterization, management, and risk factors of hyperglycemia during PI3K or AKT inhibitor treatment. Cancer Med. 2022; 11 (8): 1796-804.

Liu et al 2009

Liu P, Cheng H, Roberts TM, Zhao JJ. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. Nat Rev Drug Discov. 2009 Aug;8(8):627-44.

Lynch 2018

Lynch JT, Polanska UM, Hancox U, Delpuech O, Maynard J, Trigwell C, et al. Combined Inhibition of PI3Kβ and mTOR Inhibits Growth of PTEN-null Tumors. Mol Cancer Ther. 2018 Nov;17(11):2309-2319.

Manning and Toker 2017

Manning BD, Toker A. AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. Cell. 2017;169(3):381-405.

Marfella et al 2001

Marfella R, Rossi F, Giugliano D. Hyperglycemia and QT interval: time for re-evaluation. Diabetes Nutr Metab. 2001;14(2):63-5.

MHLW 2018

薬生薬審発 0723 第 6 号 平成 30 年 7 月 23 日付 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

Miller et al 2010

Miller TW, Hennessy BT, González-Angulo AM, Fox EM, Mills GB, Chen H, et al. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer. J Clin Invest. 2010 Jul;120(7):2406-13.

Millis et al 2016

Millis SZ, Ikeda S, Reddy S, Gatalica Z, Kurzrock R. Landscape of Phosphatidylinositol-3-Kinase Pathway Alterations Across 19 784 Diverse Solid Tumors. JAMA Oncol. 2016 Dec 1;2(12):1565-1573.

Mukherjee et al 2021

Mukherjee R, Vanaja KG, Boyer JA, Gadal S, Solomon H, Chandarlapaty S, et al. Regulation of PTEN translation by PI3K signaling maintains pathway homeostasis. Mol Cell. 2021 Feb 18;81(4):708-723.e5.

O'Brien et al 2020

O'Brien NA, McDermott MSJ, Conklin D, Luo T, Ayala R, Salgar S, et al. Targeting activated PI3K/mTOR signaling overcomes acquired resistance to CDK4/6-based therapies in preclinical models of hormone receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Res. 2020 Aug 14;22(1):89.

Palafox et al 2022

Palafox M, Monserrat L, Bellet M, Villacampa G, Gonzalez-Perez A, Oliveira M, et al. High p16 expression and heterozygous RB1 loss are biomarkers for CDK4/6 inhibitor resistance in ER+ breast cancer. Nat Commun. 2022 Sep 7;13(1):5258.

Razavi et al 2020

Razavi P, Dickler MN, Shah PD, Toy W, Brown DN, Won HH, et al. Alterations in PTEN and ESR1 promote clinical resistance to alpelisib plus aromatase inhibitors. Nat Cancer. 2020 Apr;1(4):382-393.

Ribas et al 2015

Ribas R, Pancholi S, Guest SK, Marangoni E, Gao Q, Thuleau A, et al. AKT Antagonist AZD5363 Influences Estrogen Receptor Function in Endocrine-Resistant Breast Cancer and Synergizes with Fulvestrant (ICI182780) *In Vivo*. Mol Cancer Ther. 2015 Sep;14(9):2035-48.

Ros 2020

Ros S, Wright AJ, D'Santos P, Hu DE, Hesketh RL, Lubling Y, et al. Metabolic Imaging Detects Resistance to PI3Kα Inhibition Mediated by Persistent FOXM1 Expression in ER+ Breast Cancer. Cancer Cell. 2020 Oct 12;38(4):516-533.e9.

Schwartz et al 2015

Schwartz S, Wongvipat J, Trigwell CB, Hancox U, Carver BS, Rodrik-Outmezguine V, et al. Feedback suppression of PI3Kα signaling in PTEN-mutated tumors is relieved by selective inhibition of PI3Kβ. Cancer Cell. 2015 Jan 12;27(1):109-22.

Tokunaga et al 2006

Tokunaga E, Kataoka A, Kimura Y, Oki E, Mashino K, Nishida K, et al. The association between Akt activation and resistance to hormone therapy in metastatic breast cancer. Eur J Cancer. 2006 Mar;42(5):629-35.

Vanhaesebroeck et al 2012

Vanhaesebroeck B, Stephens L, Hawkins P. PI3K signalling: the path to discovery and understanding. Nat Rev Mol Cell Biol. 2012 Feb 23;13(3):195-203.

van Noord et al 2010

van Noord C, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Kors JA, Witteman JCM, et al. Serum glucose and insulin are associated with QTc and RR intervals in nondiabetic elderly. Eur J Endocrinol. 2010;162(2):241-8.

Wee et al 2008

Wee S, Wiederschain D, Maira SM, Loo A, Miller C, deBeaumont R, et al. PTEN-deficient cancers depend on PIK3CB. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105(35): 3057-62.

Yamnik et al 2009

Yamnik R L, Digilova A, Davis DC, Brodt ZN, Murphy CJ, Holz MK. S6 kinase 1 regulates estrogen receptor alpha in control of breast cancer cell proliferation. J Biol Chem.2009;284(10):361-9.

Yang et al 2003

Yang ZZ, Tschopp O, Hemmings-Mieszczak M, Feng J, Brodbeck D, Perentes E, et al. Protein kinase Bα/Akt1 regulates placental development and fetal growth. J Biol Chem. 2003;278(34):32124-31.