第 2 部　CTD の概要

一般名：カピバセルチブ

版番号：[redacted]

2.5　臨床に関する概括評価
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 5
用語 8
2.5.1 製品開発の根拠 9
2.5.1.1 緒言 9
2.5.1.1.1 本剤の薬理学的分類 9
2.5.1.1.2 用法・用量 9
2.5.1.1.3 申請する効能・効果 9
2.5.1.2 疾患背景及び現在の治療 10
2.5.1.2.1 HR+/HER2−進行乳癌 10
2.5.1.2.2 現在の治療選択肢及び医療上のアンメットニーズ 10
2.5.1.2.3 HR+/HER2−進行乳癌に対するカピバセルチブ開発の根拠 11
2.5.1.3 臨床開発プログラム 12
2.5.1.3.1 本承認申請に含めた臨床開発プログラム及び臨床エビデンスの概略 12
2.5.1.3.2 本承認申請に関する規制当局からのガイダンス及び助言 22
2.5.1.3.3 小児での開発 23
2.5.1.3.4 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の遵守 23
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 24
2.5.2.1 カピバセルチブの製剤 24
2.5.2.2 バイオアベイラビリティに対する食事の影響 25
2.5.2.3 生体試料分析法 26
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 26
2.5.3.1 臨床薬理パッケージの概略 26
2.5.3.2 薬物動態 27
2.5.3.3 カピバセルチブの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 28
2.5.3.4 カピバセルチブの薬物動態に及ぼす外因性要因の影響及びカピバセルチブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響 29
2.5.3.5 薬力学 34
2.5.3.6 患者を対象とした試験における曝露－反応関係 35
2.5.3.6.1 有効性の結果に及ぼす曝露の影響 35
2.5.3.6.2 安全性の結果に及ぼす用量及び曝露の影響 35
2.5.3.6.3 QT に及ぼす曝露の影響 35
2.5.3.7 推奨用法・用量 35
2.5.4 有効性の概括評価 36
2.5.4.1 試験デザインの特徴：CAPItello-291 試験 37
2.5.4.1.1 試験対象集団 37
2.5.4.1.2 *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の検出 38

2.5.4.1.3 治験薬 38
2.5.4.1.4 制限事項 38
2.5.4.1.5 ランダム化及び盲検化 39
2.5.4.1.6 試験の手順及び評価方法 40
2.5.4.1.7 データモニタリング委員会 40
2.5.4.1.8 評価項目 40
2.5.4.1.9 統計解析方法及び症例数の設定根拠 41
2.5.4.2 有効性の評価：CAPItello-291 試験 43
2.5.4.2.1 患者の内訳 43
2.5.4.2.2 治験実施計画書からの逸脱及び試験の中断 44
2.5.4.2.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 44
2.5.4.2.4 無増悪生存期間 44
2.5.4.2.5 全生存期間 55
2.5.4.2.6 客観的奏効率 60
2.5.4.2.7 患者報告アウトカム 60
2.5.4.3 補足的な有効性の結果：FAKTION 試験 60
2.5.5 安全性の概括評価 61
2.5.5.1 安全性データの収集及び解析 61
2.5.5.2 安全性の評価：CAPItello-291 試験 63
2.5.5.2.1 曝露状況 63
2.5.5.2.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 63
2.5.5.2.3 有害事象及び副作用 64
2.5.5.2.4 特別な患者集団及び状況下における安全性 70
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 71
2.5.6.1 カピバセルチブによる治療 71
2.5.6.1.1 疾患又は状態 71
2.5.6.1.2 現在の治療選択肢 71
2.5.6.2 ベネフィット 72
2.5.6.3 リスク 73
2.5.6.4 ベネフィット・リスクの評価 74
2.5.7 参考文献 75
2.5.8 付録 81

表目次

表 1 本承認申請を裏付けるエビデンスが得られたカピバセルチブの臨床試験 14
表 2 臨床開発プログラムに使用したカピバセルチブ製剤 24
表 3 空腹時投与及び食後投与によるカピバセルチブの曝露量 25
表 4 FTIH 試験（D3610C00001）のパート A 及び B、ADME 試験（D3614C00007）並びに母集団薬物動態解析：カピバセルチブの薬物動態 27

表 5 申請する推奨事項と CAPItello-291 試験：カピバセルチブ療法の併用投与に関する制限事項 39
表 6 CAPItello-291 試験で予定しているデータカットオフ 41
表 7 FAKTION 試験：無増悪生存期間及び全生存期間 60
表 8 本承認申請を裏付ける安全性解析対象集団 62
表 9 カピバセルチブ／プラセボへの曝露：CAPItello-291 試験、D3610C00001 試験併合集団及びカピバセルチブ＋フルベストラント投与併合集団（安全性解析対象集団） 63
表 10 カピバセルチブ＋フルベストラント群での有害事象の要約：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団） 64
表 11 副作用：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団） 66
表 12 申請対象患者集団でのカピバセルチブとフルベストラントの併用投与の Effects Table 82

図目次

図 1 PBPK モデル解析：カピバセルチブの曝露量に及ぼす他の医薬品の影響 32
図 2 PBPK モデル解析：他の医薬品の曝露量に及ぼすカピバセルチブの影響 34
図 3 RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（全体集団） 46
図 4 RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（変異ありの集団） 47
図 5 RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（変異なしの集団） 48
図 6 RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（変異なしの集団［確定］） 49
図 7 RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（変異不明の集団） 51
図 8 RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間のフォレストプロット、部分集団別（全体集団） 52
図 9 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（全体集団、DCO1） 56
図 10 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（変異ありの集団、DCO1） 57
図 11 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（変異なしの集団、DCO1） 58
図 12 CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用（グループ化事象）の定義 69

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。

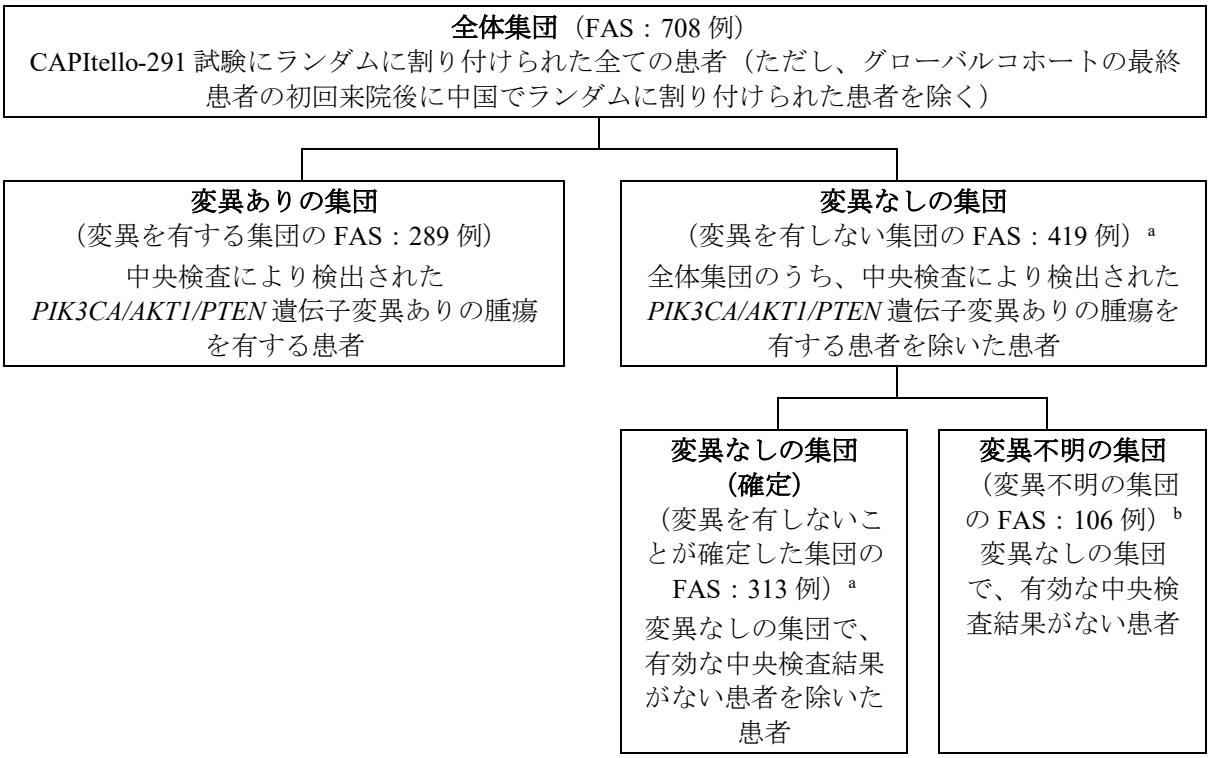
略語及び専門用語	用語の説明
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion：吸収、分布、代謝及び排泄
ADR	Adverse drug reaction：副作用
AI	Aromatase inhibitor：アロマターゼ阻害薬
AKT *AKT*	AKT serine/threonine specific protein kinase (protein) AKT serine/threonine specific protein kinase (gene)
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}12h)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to 12 hours：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{12h,ss}$	Area under the curve for 12 hours at steady state：定常状態における投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	Area under the plasma concentration-time curve at steady state：定常状態における血漿中濃度－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
BICR	Blinded Independent Central Review：盲検下独立中央評価
CDK	Cyclin-dependent kinase：サイクリン依存性キナーゼ
CDx	Companion diagnostic：コンパニオン診断薬
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use：欧州医薬品委員会
CI	Confidence interval：信頼区間
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences：国際医学団体協議会
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	Maximum plasma concentration at steady state：定常状態における最高血漿中濃度
CMC	Chemistry, Manufacturing and Controls：化学、製造及び管理
COVID-19	Coronavirus infectious disease - 2019：新型コロナウイルス感染症
CSR	Clinical study report：治験総括報告書
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events：有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
DCO	Data cut off：データカットオフ
DDI	Drug-drug interaction：薬物相互作用
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸癌臨床試験グループ
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ER+	Estrogen receptor-positive：エストロゲン受容体陽性

略語及び専門用語	用語の説明
ESR	Externally sponsored research, ie, research that is initiated an managed by an external researcher who assumes the legal and regulatory responsibility for the conduct and management of the research as defined by applicable regulations and laws of the country involved：アストラゼネカ社以外で実施された研究、すなわち、当該国の該当する法令及び規制により定められた、研究の実施及び管理に関して法的及び規制上の責任を負う社外研究者により開始され、管理される研究
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FTIH	First time in human：ヒトへの最初の（投与、試験）
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
GMR	Geometric mean ratio：幾何平均比
HbA1c	Glycated hemoglobin A1c：ヘモグロビン A1c
HER2–	Human epidermal growth factor receptor 2-negative：ヒト上皮細胞成長因子受容体 2 陰性
HR+	Hormone receptor-positive：ホルモン受容体陽性
HRQoL	Health related quality of life：健康関連の quality of life
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
IDMC	Independent Data Monitoring Committee：独立データモニタリング委員会
IHC	Immunohistochemistry：免疫組織化学
ISH	*In situ* hybridisation：*in situ* ハイブリダイゼーション
ITT	Intention-to-treat
LH-RH	Luteinizing hormone-releasing hormone：黄体形成ホルモン放出ホルモン
MAA	Marketing Authorization Application：医薬品製造販売承認申請
MATE1	Multi drug and toxin extrusion 1：多剤排出トランスポーター1
MATE2-K	Multi drug and toxin extrusion 2-K：多剤排出トランスポーター2-K
Max	Maximum：最大値
Min	Minimum：最小値
mTOR	Mammalian target of rapamycin：哺乳類ラパマイシン標的タンパク質
NA	Not applicable：該当なし
NC	Not calculable：算出せず
NDA	New drug application：新薬承認申請
OAT3	Organic anion transporter 3：有機アニオントランスポーター3
OATP	Organic anion transporting polypeptide ：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT2	Organic cation transporter 2：有機カチオントランスポーター2
ORR	Objective response rate：客観的奏効率
OS	Overall survival：全生存期間
p4EBP1	Phospho-eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic：生理学的薬物速度論
PD	Pharmacodynamic(s)：薬力学
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間

略語及び専門用語	用語の説明
pGSK3β	Phospho-glycogen synthase kinsase-3-beta
PI3K *PI3K*	Phosphatidylinositol 3-kinase (protein) Phosphatidylinositol 3-kinase (gene)
PIK3CA *PIK3CA*	Phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, α polypeptide (protein) Phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, α polypeptide (gene)
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PPI	Proton pump inhibitor：プロトンポンプ阻害剤（薬）
pPRAS40	Phospho-proline-rich AKT substrate of 40 kilo Daltons
PR	Progesterone receptor：プロゲステロン受容体
pS6	Phosphorylated S6 (biomarker)
PTEN *PTEN*	Phosphatase and tensin homolog (protein) Phosphatase and tensin homolog (gene)
QLQ-BR23	23-item quality of life questionnaire for patients with breast cancer
QLQ-C30	30-item core quality of life questionnaire
QoL	quality of life：生活の質
QT	ECG interval measured from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave：心電図における QRS 群の開始から T 波の終了までの時間
QTc	Corrected QT interval：補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia formula：Fridericia 式により心拍数で補正した QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SAP	Statistical analysis plan：統計解析計画書
SAS	Safety analysis set：安全性解析対象集団
UGT	Uridine di-phospho-glucuronosyl transferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V_{ss}	Volume of distribution at steady state：定常状態における分布容積
WHO	World Health Organization：世界保健機関
全体集団	Overall Population：CAPItteo-291 試験の全ての患者
変異ありの集団	Altered Population：全体集団のうち *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異がある部分集団
変異なしの集団	Non-altered Population：全体集団のうち *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異がない部分集団
変異なしの集団（確定）	Known Non-altered Population：全体集団のうち *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異のないことが確定した部分集団
変異不明の集団	No Result Population：全体集団のうち *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の状態が不明の部分集団

用語

CAPItello-291 試験（D3615C00001）の有効性評価に関して、本文書に記載した集団は以下のとおりとする。太字の用語は本文中の名称であり、括弧内の用語は解析対象集団の正式名称である。



a 探索的解析対象集団
b 探索的事後解析対象集団

AKT：serine/threonine specific protein kinase (gene)、FAS：最大の解析対象集団、*PIK3CA*：phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, α polypeptide (gene)、*PTEN*：phosphatase and tensin homologue (gene)

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

本申請は、実施中の第 III 相 CAPItello-291 試験（D3615C00001）（評価資料）における PFS の主要解析（DCO1）データ、及びカピバセルチブ（AZD5363）臨床開発プログラムにおけるその他の試験の補足的データに基づいている。

CAPItello-291 試験は、CDK4/6 阻害薬の併用又は非併用下での第三世代アロマターゼ阻害薬（AI）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–乳癌患者を対象に、カピバセルチブとフルベストラントを併用投与する二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、第 III 相試験である。有効性は、非選択的集団（全体集団）及び組織中に *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異が 1 つ以上検出された腫瘍を有すると分子レベルで定義された部分集団（変異ありの集団）に対して解析した（共主要評価項目は PFS）。適格変異は、事前に規定した分子変異の一覧に基づき特定した（CAPItello-291 試験 CSR Appendix16.1.13 参照）。CAPItello-291 試験が世界的な現行治療の実状を明確に反映したものとなるように、CDK4/6 阻害薬による前治療を受けた患者を 51%以上組み入れることとした。患者が CAPItello-291 試験への参加を検討する前に、CDK4/6 阻害薬療法については治療選択肢として検討した上で、除外することとした。

2.5.1.1.1 本剤の薬理学的分類

カピバセルチブは、3 種類の AKT アイソフォーム（AKT1/2/3）の全てを強力かつ選択的に阻害し、細胞株においてはより高濃度で p70 及びプロテインキナーゼ A の活性を阻害する経口阻害薬である（薬理試験の概要文 2.6.2.2.1 項参照）。

2.5.1.1.2 用法・用量

フルベストラントを併用したカピバセルチブの推奨用法・用量は、食事の有無を問わず 400 mg（200 mg 錠を 2 錠）を 1 日 2 回（BD）4 日間経口投与 3 日間休薬とした。カピバセルチブの投与は、病勢進行又は許容できない毒性の発現まで継続する。

カピバセルチブと併用時のフルベストラントの推奨用法・用量は、500 mg を Day 1、15 及び 29 に投与し、それ以降は月 1 回投与とした。詳細は、フルベストラントの既承認添付文書に記載されている（Faslodex SmPC）。

閉経前又は閉経周辺期の女性では、内分泌療法は LH-RH アゴニストと併用すること。

2.5.1.1.3 申請する効能・効果

海外での効能・効果（案）を以下に示し、裏付けるエビデンスを本概括評価に示す。本邦における効能・効果（案）及び用法・用量（案）については、本概括評価の補遺 2.5.1.1 項を参照のこと。

フルベストラントを併用したカピバセルチブは、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（手術不能）又は転移性の HR+/HER2–（IHC 0 又は 1+、若しくは IHC 2+/ISH 法で陰性と定義）乳癌の成人患者の治療を適応とする。

2.5.1.2 疾患背景及び現在の治療

2.5.1.2.1 HR+/HER2−進行乳癌

全世界で、乳癌は女性の癌による死亡原因の第 1 位であり、2020 年には約 685,000 人の死亡が報告された（GLOBOCAN 2020）。男性の乳癌はまれである（Siegel et al 2022）。HR+/HER2–乳癌は最も多い乳癌のサブタイプであり、乳癌全体の約 70%を占める（Howlader et al 2014）。進行乳癌は局所進行（手術不能）乳癌と転移性乳癌から構成され、依然として事実上治癒困難な疾患である（Gennari et al 2021）。

2.5.1.2.2 現在の治療選択肢及び医療上のアンメットニーズ

多くの場合、HR+/HER2–進行乳癌の推奨治療は逐次的な内分泌療法による治療である。ただし、visceral crisis の患者又は内分泌療法抵抗性の懸念（又はそのエビデンス）がある患者は例外であり、このような患者には通常化学療法が適用される。

現在、大半の患者で内分泌療法と CDK4/6 阻害薬の併用が転移性乳癌に対する標準治療の一次治療と考えられており、複数の試験で PFS 及び OS の延長が認められている（Gennari et al 2021、Hortobagyi et al 2021、Im et al 2019、Slamon et al 2020、Sledge et al 2020）。基礎療法となる内分泌療法は以下のとおりである。

- AI による治療中又は術後補助 AI 療法の終了から 12 か月以内に再発しなかった患者に対しては、一般的に CDK4/6 阻害薬が AI と併用される。
- 術後補助 AI 療法の治療中又は術後補助 AI 療法の終了から 12 か月以内に再発した患者に対しては、CDK4/6 阻害薬の併用薬としてフルベストラントが推奨される（Gennari et al 2021）。

現在、一次治療として単独の内分泌療法はまれであるが、依然として臨床状況によっては適切と考えられている（Gennari et al 2021）。女性では、転移性乳癌を有する患者は閉経後及び閉経前共に CDK4/6 阻害薬の併用又は非併用下での内分泌療法が推奨されており、閉経前の場合は卵巣機能の抑制又は消失と併せて実施される。男性の進行乳癌に対する治療は女性と同様であるが、いくつかの特徴がある。まず、HR+転移性乳癌に対してタモキシフェンによる治療が推奨される。また、視床下部－下垂体間のネガティブフィードバックがあるため、AI は LH-RH アゴニスト又は外科的精巣摘除と併用する必要がある。

内分泌療法による治療の最適な順序は明らかではなく、過去に使用された薬剤、過去の治療の奏効期間、腫瘍量、患者の希望及び利用可能な治療薬によって異なる（Gennari et al 2021）。腫瘍は最終的に内分泌療法抵抗性となって病勢進行し、別の治療薬が必要となる。それ以降の治療は、現行の国際ガイドライン（NCCN 2023）によれば、フルベストラントを含む内分泌療法薬の単独投与が選択肢となっているが、近年、CDK4/6 阻害薬による前治療を行った集団で PFS が短いことが示されている（Bidard et al 2022、Kalinsky et al 2022、Lindeman et al 2021、Tolaney et al 2022）。

このほか、HR+/HER2–進行乳癌に対して承認され、現在二次治療として用いられている内分泌療法薬を併用した標的療法を以下に示す。

- PI3K 阻害薬の alpelisib とフルベストラントの併用投与：単独での内分泌療法による治療中／治療後に病勢進行が認められた、HR+/HER2–、*PIK3CA* 遺伝子変異を有する進行又は転移性の乳癌の男性及び閉経後の女性に対して承認されている。CDK4/6 阻害薬による前治療を受

けた患者を対象とした alpelisib+フルベストラント併用投与のランダム化試験データは、現在極めて限られている。

- mTOR 阻害薬のエベロリムスとエキセメスタンの併用投与：非ステロイド性 AI による治療後に再発又は病勢進行が認められたが、症候性内臓疾患がない閉経後女性の HR+/HER2–進行乳癌に対してのみ承認されている。エベロリムス+エキセメスタン併用投与における CDK4/6 阻害薬による前治療を受けた患者を対象とした正式な試験は実施されていない。

進行乳癌は治癒困難な疾患である。CDK4/6 阻害薬の併用を問わない内分泌療法による治療後に再発又は病勢進行が認められた患者に対して、内分泌療法の有用性を拡大することで、化学療法による治療の必要性を遅らせることが可能な新たな治療法が求められている。

2.5.1.2.3 HR+/HER2−進行乳癌に対するカピバセルチブ開発の根拠

AKT（AKT1、AKT2 及び AKT3）は、PI3K/AKT/PTEN 経路の重要な下流エフェクターであり、細胞の増殖・生存、代謝及び遺伝子発現を促進する（Brown and Banerji 2017、Engelman 2009、Lindsley 2010、Liu et al 2009、Vanhaesebroeck et al 2012）。これらは広範な固形悪性腫瘍及び血液悪性腫瘍で活性化されている。乳癌における AKT 経路の活性化は、主に PI3K の触媒サブユニット遺伝子（*PIK3CA*）の活性化変異又は *PTEN* 遺伝子の有害な変異を含む AKT の上流シグナルにより生じるほか、遺伝子変異を介さない機構による PTEN タンパクの発現低下や受容体型チロシンキナーゼの過剰な活性化によっても生じる（Shi et al 2022、Yi and Lauring 2016）。

エストロゲン受容体のシグナル伝達は ER+乳癌の病勢進行に重要である。フルベストラントは ER に結合してその作用を阻害し、ER の分解を促進させることにより、エストロゲンシグナル伝達を阻害することから（Nathan and Schmid 2017）、フルベストラントは HR+進行乳癌への適応が承認されている。ER 経路と PI3K-AKT 経路は相互に活性化することが示されており、各経路に対する薬剤の単独投与による治療効果に影響を及ぼす可能性がある。ER 阻害薬への曝露により遺伝子変異とは無関係に AKT シグナル伝達が亢進する可能性があり、PI3K-AKT シグナル伝達を阻害する治療ベネフィットは ER シグナル伝達の亢進により制限される可能性がある（Bosch et al 2015、Miller et al 2010、Ribas et al 2015）。非臨床試験の所見では、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相乗効果が示された（Ribas et al 2015）。この相乗効果から、PI3K/AKT/PTEN 経路の分子の変異によらず、両剤の併用投与により抗腫瘍効果が得られる可能性が示唆された。ER+乳癌における AKT 経路の活性は、ER シグナル伝達の亢進と共に細胞増殖／生存を補助することに加えて、CDK4/6 阻害薬による治療に対する耐性や適応にも関与している（Alves et al 2021、Costa et al 2020、Li et al 2022、O'Brien et al 2020、Wander et al 2020）。ここでも、この AKT 経路の活性化が遺伝子変異介在性及び非介在性の機構によって増強される可能性がある（Abu-Khalaf et al 2023）。このシグナル伝達活性化を標的とすることにより効果が得られることが複数の *in vitro* 及び *in vivo* 乳癌モデルで示されている（Frogne et al 2005、Ghayad et al 2010、van der Hage et al 2004）。

以上の試験結果を総合すると、ER+乳癌では AKT が他の重要な経路と共に細胞増殖を補完的に促進する重要な役割を担い、内分泌療法及び CDK4/6 阻害薬等の前治療により活性化される可能性があることが示された。また、ER+乳癌に対する適切な併用療法を考える上で、AKT シグナル伝達が広範に影響する可能性がある理由が明らかとなった。

カピバセルチブは、*PIK3CA*、*AKT1* 又は *PTEN* 遺伝子変異の有無を問わず、多様な腫瘍細胞株群の細胞増殖を抑制したが、その増殖抑制作用は遺伝子変異細胞株においてより顕著であった（Davies et al 2012）（薬理試験の概要文 2.6.2.2.1.3 項参照）。更に、*PIK3CA*、*PTEN* 及び *AKT1* 遺伝子に変異がある又はない ER+乳癌モデルにおいて、カピバセルチブとフルベストラントの併

用投与は有効であった。この併用投与は、CDK4/6 阻害薬による治療後の患者から作製された患者由来異種移植モデル等のパルボシクリブ耐性モデルにおいても、各薬剤の単独投与と比較して最も有効な治療法であった（薬理試験の概要文 2.6.2.2.2 項参照）。

AI による治療中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 ER+/HER2–乳癌患者を対象として、カピバセルチブ+フルベストラント併用投与を検討する FAKTION 試験のランダム化第 II 相パートの主要解析では、フルベストラントにカピバセルチブを追加することにより、PFS が統計学的に有意に延長することが示された（Jones et al 2020）。

2.5.1.3 臨床開発プログラム

2.5.1.3.1 本承認申請に含めた臨床開発プログラム及び臨床エビデンスの概略

カピバセルチブは乳癌及び前立腺癌に対する併用療法として第 III 相開発段階にあり、その他の広範な腫瘍への適応について探索的に検討している。

ヒトへの最初の試験（FTIH）である第 I 相 D3610C00001 試験の用量漸増パート（パート A）において、カピバセルチブ単独投与の推奨用法・用量（480 mg BD、4 日間投与 3 日間休薬［以下、4 on/3 off］）が確立された。D3610C00001 試験パート B～D において、カピバセルチブ単独投与の薬物動態及び安全性プロファイルをより詳細に解析し、抗腫瘍効果の予備的なエビデンスが示された。*AKT1* 遺伝子変異又は *PIK3CA* 遺伝子変異のいずれかを伴う進行固形腫瘍を有する少数の患者において、RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく部分奏効が報告された。アストラゼネカ社外で実施された STAKT（Short Term Effects of an AKT Inhibitor [AZD5363] on Biomarkers of the AKT Pathway and Anti-tumour Activity in a Breast Cancer Paired Biopsy）試験（NCT02077569）では、240～480 mg BD の用量範囲のカピバセルチブの単独投与により、用量依存的な薬力学的作用が示された（Robertson et al 2020）。

カピバセルチブの単独投与の薬物動態及び安全性について、更に日本人の安全性／薬物動態試験（D3610C00004）では日本人患者で用量漸増を検討し、製剤／食事の影響試験（D3610C00007）ではカピバセルチブの錠剤とカプセル剤を比較して曝露量、安全性及び忍容性に対する食事の影響を探索した。カピバセルチブの薬物動態に対する食事及び胃酸分泌抑制薬の影響は食事／PPI の影響試験（D3614C00005）で検討した。カピバセルチブの単独投与時及びイトラコナゾールとの併用投与時のカピバセルチブの薬物動態、並びに経口ミダゾラム（CYP450 3A プローブ基質）の薬物動態に対するカピバセルチブ反復投与の影響は、それぞれイトラコナゾールとの DDI 試験（D3614C00004）及びミダゾラムとの DDI 試験（D3614C00003）で検討した。

カピバセルチブとフルベストラントの併用投与は、当初アストラゼネカ社外で実施された FAKTION 試験（ESR）の第 Ib 相パート及びアストラゼネカ社で実施された D3610C00001 試験で ER+/HER2–乳癌患者を対象として探索された。FAKTION 試験の第 Ib 相パートでは、フルベストラントを併用したカピバセルチブの推奨用量（400 mg BD、4 日間投与 3 日間休薬）が確立された。400 mg で用量制限毒性は認められなかったが、480 mg は長期投与に対する忍容性はないと想定されたため、探索されなかった（Jones et al 2016）。FAKTION 試験で確立された併用投与の用法・用量は、D3610C00001 試験パート E（*AKT1* 遺伝子変異ありの腫瘍）及びパート F（*PTEN* 遺伝子変異ありの腫瘍）で転移性の ER+乳癌患者に対しても検討し、多数の部分奏効例及び 1 件の完全奏効例が報告された。

FAKTION 試験の proof-of-concept ランダム化第 II 相パートにおいて、全体集団（PI3K/PTEN 経路変異あり／なしを問わず）で主要目的が達成され、PFS の中央値はプラセボ+フルベストラント群の 4.8 か月に対し、カピバセルチブ+フルベストラント群では 10.3 か月であった（ハザード比：0.58、95% CI：0.39～0.84、p = 0.004）（Jones et al 2020）。その後の CAPItello-291 試験とは異なり、FAKTION 試験では CDK4/6 阻害薬による前治療を受けた患者は組み入れられなかった。

実施中の第 III 相 CAPItello-291 試験は、AI 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–乳癌患者を対象として、フルベストラントを併用したカピバセルチブの有効性に関する検証的なエビデンスを得ることを目的としてデザインされた。試験デザインは、全体集団及び変異ありの集団において治療効果を評価する規定を設けた（共主要評価項目）。CAPItello-291 試験では、共主要目的がともに達成された。全体集団と変異ありの集団ともに、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は、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（2.5.4.2.4 項参照）。

更に、乳癌患者を対象とした 2 つの第 III 相試験を実施中である：CAPItello-290 試験（D3614C00001）では、局所進行（手術不能）又は転移性のトリプルネガティブ乳癌を対象に、一次治療のパクリタキセルを併用したカピバセルチブの投与を検討中であり、CAPItello-292 試験（D361DC00001、第 Ib/III 相［第 Ib 相パート実施中］）では、局所進行（手術不能）又は転移性の HR+/HER2–乳癌を対象に、CDK4/6 阻害薬及びフルベストラントを併用したカピバセルチブの投与を検討中である。

本申請における効能・効果を裏付けるエビデンスが得られた試験を表 1 に要約する。

表 1　　本承認申請を裏付けるエビデンスが得られたカピバセルチブの臨床試験

試験番号	試験対象集団	試験デザイン／投与例数	治験薬	試験実施の状況
有効性、安全性及び薬物動態の評価試験				
CAPItello-291 試験 (D3615C00001)	CDK4/6 阻害薬の併用又は非併用下での第三世代 AI 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–乳癌患者	カピバセルチブ+フルベストラント併用投与の有効性及び安全性をプラセボ+フルベストラント併用投与と比較して評価する二重盲検ランダム化第 III 相試験 ・カピバセルチブ+フルベストラント：355 例 ・プラセボ+フルベストラント：350 例	カピバセルチブ（400 mg 又はプラセボを BD 経口投与、28 日間を 1 サイクルとした各週の間欠投与スケジュール［4 on/3 off］） フルベストラント（500 mg を 28 日毎に 1 回筋肉内投与、及び Cycle 1 Day 15 に導入投与）	実施中（主要結果報告済み）
補足的な有効性及び安全性データが得られた試験				
FAKTION 試験 (NCT01992952) (ESR)	第三世代 AI による治療後の ER+/HER2–進行乳癌を有する閉経後の女性	第 Ib 相安全性観察期（8 例） カピバセルチブ+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ランダム化二重盲検プラセボ対照第 II 相試験 ・カピバセルチブ+フルベストラント：69 例 ・プラセボ+フルベストラント：71 例	カピバセルチブを Cycle 1 Day 15 に投与開始（400 mg 又はプラセボを BD 経口投与、28 日間を 1 サイクルとした各週の間欠投与スケジュール［4 on/3 off］）。第 Ib 相パートにおいて、最初のコホートで忍容性が認められた場合、用量は 480 mg BD まで漸増可能としたが、当該用量は投与しなかった。 フルベストラント（500 mg を 28 日毎に 1 回筋肉内投与、及び Cycle 1 Day 15 に導入投与）	第 Ib 相終了 第 II 相実施中（主要結果報告済み）

表 1　　本承認申請を裏付けるエビデンスが得られたカピバセルチブの臨床試験

試験番号	試験対象集団	試験デザイン／投与例数	治験薬	試験実施の状況
補足的な安全性及び薬物動態データが得られた試験				
D3610C00001 試験 パート E 及び F	フルベストラントに抵抗性を示す又はフルベストラントによる前治療歴のない進行又は転移性の ER+乳癌を有する患者	カピバセルチブ+フルベストラント併用投与の安全性、忍容性、薬物動態及び予備的な抗腫瘍効果を評価する非盲検第 I 相試験（FTIH 試験） パート E： *AKT1* 遺伝子変異ありの腫瘍を有する患者（44 例） パート F： *PTEN* 遺伝子変異ありの腫瘍を有する患者（31 例）	カピバセルチブ（錠剤を BD 経口投与） 間欠投与 400 mg BD 4 on/3 off フルベストラント（500 mg を Day 1、Day 15、Day 29、その後毎月 1 回筋肉内併用投与）	完了
D3610C00001 試験 パート A～D	パート A 及び B： 進行固形悪性腫瘍を有する患者 パート C： 乳癌、婦人科癌又はその他の癌患者 パート D： 乳癌、婦人科癌又はその他の癌患者	カピバセルチブの用量を漸増したときの安全性、忍容性、薬物動態及び予備的な抗腫瘍効果を評価する非盲検第 I 相試験（FTIH 試験） パート A：用量漸増期（90 例） パート B：規模拡大期（90 例） パート C：*PIK3CA* 遺伝子変異を有する患者（59 例） パート D：PI3K/AKT 経路異常を有する患者（59 例）	パート A 及び B： スケジュール 1： 連日投与 80 mg BD～600 mg BD スケジュール 2： 間欠投与 480 mg BD 4 on/3 off 640 mg BD 4 on/3 off 又は 640 mg BD 2 on/5 off 800 mg BD 2 on/5 off パート C 及び D： 間欠投与 480 mg BD 4 on/3 off	完了

表 1　　本承認申請を裏付けるエビデンスが得られたカピバセルチブの臨床試験

試験番号	試験対象集団	試験デザイン／投与例数	治験薬	試験実施の状況
日本人の安全性／薬物動態試験 (D3610C00004)	進行固形悪性腫瘍を有する日本人患者	カピバセルチブの用量を漸増したときの安全性、忍容性、薬物動態及び予備的な抗腫瘍効果を評価する非盲検多施設共同第 I 相試験 パート A：用量漸増期（41 例） パート B：規模拡大期（実施せず）	カピバセルチブ（カプセル剤を BD 経口投与） パート A： スケジュール 1： 連日投与 80 mg BD～400 mg BD スケジュール 2： 間欠投与 360 mg BD 4 on/3 off 480 mg BD 4 on/3 off 又は 640 mg BD 2 on/5 off	完了
製剤／食事の影響試験 (D3610C00007)	進行固形悪性腫瘍を有する患者	カピバセルチブの錠剤及びカプセル剤を比較し、曝露量、安全性及び忍容性への食事の影響を探索的評価する非盲検多施設共同第 I 相試験 パート A： 錠剤とカプセル剤の同等性（18 例） パート B： カピバセルチブ錠剤の薬物動態、安全性及び忍容性への食事の影響（12 例）	パート A： カプセル剤及び錠剤を BD 経口投与 間欠投与 480 mg BD 4 on/3 off パート B： 錠剤を BD 経口投与 間欠投与 480 mg BD 4 on/3 off	完了

表 1　　本承認申請を裏付けるエビデンスが得られたカピバセルチブの臨床試験

試験番号	試験対象集団	試験デザイン／投与例数	治験薬	試験実施の状況
補足的な薬物動態データが得られた試験				
BEECH 試験 (D3610C00002)	パート A： 進行又は転移性の乳癌患者 パート B： 進行又は転移性の ER+/HER–乳癌患者（*PIK3CA* 遺伝子変異の有無により層別化）	第 I/II 相試験 パート A： 安全性観察期 ・カピバセルチブ+パクリタキセル：38 例 パート B： ランダム化規模拡大期（反復サイクル期間中にカピバセルチブ+パクリタキセル併用投与又はプラセボ+パクリタキセル併用投与） ・カピバセルチブ+パクリタキセル：54 例 ・プラセボ+パクリタキセル：56 例	パート A： カピバセルチブ カプセル剤を BD 経口投与 間欠投与 スケジュール 1： 560 mg BD 2 on/5 off 640 mg BD 2 on/5 off スケジュール 2： 360 mg BD 4 on/3 off 400 mg BD 4 on/3 off 480 mg BD 4 on/3 off パクリタキセル 90 mg/m^2 を週 1 回単回点滴静注 3 週間連続投与 1 週間休薬 パート B： カピバセルチブ又はプラセボのカプセル剤又は錠剤を BD 経口投与（パート A での推奨用法・用量［400 mg BD 4 on/3 off］） パクリタキセル 90 mg/m^2 を週 1 回単回点滴静注 3 週間連続投与 1 週間休薬	完了

表 1　　本承認申請を裏付けるエビデンスが得られたカピバセルチブの臨床試験

試験番号	試験対象集団	試験デザイン／投与例数	治験薬	試験実施の状況
ミダゾラムとの DDI 試験 (D3614C00003)	進行固形腫瘍を有する患者	ミダゾラムの単独投与時及びカピバセルチブ反復投与と併用時のミダゾラムの薬物動態を評価する非盲検固定順序多施設共同第 I 相試験（21 例）	パート A： ミダゾラム 単回経口投与（1 mg） Day 1、Day 8 及び Day 12 投与 カピバセルチブ 間欠投与（400 mg BD 4 on/3 off） Day 2～Day 5 投与、Day 6～Day 8 休薬 Day 9～Day 12 投与、Day 13～Day 15 休薬 パート B： カピバセルチブ 間欠投与（400 mg BD 4 on/3 off） 単独投与又は標準治療薬と併用投与	パート A 完了 パート B 完了
イトラコナゾールとの DDI 試験 (D3614C00004)	健康被験者	健康被験者を対象に、カピバセルチブの単独投与及びイトラコナゾールとの併用投与の薬物動態を評価する非盲検固定順序第 I 相試験（11 例）	カピバセルチブ 単回経口投与（80 mg） Day 1 及び Day 6 に投与 イトラコナゾール 200 mg BD を Day 3 に投与後、朝に 1 日 1 回、4 日間投与	完了

表 1　　本承認申請を裏付けるエビデンスが得られたカピバセルチブの臨床試験

試験番号	試験対象集団	試験デザイン／投与例数	治験薬	試験実施の状況
食事／PPI の影響試験 (D3614C00005)	健康被験者	健康被験者を対象に、カピバセルチブの薬物動態に対する食事及び制酸剤の影響を評価する非盲検ランダム化クロスオーバー第 I 相試験 2 パート試験（アダプティブデザイン）、各パート 3 期クロスオーバー パート 1：24 例 パート 2：24 例	カピバセルチブ錠剤 400 mg の単回投与を 1 パートあたり 3 回実施 パート 1： ・空腹時にカピバセルチブ投与 ・高脂肪・高カロリー食摂取後にカピバセルチブ投与 ・空腹時にカピバセルチブ投与+ラベプラゾール投与 パート 2（パート 1 の知見に基づく）： ・空腹時にカピバセルチブ投与 ・低脂肪・低カロリー食摂取後にカピバセルチブ投与 ・投与 2 時間前から投与 1 時間後までの絶食（短時間絶食）時にカピバセルチブ投与 以下は検討せず ・カピバセルチブ投与+ファモチジン投与 ・食後にカピバセルチブ投与+ラベプラゾール投与	完了

表 1　　本承認申請を裏付けるエビデンスが得られたカピバセルチブの臨床試験

試験番号	試験対象集団	試験デザイン／投与例数	治験薬	試験実施の状況
ADME 試験 (D3614C00007)	男性健康被験者	[^{14}C]-カピバセルチブの絶対バイオアベイラビリティ、吸収、分布、代謝及び排泄を検討する非盲検第 I 相試験（6 例）	パート 1： カピバセルチブ 200 mg 錠を 2 錠（400 mg）単回経口投与＋[^{14}C]-カピバセルチブ 100 µg 含有（37.0 kBq/5 mL 以下）マイクロトレーサーを静注 パート 2： [^{14}C]-カピバセルチブ 400 mg 含有液（4.8 MBq 以下）を単回経口投与	実施中の代謝物の同定パートを除き、完了
RE-AKT 試験 (NCT02525068) (ESR)	転移性去勢抵抗性前立腺癌患者	第 I 相安全性観察期、その後のカピバセルチブ+エンザルタミド併用投与とプラセボ+エンザルタミド併用投与を比較するランダム化第 II 相試験、及びカピバセルチブ+エンザルタミドを併用投与する第 II 相規模拡大コホートで構成される。[a] 第 I 相安全性観察期：15 例	カピバセルチブ 間欠投与 第 I 相安全性観察期： 320 mg BD 4 on/3 off 400 mg BD 4 on/3 off 480 mg BD 4 on/3 off 第 II 相パート： 400 mg BD 4 on/3 off（第 II 相試験での推奨用量） エンザルタミド 160 mg を 1 日 1 回経口投与	第 I 相 完了 第 II 相 実施中

表 1　　本承認申請を裏付けるエビデンスが得られたカピバセルチブの臨床試験

試験番号	試験対象集団	試験デザイン／投与例数	治験薬	試験実施の状況
薬力学[b]及び薬物動態－薬力学関係に関する補足的なデータが得られた試験				
STAKT 試験 (NCT02077569) (ESR)	ER+乳癌患者	乳癌ペア生検試験により、AKT 経路及び抗腫瘍効果のバイオマーカーに対するカピバセルチブの短期的な影響を検討するランダム化試験 ステージ 1：36 例 ステージ 2：12 例	ステージ 1： 患者はカピバセルチブ（480 mg BD）群又はプラセボ群に 1：1 の比でランダムに割り付けられた。 ステージ 2： 患者はカピバセルチブの 2 つの用量レベル（360 mg BD 及び 240 mg BD）に 1：1 の比でランダムに割り付けられた。	完了

[a]　本申請では、第 I 相安全観察期及び第 II 相規模拡大コホートで得られたデータのみを裏付けデータとして用いた。
[b]　D3610C00001 試験パート A～C 及び日本人の安全性／薬物動態試験（D3610C00004）に追加した。

ADME：吸収、分布、代謝及び排泄、AI：アロマターゼ阻害薬、*AKT*：AKT serine/threonine specific protein kinase (gene)、AKT：AKT serine/threonine specific protein kinase (protein)、BD：1 日 2 回、CDK：サイクリン依存性キナーゼ、DDI：薬物相互作用、ER+：エストロゲン受容体陽性、FTIH：ヒトへの最初の（投与、試験）、HER2–：ヒト上皮細胞成長因子受容体 2 陰性、HR+：ホルモン受容体陽性、N：投与を受けた例数、PI3K：phosphatidylinositol 3-kinase (protein)、*PIK3CA*：phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, α polypeptide (gene)、PPI：プロトンポンプ阻害薬、*PTEN*：phosphatase and tensin homologue (gene)

2.5.1.3.2 本承認申請に関する規制当局からのガイダンス及び助言

CAPItello-291 試験のデザイン及び解析は、該当する規制当局のガイドラインに準拠している。

欧州連合 CHMP/EMA の科学的助言

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、申請者は CAPItello-291 試験のデザイン及び毒性プログラムの妥当性に関する欧州連合 CHMP/EMA から書面による科学的助言を得た（EMEA/H/SA/3985/2/20[redacted]/III）。CHMP は概ね試験デザインに同意した。CHMP は、[redacted]を推奨し、[redacted]ことを推奨した。[redacted]が解釈可能となるように[redacted]ことが望ましいとされた。CHMP は、[redacted]、[redacted]について[redacted]、[redacted]であると考えた。

この科学的助言を受けて、申請者は[redacted]を、[redacted]（[redacted]）の[redacted]に含めた。[redacted]が、その理由は、[redacted]こと、[redacted]こと、並びに[redacted]から、[redacted]ことであった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、申請者は[redacted]に関して、MAA pre-submission meeting で CHMP（MAA Rapporteurs）から助言を得た。CHMP は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、並びに[redacted]よう要請した。CHMP は、[redacted]と指摘した。CHMP は、[redacted]、[redacted]、[redacted]ことや、[redacted]ことを要請した。更に、CHMP は、[redacted]について、MAA 関連書類に詳細に記載するよう要請した。

米国 FDA との意見交換

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、申請者は[redacted]で米国 FDA から助言を得、CAPItello-291 試験の申請にあたっては、[redacted]、[redacted]に関する助言の内容を考慮することとした。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、申請者は[redacted]で米国 FDA から助言を得た。FDA は概ね CAPItello-291 試験のデザインに同意したが、米国において目標とする母集団を反映するために、[redacted]（[redacted]）が[redacted]を助言した。また FDA は、[redacted]、[redacted]についても助言した。[redacted]は推奨されなかった。

FDA の助言を受けて、申請者は[redacted]ことを要件として、CAPItello-291 試験の治験実施計画書を改訂した。対照群に関しては、申請者は 2.5.4.1.3 項に詳述した理由によりプラセボ+フルベストラント併用投与は適切であると考える。

FDA の助言に従って、[redacted]に、CAPItello-291 試験の治験実施計画書から[redacted]した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、申請者は、[redacted]の要請に対する FDA からの書面による回答を受領した。FDA は、申請内容とフォーマット、安全性パッケージ及び安全性に関する記述の方法、並びに母集団薬物動態解析計画について同意した。FDA は、[redacted]において[redacted]ことを勧告し、[redacted]について助言した。[redacted]及び[redacted]に関する助言もあった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、申請者は非公式のテレビ会議により FDA と面談し、[redacted]について議論した。FDA は、申請者の NDA 申請スケジュール案に基づくと、[redacted]と助言した。FDA は[redacted]に関する全般的な助言も行い、[redacted]よう申請者に要請した。また FDA は、[redacted]こと、及び[redacted]ことも強調した。更に、FDA は[redacted]を要請した。申請者は FDA の勧告に従った。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、申請者は[redacted]について、[redacted]で FDA から助言を得た。FDA は、NDA で提出される有効性データ、安全性データ及び選択した用量を妥当とする情報が、審査向けに受理可能と考えられることに同意した。特に、FDA は[redacted]を推奨した。[redacted]こと FDA により推奨された。FDA は、Day 120 safety update 案、申請直後に Application Orientation Meeting を実施する提案、Rolling Review に沿って完成した NDA の項目を提出する計画に同意した。[redacted]に関しても助言が得られた。

2.5.1.3.3 小児での開発

本指定医薬品が対象とする疾患又は病状は、規定した小児集団でみられないことから、乳癌及び前立腺癌に対しては EMA の指定医薬品免除（P/0214/2019）が承認されている。

2.5.1.3.4 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の遵守

CAPItello-291 試験は以下を遵守して実施した。

- ヘルシンキ宣言及び国際医学団体協議会（CIOMS）国際倫理ガイドラインを含む国際ガイドラインに由来する倫理原則コンセンサス
- 該当する ICH GCP ガイドライン
- 該当する法令及び規制

アストラゼネカ社の試験実施手順、内部品質管理の手法及び監査プログラムは、臨床試験プログラムにおいてアストラゼネカ社により実施された試験が、ICH により文書化された GCP を遵守して実施されたことを保証する。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 カピバセルチブの製剤

承認申請する市販用製剤は、経口投与用の明るい灰みの黄赤色のフィルムコーティング錠であり、200 mg 又は 160 mg のカピバセルチブを含有している。200 mg 錠は、推奨用量であるカピバセルチブ 400 mg BD 投与用に設計されており、160 mg 錠は、減量用に使用可能とした。200 mg 錠と 160 mg 錠は含量比が類似しており、同一の成分組成を有している（第 3 部 3.2.P.1 項表 1 及び表 2 参照）。

カピバセルチブの臨床開発では、3 種類の製剤（第 III 相試験用／市販用錠剤、第 II 相試験用錠剤、及び第 I 相試験用カプセル剤）を使用した。第 III 相試験用／市販用錠剤は、CAPItello-291 試験及びその後の臨床薬理試験の一部で使用した。第 II 相試験用錠剤は、FAKTION 試験（ESR）で使用して補足的な有効性及び安全性データを取得し、その他の第 II 相及び第 I 相試験で使用して臨床薬理データ及び補足的な安全性データを取得した。第 I 相試験用カプセル剤は、初期の第 I 相及び第 II 相試験の一部で使用し、臨床薬理データ及び補足的な安全性データを取得した（表 2 参照）。

表 2　　臨床開発プログラムに使用したカピバセルチブ製剤

Study ID	Formulation	Strength
Pivotal efficacy, safety, and PK study		
CAPItello-291 (D3615C00001)	Phase III/commercial tablet	200 mg, 160 mg
Supportive efficacy and safety study		
FAKTION (NCT01992952) (ESR)	Phase I capsule	40 mg, 120 mg
	Phase II tablet	80 mg, 200 mg
	Phase III/commercial tablet	160 mg, 200 mg
Studies providing supportive safety and PK data		
FTIH study (D3610C00001), Parts E and F	Phase II tablet	80 mg, 200 mg
FTIH study (D3610C00001), Parts C and D	Phase I capsule	40 mg, 120 mg, 160 mg
	Phase II tablet	80 mg, 200 mg
FTIH study (D3610C00001), Parts A and B	Phase I capsule	40 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg
Japanese safety/PK study (D3610C00004)	Phase I capsule	40 mg, 80 mg, 160 mg
Formulation/ food study (D3610C00007)	Phase I capsule	40 mg, 120 mg
	Phase II tablet	80 mg, 200 mg
Studies providing supportive PK data		
BEECH (D3610C00002)	Phase I capsule	40 mg, 120 mg
	Phase II tablet	80 mg, 200 mg
Midazolam DDI study (D3614C00003)	Phase III/commercial tablet	160 mg, 200 mg
Itraconazole DDI study (D3614C00004)	Phase II tablet	80 mg
Food/PPI study (D3614C00005)	Phase III/commercial tablet	200 mg
ADME study (D3614C00007)	Phase III/commercial tablet	200 mg
RE-AKT (NCT02525068) (ESR)	Phase I capsule	40 mg, 120 mg
	Phase II tablet	80 mg, 200 mg
	Phase III/commercial tablet	160 mg, 200 mg

表 2　　臨床開発プログラムに使用したカピバセルチブ製剤

Study ID	Formulation	Strength
Study providing supportive data on PD [a] and PK/PD relationship		
STAKT (NCT02077569) (ESR)	Phase I capsule	80 mg
	Phase II tablet	80 mg, 200 mg

[a] In addition to the FTIH study (D3610C00001) (Parts A to C) and the Japanese safety/PK study (D3610C00004).

Patients in the FTIH study (D3610C00001), the Japanese safety/PK study (D3610C00004), and BEECH (D3610C00002) received Phase III/commercial tablets after the DCO for the respective study.

Patients in the Japanese safety/PK study (D3610C00004) received the Phase II tablet formulation (80 mg and 200 mg) and then the Phase III/commercial tablets after the DCO.

Source: Table 1, Module 2.7.1

市販用カピバセルチブ錠は、含量として CAPItello-291 試験で使用した第 III 相試験用錠剤と同一である。市販用錠剤には刻印を使用するが、バイオアベイラビリティへの影響はないと想定される。

In vitro データと臨床データのブリッジングから、第 III 相試験用／市販用錠剤は、臨床開発で使用される他の 2 つの製剤と同等のバイオアベイラビリティを示した。包括的な *in vitro* の溶出試験パッケージでは、第 III 相試験用／市販用錠剤と第 II 相試験用錠剤は同等の溶出挙動を示した。第 II 相試験用錠剤と第 I 相試験用カプセル剤は、製剤／食事の影響試験（D3610C00007）における *in vivo* での相対バイオアベイラビリティの評価で同程度の曝露量を示した。

以上から、カピバセルチブ臨床試験の結果は、市販用製剤の使用に対して適用可能である。

詳細は臨床概要 2.7.1.3.1.4 項及び 2.7.1.3.1.5 項を参照のこと。

2.5.2.2　　バイオアベイラビリティに対する食事の影響

健康被験者を対象とし、様々な空腹及び食事摂取条件下で、第 III 相試験用／市販用錠剤を用いた最終的な食事の影響試験を実施した（食事／PPI の影響試験［D3614C00005］）。高脂肪・高カロリー食摂取後にカピバセルチブ 400 mg を単回経口投与したとき、一晩絶食後（以下、「空腹時」とする）の投与と比較して、カピバセルチブの曝露量はわずかに増加した。低脂肪・低カロリー食摂取後に投与したときのカピバセルチブの曝露量は、空腹時投与と比較して、AUC_{inf} では生物学的同等性の基準を満たし、C_{max} では同程度であった。高脂肪・高カロリー食又は低脂肪・低カロリー食摂取後に投与したときのカピバセルチブの曝露量は、短時間絶食時の投与と比較して同程度であった。短時間絶食については、投与 2 時間前から投与 1 時間後までの絶食を推奨した（可能な限り、推奨に従って CAPItello-291 試験を含むカピバセルチブ開発プログラム全体を通じて短時間絶食とした［一部の特別な臨床薬理試験を除く］）（表 3 参照）。

表 3　　空腹時投与及び食後投与によるカピバセルチブの曝露量

Comparison	GMR (90% CI)	
	AUC_{inf}	C_{max}
High-fat, high-calorie meal vs overnight fast	1.32 (1.22, 1.43)	1.23 (1.08, 1.41)
Low-fat, low-calorie meal vs overnight fast	1.14 (1.05, 1.25)	1.21 (0.99, 1.48)
High-fat, high-calorie meal vs partially fasted	1.13 (0.99, 1.29)	0.85 (0.70, 1.04)
Low-fat, low-calorie meal vs partially fasted	0.96 (0.88, 1.05)	0.86 (0.70, 1.06)

Partially fasted, food restricted from 2 hours prior to dosing until 1 hour after dosing.
Source: Table 11-4, Table 11-6, Table 11-7, Food/PPI Study (D3614C00005) CSR, Module 5.3.3.4

食後のカピバセルチブ投与では、曝露量において臨床的に意義のある変化は認められなかった。そのため、カピバセルチブ錠は食事の有無を問わず服用可能と考えられた。

詳細は、臨床概要 2.7.1.3.2 項を参照のこと。

2.5.2.3 生体試料分析法

カピバセルチブの臨床開発プログラムにおいて、カピバセルチブ、代謝物である AZ14102143 及びミダゾラムの測定に用いた全ての生体試料分析法は、使用前にバリデートした。品質管理を行い、使用中の分析法の性能をモニタリングした（臨床概要 2.7.1.1.4.2 項参照）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理パッケージの概略

カピバセルチブの臨床薬理は、以下のとおり、総合的なアプローチにより検討した。

カピバセルチブの基本的な薬物動態特性は、健康被験者を対象とした第 I 相 ADME 試験（D3614C00007）及び進行固形悪性腫瘍患者を対象としたカピバセルチブ単回及び反復投与の第 I 相 FTIH 試験（D3610C00001）パート A 及び B において、ノンコンパートメント解析を用いて検討した。ADME 試験（D3614C00007）の代謝物同定パートは現在実施中である。カピバセルチブの母集団薬物動態パラメータは、第 III 相試験の CAPItello-291 試験のデータ、並びに進行固形悪性腫瘍患者を対象としたカピバセルチブ単独投与、カピバセルチブ+フルベストラント併用投与、及びカピバセルチブ+パクリタキセル併用投与の第 I 相、第 II 相試験の併合データを用いた母集団薬物動態解析により推定した。

カピバセルチブの薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の潜在的影響は、日本人の安全性／薬物動態試験（D3610C00004）、製剤／食事の影響試験（D3610C00007）、食事／PPI の影響試験（D3614C00005）、イトラコナゾールとの DDI 試験（D3614C00004）、ミダゾラムとの DDI 試験（D3614C00003）、RE-AKT 試験（転移性去勢抵抗性前立腺癌に対するカピバセルチブ+エンザルタミド併用投与試験）及び母集団薬物動態解析を用いて定量的に評価した。DDI の予測は、*in vitro* データとカピバセルチブの第 I 相試験薬物動態データを用いて構築した PBPK モデルにより行った。

カピバセルチブを単独投与したときの薬力学活性は、FTIH 試験（D3610C00001）、日本人の安全性／薬物動態試験（D3610C00004）及び STAKT 試験（ER+乳癌に対しカピバセルチブを単独投与する術前ペア生検期間試験［pre-surgical paired biopsy window study］）で検討した。

CAPItello-291 試験データについて、有効性の曝露－反応解析を行った。進行固形悪性腫瘍患者を対象に実施した第 I 相試験の併合データを用いた曝露－反応解析により、カピバセルチブ単独投与時の曝露量と安全性との関係を評価した。進行乳癌患者を対象とした第 I 相試験及び第 III 相 CAPItello-291 試験の併合データを用いて、カピバセルチブ+フルベストラント併用投与時の安全性の曝露－反応解析も行った。カピバセルチブによる QT/QTc の延長については、中央検査機関の評価による FTIH 試験（D3610C00001）のデジタル心電図データを用いた曝露－反応解析により評価した。

併合データパッケージにより、カピバセルチブの臨床薬理に関する包括的な理解が得られ、目標集団における推奨用法・用量が裏付けられた。臨床薬理、有効性及び安全性の検討に基づき、推奨用法・用量に関する総合的な根拠を 2.5.3.7 項に示す。

2.5.3.2 薬物動態

カピバセルチブ薬物動態の測定データ及び予測データを表 4 に要約する。各試験でのカピバセルチブの曝露量は同程度であったが、健康被験者の曝露量は患者と比較して低く、変動も小さかった（臨床概要 2.7.2.3.1 項参照）。

表 4 FTIH 試験（D3610C00001）のパート A 及び B、ADME 試験（D3614C00007）並びに母集団薬物動態解析：カピバセルチブの薬物動態

特性	重要な所見	詳細な概要を記載した臨床概要 2.7.2 の項番号
吸収	患者にカピバセルチブを単回経口投与したとき、カピバセルチブは速やかに吸収され、C_{max} は用量に依存せず約 1～2 時間後に認められた。健康被験者に 400 mg 経口投与後のカピバセルチブの絶対バイオアベイラビリティは 29%（90% CI：24%～34%）であった。	2.7.2.3.1.1 項
分布	健康被験者に静脈内投与したときの分布容積（V_{ss}）の幾何平均値は 205 L であった。血漿タンパクに対するカピバセルチブの非結合形分率は 22%であった。血漿／全血中濃度比は 0.714 であった。	2.7.2.3.1.2 項
消失	母集団薬物動態解析により、反復投与後の有効半減期は 8.3 時間と推定された。 健康被験者に単回静脈内投与したときの全身クリアランスの平均値は 38.1 L/h であった。母集団薬物動態解析では、単回投与後の経口クリアランスの母集団平均は 60.0 L/h と推定され、個体間変動は 36.2%（CV%）であった。400 mg BD を 7 日間反復投与したとき、クリアランスは 8%低下すると推定された。 患者に 480 mg BD を 4 日間投与 3 日間休薬で間欠投与したとき、Day 4 での $AUC_{(0\text{-}12h)}$ の平均値は、投与初日の $AUC_{(0\text{-}12h)}$ の 1.76 倍であった（範囲：0.92～2.52）（累積係数）。母集団薬物動態解析の結果、Week 2 以降、毎週 3 及び 4 日目の投与日に定常状態に到達すると予測された。休薬期間中、血漿中濃度は低かった（定常状態における C_{max} の 0.5%～15%）。 健康被験者に[^{14}C]-カピバセルチブ 400 mg を単回経口投与したとき、総放射能回収率の平均値は、尿中で 45%、糞中で 50%であった。カピバセルチブは主に代謝により消失する。腎クリアランスの寄与は全身クリアランスの 21%であった。	2.7.2.3.1.3 項、2.7.2.3.1.5 項

表 4　FTIH 試験（D3610C00001）のパート A 及び B、ADME 試験（D3614C00007）並びに母集団薬物動態解析：カピバセルチブの薬物動態

特性	重要な所見	詳細な概要を記載した臨床概要 2.7.2 の項番号
代謝	*In vitro* 試験の結果、カピバセルチブは、主に CYP3A4 及び UGT2B7 によって代謝されることが示唆されている。FTIH 試験（D3610C00001）で定常状態時に得られた血漿サンプルをプールし、そのヒト血漿中の主要代謝物は、AKT に対して不活性なエーテル型グルクロン酸抱合体（AZ14102143）であり、未変化体及び代謝物の総和の 83%を占めた。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。一方、微量の酸化代謝物が検出され、定量値は極めて低かった（2%）。活性代謝物は同定されなかった。	2.7.2.3.1.3.1 項
用量比例性	カピバセルチブの AUC 及び C_{max} は、患者に単回投与（80～800 mg）したときは用量に比例したが、反復投与したときは用量比よりもわずかに高かった。	2.7.2.3.1.4 項

ADME：吸収、分布、代謝及び排泄、AKT：AKT serine/threonine specific protein kinase (protein)、AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{(0\text{-}12h)}$：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、BD：1 日 2 回、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、CV：変動係数、CYP：シトクロム P450、FTIH：ヒトへの最初の（投与、試験）、UGT：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素、V_{ss}：定常状態における分布容積

2.5.3.3　カピバセルチブの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

人種

日本人の安全性／薬物動態試験（D3610C00004）において、アジア人進行固形悪性腫瘍患者に反復投与したときのカピバセルチブの曝露量は、FTIH 試験（D3610C00001）のパート A 及び B における白人進行固形悪性腫瘍患者の曝露量と類似していた。母集団薬物動態解析では、検討したいずれの人種間にもカピバセルチブの薬物動態における有意差は推定されなかった（臨床概要 2.7.2.3.2.1 項参照）。

年齢

母集団薬物動態解析により、カピバセルチブの見かけの経口クリアランスに対する年齢の統計学的に有意な影響が示された。曝露量は、年齢が 57 歳（中央値）の患者よりも 74 歳（年齢の 95 パーセンタイル）の患者の方が高いと推定され、GMR は $AUC_{12h,ss}$ で 1.08（95% CI：1.03～1.13）、$C_{max,ss}$ で 1.05（95% CI：1.02～1.09）であった。75 歳以上の患者のデータは限られてはいるが、カピバセルチブの曝露量に及ぼす年齢の影響は小さいと推定され、年齢による用量調節は必要ないと考えられた（臨床概要 2.7.2.3.2.2 項参照）。

性別

母集団薬物動態解析では、カピバセルチブの薬物動態に対する性別の統計学的に有意な影響は認められなかった。性別によるカピバセルチブの用量調節は必要ないと考えられた（臨床概要 2.7.2.3.2.5 項参照）。

体重

母集団薬物動態解析により、カピバセルチブの見かけの経口クリアランスに対する体重の統計学的に有意な影響が示された。曝露量は、体重 66 kg（中央値）の患者よりも 47 kg（体重の 5 パーセンタイル）の患者の方が高いと推定され、GMR は $AUC_{12h,ss}$ で 1.12（95% CI：1.07～1.18）、$C_{max,ss}$ で 1.11（95% CI：1.06～1.16）であった。カピバセルチブの曝露量に及ぼす体重の影響は小さいと推定されたため、体重による用量調節は必要ないと考えられた（臨床概要 2.7.2.3.2.6 項参照）。

腎機能障害

カピバセルチブの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討するための臨床試験は実施していない。カピバセルチブの全身クリアランスに対する腎クリアランスの寄与は 21%であった（表 4 参照）。

母集団薬物動態解析により、正常腎機能の患者と軽度又は中等度腎機能障害の患者の間で同程度の曝露量が示された。軽度腎機能障害の患者（ベースラインのクレアチニンクリアランス：60～89 mL/min）では、正常腎機能の患者と比較して、用量で補正した AUC_{ss} の比は 1.01（95% CI：0.97～1.06）、$C_{max,ss}$ の比は 1.01（95% CI：0.97～1.05）と推定された。中等度腎機能障害の患者（ベースラインのクレアチニンクリアランス：30～59 mL/min）では、正常腎機能の患者と比較して、用量で補正した AUC_{ss} の比は 1.16（95% CI：1.08～1.24）、$C_{max,ss}$ の比は 1.16（95% CI：1.09～1.23）と推定された。軽度又は中等度腎機能障害の患者（クレアチニンクリアランス：30 mL/min 以上）でのカピバセルチブの用量調節は必要ないと考えられた（臨床概要 2.7.2.3.2.3 項参照）。

重度腎機能障害患者又は末期腎不全患者（クレアチニンクリアランス：30 mL/min 未満）におけるカピバセルチブのデータは得られていない。

肝機能障害

母集団薬物動態解析では、カピバセルチブの薬物動態に対する肝機能障害の統計学的に有意な影響は認められなかった。軽度肝機能障害の患者（ビリルビン値が基準値上限以下かつ AST 値が基準値上限超、又はビリルビン値が基準値上限超～1.5 倍以下）では、正常肝機能の患者と比較して、用量で補正した AUC_{ss} の比は 1.05（95% CI：1.01～1.10）、$C_{max,ss}$ の比は 1.05（95% CI：1.01～1.09）と推定された。中等度肝機能障害の患者（ビリルビン値が基準値上限 1.5 倍超～3 倍以下）では、正常肝機能の患者と比較して、用量で補正した AUC_{ss} の比は 1.17（95% CI：0.94～1.47）、$C_{max,ss}$ の比は 1.13（95% CI：0.93～1.36）と推定された。軽度肝機能障害の患者では用量調節は必要ないと考えられた。中等度肝機能障害の患者でのデータは限られていることから、中等度肝機能障害の患者にはベネフィットがリスクを上回る場合に限りカピバセルチブを投与することとし、これらの患者における毒性の徴候の有無を注意深くモニタリングすべきである。（臨床概要 2.7.2.3.2.4 項参照）。

重度肝機能障害の患者におけるカピバセルチブのデータは得られていない。

2.5.3.4 カピバセルチブの薬物動態に及ぼす外因性要因の影響及びカピバセルチブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

食事

健康被験者を対象とした食事／PPI の影響試験（D3614C00005）の結果からは、カピバセルチブの薬物動態に対する臨床的に意義のある食事の影響は示されなかった。したがって、カピバセ

ルチブ錠は食事の有無を問わず服用可能と考えられた。この結果の概要については 2.5.2.2 項を参照のこと。詳細は、臨床概要 2.7.1.3.2 項を参照のこと。

喫煙

母集団薬物動態解析では、カピバセルチブの曝露量に対する喫煙の有意な影響は示されなかった。これは、CYP1A2（喫煙により誘導される）がカピバセルチブの代謝に関与しないことからも説明でき、喫煙状況による用量調節は必要ないと考えられた（臨床概要 2.7.2.3.3.2 項参照）。

薬物相互作用

カピバセルチブに及ぼす他の医薬品の影響

In vitro 試験により、カピバセルチブは主に CYP3A4 及び UGT2B7 により代謝されることが明らかになっている。

強い CYP3A4 阻害薬

健康被験者を対象としたイトラコナゾールとの DDI 試験（D3614C00004）で、カピバセルチブ 80 mg 単回単独投与と比較して、イトラコナゾールを併用投与することより、カピバセルチブの AUC_{inf}（1.95 倍［90% CI：1.82～2.10］）及び C_{max}（1.70 倍［90% CI：1.56～1.86］）は増加した。PBPK モデル解析では、カピバセルチブによる CYP3A4 の自己阻害のため、高用量のカピバセルチブ 400 mg BD を 4 日間投与 3 日間休薬のスケジュールで投与するときに、イトラコナゾールの阻害効果は低下すると予測された。1 週間の投与により、AUC は 52%～56%増加し、C_{max} は 30%～35%増加すると予測された（図 1 参照）。強い CYP3A4 阻害薬を併用するとき、カピバセルチブの用量を 320 mg BD に減量すべきと考えられた。

中程度の CYP3A4 阻害薬

PBPK モデル解析では、1 週間の投与により、カピバセルチブの AUC はエリスロマイシン併用時に 41%～42%増加し、ベラパミル併用時に 40%～41%増加すると予測された（図 1 参照）。中程度の CYP3A4 阻害薬の併用時に、カピバセルチブの用量調節は必要ないと考えられた。

弱い CYP3A4 阻害薬

母集団薬物動態解析では、カピバセルチブの薬物動態に対して、弱い CYP3A4 阻害薬の併用による統計学的に有意な影響は示されなかった。PBPK モデル解析により、シメチジンの併用時又は非併用時で、カピバセルチブの AUC 及び C_{max} は同等と予測された（図 1 参照）。弱い CYP3A4 阻害薬の併用時に、カピバセルチブの用量調節は必要ないと考えられた。

強い CYP3A4 誘導薬

転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした RE-AKT 試験において、エンザルタミドの併用投与によりカピバセルチブの AUC は約 40%～50%減少すると推定された。PBPK モデル解析では、リファンピシンの併用投与によりカピバセルチブの AUC 及び C_{max} は減少すると予測された（図 1 参照）。強い CYP3A4 誘導薬とカピバセルチブの併用は推奨しない。

中程度の CYP3A4 誘導薬

中程度の CYP3A4 誘導薬により、カピバセルチブの曝露量が減少する可能性がある。したがって、中程度の CYP3A4 誘導薬とカピバセルチブの併用は慎重に行うこと。

弱い CYP3A4 誘導薬

母集団薬物動態解析では、カピバセルチブの薬物動態に対して、弱い CYP3A4 誘導薬の併用による有意な影響は示されなかった。弱い CYP3A4 誘導薬の併用時に、カピバセルチブの用量調節は必要ないと考えられた。

UGT2B7 阻害薬

PBPK モデル解析では、プロベネシドを併用してカピバセルチブを 4 日間投与 3 日間休薬のスケジュールで 1 週間投与する場合、カピバセルチブの AUC は 23%～37%増加すると予測されたが、これは臨床的に意義のある変動ではないと考えられた（図 1 参照）。

胃酸分泌抑制薬

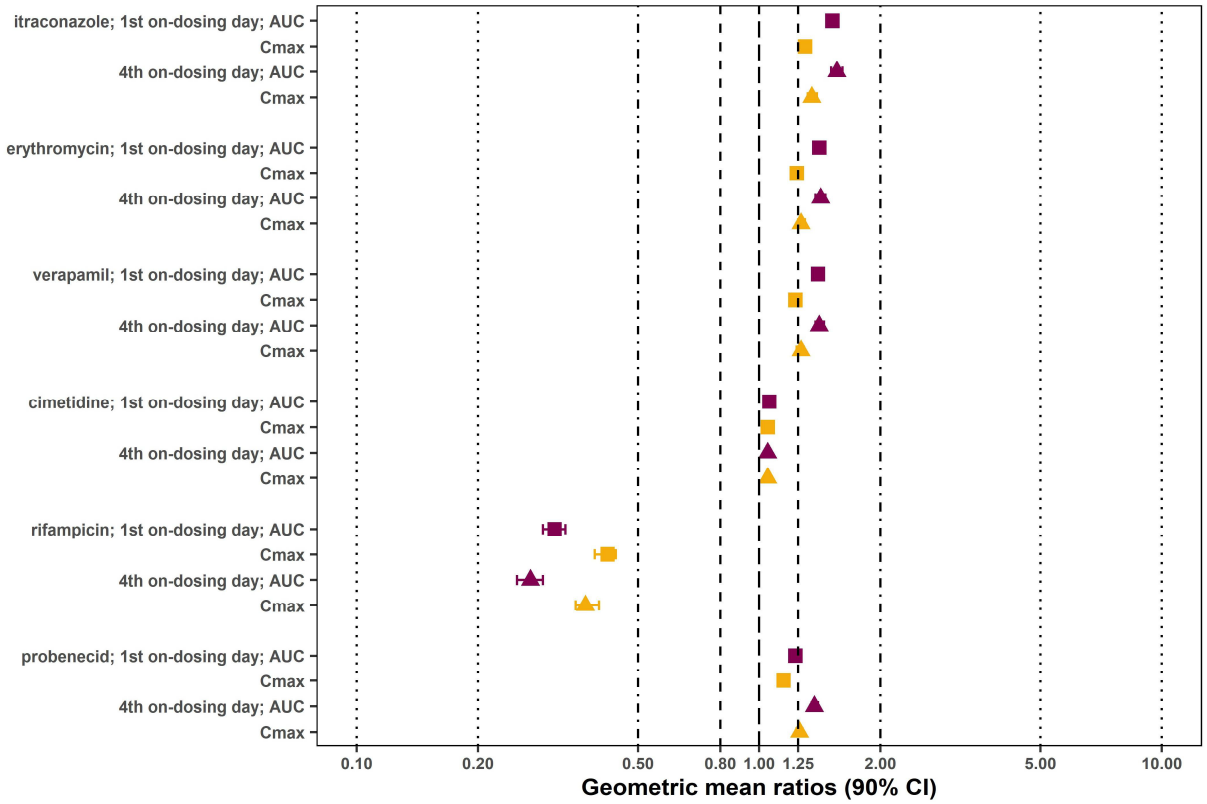
制酸剤の併用時と非併用時に、カピバセルチブの曝露量において臨床的に意義のある差は認められなかった。健康被験者を対象とした食事／PPI の影響試験（D3614C00005）では、カピバセルチブ単独投与と比較して、ラベプラゾールを併用したときのカピバセルチブの曝露量パラメータの GMR は、AUC で 0.94（90% CI：0.87～1.02）であり、C_{max} で 0.73（90% CI：0.64～0.84）であった。母集団薬物動態解析では、患者のカピバセルチブの薬物動態に対して、胃酸分泌抑制薬の併用による有意な影響は示されなかった。胃酸分泌抑制薬の併用時に、カピバセルチブの用量調節は必要ないと考えられた。

フルベストラント

FTIH 試験（D3610C00001）では、カピバセルチブの血漿中濃度に対するフルベストラントの影響は示されなかった。ER+進行乳癌患者にカピバセルチブ+フルベストラントを併用投与したときのカピバセルチブの血漿中濃度は、進行固形悪性腫瘍患者にカピバセルチブを単独投与したときの濃度と同程度であった。母集団薬物動態解析では、カピバセルチブの薬物動態に対してフルベストラントの併用による有意な影響は示されなかった。

カピバセルチブに及ぼす他の医薬品の影響についての詳細は、臨床概要 2.7.2.3.3.3.1 項を参照のこと。

図 1　　PBPK モデル解析：カピバセルチブの曝露量に及ぼす他の医薬品の影響



Red, AUC; yellow, C_{max}. Box, simulated AUC or C_{max} for 1st on-dosing day of multiple dose administration of capivasertib; triangle, simulated AUC or C_{max} for 4th on-dosing day of multiple dose administration of capivasertib.
Capivasertib dosing regimen is 400 mg BD 4 days on and 3 days off in all the simulations.
Source: Figure 1, PBPK Modelling Report, Module 5.3.3.4

他の医薬品に及ぼすカピバセルチブの影響

In vitro 試験で、カピバセルチブは CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4/5 及び UGT1A1 を阻害した。また、カピバセルチブには、*in vitro* で薬物トランスポーターの BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害作用も認められた。

CYP2C9/CYP2D6 基質

PBPK モデル解析により、カピバセルチブの併用時又は非併用時において、デシプラミン（CYP2D6 感受性基質）の曝露量は同等と予測された（図 2 参照）。CYP2C19 阻害の IC_{50} は、CYP2D6 阻害の IC_{50} よりも高いため、カピバセルチブの併用時に CYP2C9 又は CYP2D6 基質の用量調節は必要ないと考えられた。

CYP3A4 基質

進行固形腫瘍患者を対象としたミダゾラムとの DDI 試験（D3614C00003）において、カピバセルチブは弱い CYP3A4 阻害薬であることが示された。カピバセルチブの 4 日間投与 3 日間休薬スケジュールの投与 4 日目に、カピバセルチブによるミダゾラムの曝露量の増加が認められ、GMR

は AUC_{inf} で 1.75（90% CI：1.50～2.05）であった。休薬 3 日目にミダゾラムの曝露量のわずかな増加が認められ、GMR は AUC_{inf} で 1.13（90% CI：0.97～1.32）であった。主に CYP3A4 代謝により消失し、かつ治療域の狭い薬物では用量調節が必要になる場合がある。

UGT1A1 基質

PBPK モデル解析により、カピバセルチブの併用時又は非併用時において、ラルテグラビルの AUC 及び C_{max} は同等と予測された（図 2 参照）。カピバセルチブの併用時に UGT1A1 基質の用量調節は必要ないと考えられた。

肝トランスポーター（OATP1B1、OATP1B3）

PBPK モデル解析により、アトルバスタチン又はロスバスタチンの AUC 及び C_{max} に対して、カピバセルチブの併用による影響はないと予測された（図 2 参照）。CYP3A4 により代謝される場合、OATP1B1 及び／又は OATP1B3 の阻害に対して感受性がある薬物の曝露量は、カピバセルチブの併用により増加する可能性がある。そのような薬物では、その治療域によっては用量調節が必要になる場合がある。具体的な指示については当該医薬品の添付文書を参照すること。

腎トランスポーター（MATE1、MATE2-K、OCT2）

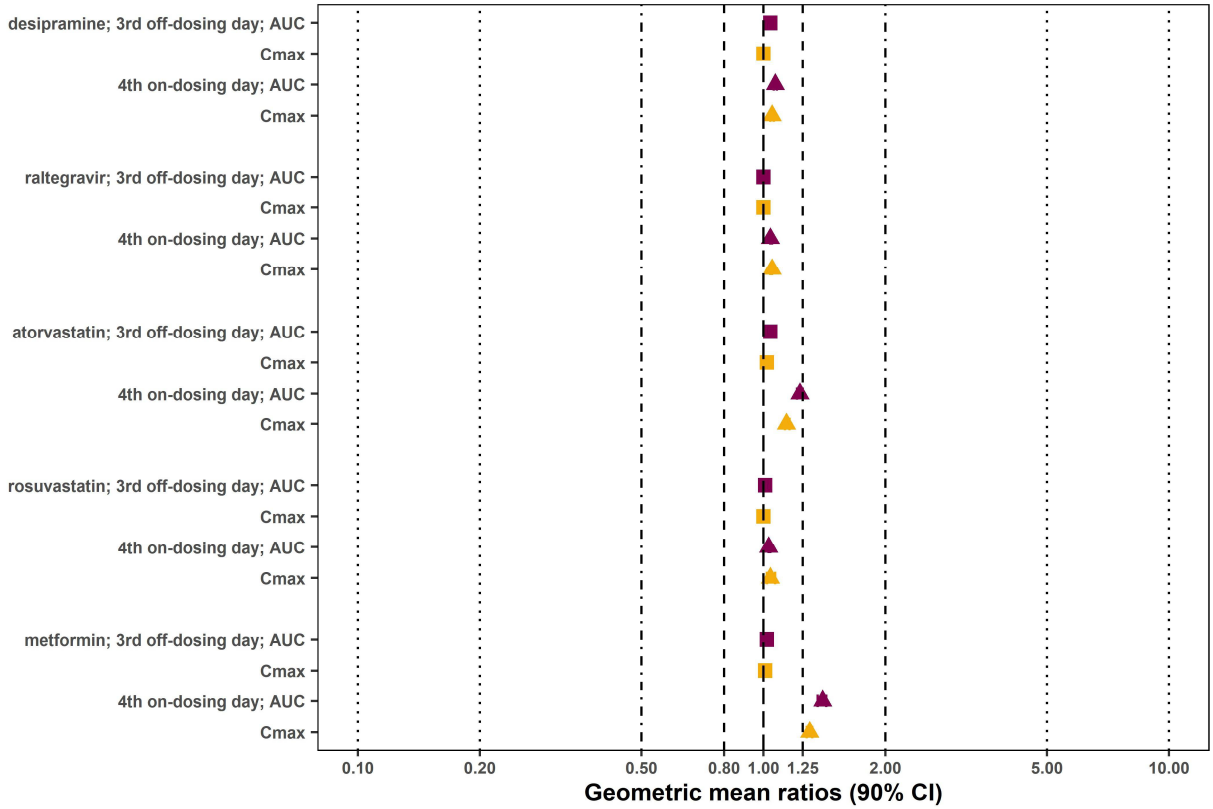
カピバセルチブの 4 日間投与 3 日間休薬スケジュールの休薬 3 日目に、メトホルミンの AUC に対するカピバセルチブの併用投与の影響は予測されなかったが、投与 4 日目に 40%の増加が予測された。このことから、1 週間のカピバセルチブ投与スケジュールにおいて、メトホルミンの AUC の平均増加量は 40%未満であることが示されたが、これは臨床的な意義があるとは考えられない（図 2 参照）。その治療域によっては、MATE1、MATE2-K 及び／又は OCT2 の阻害に対して感受性がある薬物の場合は、用量調節が必要になる場合がある。具体的な指示については当該医薬品の添付文書を参照すること。

フルベストラント

ER+/HER2–進行乳癌患者を対象とした FAKTION 試験（ESR）において、カピバセルチブ+フルベストラント群とプラセボ+フルベストラント群でフルベストラントのトラフ濃度を比較したとき、フルベストラント血漿中濃度に対するカピバセルチブの臨床的に意義のある影響は示されなかった（Jones et al 2020）。

他の医薬品に及ぼすカピバセルチブの影響についての詳細は、臨床概要 2.7.2.3.3.3.2 項を参照のこと。

図 2　　PBPK モデル解析：他の医薬品の曝露量に及ぼすカピバセルチブの影響



Red, AUC; yellow, C_{max}. Box, simulated AUC or C_{max} for victims administered on the 3rd off-dosing day of capivasertib; triangle, simulated AUC or C_{max} for victims administered on the 4th on-dosing day of capivasertib. Capivasertib dosing regimen is 400 mg BD 4 days on and 3 days off in all the simulations.
Source: Figure 2, PBPK Modelling Report, Module 5.3.3.4

2.5.3.5　　薬力学

薬力学及び薬物動態－薬力学関係

STAKT 試験では、カピバセルチブ単独投与の用量 240 mg、360 mg 及び 480 mg の BD、4.5 日間投与を検討し、カピバセルチブによる用量依存的及び濃度依存的な薬力学的作用が示された。480 mg BD 投与では、プラセボと比較して、AKT 経路マーカー（主要シグナル伝達バイオマーカーの pGSK3β 及び pPRAS40、副次的シグナル伝達バイオマーカーの pS6）及び細胞増殖マーカーKi67 において、完全ではないが有意なベースラインからの減少が認められた。低用量の 240 mg 及び 360 mg BD 投与では、480 mg BD 投与と比較してバイオマーカーの変化は小さかった（Robertson et al 2020）。

FTIH 試験（D3610C00001）及び日本人の安全性／薬物動態試験（D3610C00004）において、カピバセルチブの様々な用量及び投与スケジュールで少なくとも 7 日間の投与後に、進行固形悪性腫瘍患者の腫瘍のペア生検に関する併合データを収集した。想定されたように、リン酸化 AKT の増加、AKT 基質のリン酸化（pPRAS40、pGSK3β、p4EBP1）の減少、及び Forkhead-box protein O1/3a の核移行の増加が認められた。pPRAS40 及び pGSK3β のベースラインからの減少は、カピ

バセルチブ 320 mg BD 連日投与と比較して、カピバセルチブ 480 mg BD の 4 日間投与 3 日間休薬の方が大きかった（Banerji et al 2018、Elvin et al 2014）。

詳細は、臨床概要 2.7.2.3.4.1 項を参照のこと。

2.5.3.6 患者を対象とした試験における曝露－反応関係

2.5.3.6.1 有効性の結果に及ぼす曝露の影響

CAPItello-291 試験の全体集団又は変異ありの集団において、カピバセルチブ 400 mg BD、4 日間投与 3 日間休薬の投与スケジュール 1 回で得られる曝露量によると、カピバセルチブの曝露量と、PFS 及び ORR との間に関連性はみられなかった（臨床概要 2.7.2.3.4.2 項参照）。

2.5.3.6.2 安全性の結果に及ぼす用量及び曝露の影響

カピバセルチブの曝露量と一部の安全性評価項目（投与中止に至った有害事象、用量変更に至った有害事象、重篤な有害事象、CTCAE Grade 3 以上の有害事象、CTCAE Grade 1 以上の有害事象、CTCAE Grade 2 以上の下痢、CTCAE Grade 2 以上の発疹、CTCAE Grade 2/3 以上の高血糖、13.9 mmol/L 超の血中グルコース［血糖値］の増加の発現率）との関連性を 2 つの曝露－反応解析で検討した。

- 進行固形悪性腫瘍患者を対象としたカピバセルチブ単独投与の試験群で用いられたカピバセルチブの用量範囲全体で、CTCAE Grade 1 以上の有害事象以外の探索した全ての安全性評価項目に関して有意な曝露－反応関係が確認された。解析結果からは、連日投与スケジュールと比較して間欠投与スケジュールによる投与では、カピバセルチブの忍容性が高いことが示され、フルベストラントを併用したカピバセルチブの推奨用法・用量が裏付けられた。
- CAPItello-291 試験で認められた曝露量範囲全体で、上記の安全性評価項目に関して有意な曝露－反応関係は確認されなかった。ただし、カピバセルチブの AUC と用量変更に至った有害事象の発現率との間には有意な曝露－反応関係が認められた。このことは、用量変更を必要としたのは、主に初期曝露量が比較的高い患者であり、曝露量の低下を目的として減量が実施されたものと推察された。これらの知見は、用量変更により曝露量の調節が可能であったと考えられ、カピバセルチブの用量調節を事前に行う必要はないことを示している（臨床概要 2.7.2.3.4.2 項参照）。

2.5.3.6.3 QT に及ぼす曝露の影響

カピバセルチブ 80～800 mg の投与を受けた進行固形悪性腫瘍患者に関する、中央検査機関評価によるデジタル心電図データの曝露－反応解析から、400 mg BD 投与時の定常状態における C_{max} の平均値での QTcF 延長の平均値は 3.87 ms（90% CI：2.77～4.97 ms）と予測された。信頼限界上限は 10 ms 未満であるため、カピバセルチブの推奨用量で、催不整脈作用を伴う QT 延長に関する臨床的に重要なリスクが生じるとは考えられない（ICH E14 2005、ICH E14 2015）（臨床概要 2.7.2.3.4.2 項参照）。

2.5.3.7 推奨用法・用量

カピバセルチブを併用投与するときのフルベストラントの推奨用法・用量は、500 mg を Day 1、15 及び 29 に投与し、その後は標準診療に従って月 1 回投与である。これは、フルベストラントの単独投与及び特定の CDK4/6 阻害薬との併用療法として承認されている（Faslodex SmPC）。

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、食事の有無を問わず 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様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抑制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 は適切な忍容性維持の観点から検討しなかった。
- 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得るために必要な曝露量が得られた。
- 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休薬及び／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%）。

詳細は、臨床概要 2.7.2.4 項を参照のこと。

2.5.4 有効性の概括評価

CAPItello-291 試験では、CDK4/6 阻害薬の併用又は非併用下での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–乳癌患者を対象としたカピバセルチブ+フルベストラント併用投与の有効性を示すデータが得られた。

FAKTION 試験（ESR）の二重盲検、ランダム化第 II 相パートからは、AI による治療中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 ER+/HER2–乳癌患者を対象としたカピバセルチブ+フルベストラント併用投与の有効性に関する補足的データが得られた。FAKTION 試験（ESR）対象集団は CAPItello-291 試験の対象集団とはいくつかの点で異なってお

り、閉経後の患者に限定され、CDK4/6 阻害薬による前治療歴がある患者は含まれなかった（臨床概要 2.7.3.1.2 項参照）。

D3610C00001 試験パート E 及び F における、フルベストラントによる前治療歴がある又は前治療歴がない進行又は転移性の ER+乳癌患者を対象としたカピバセルチブ+フルベストラント併用投与について、限定的ではあるが有効性を示唆するデータが得られた。本試験は非対照試験であり、有効性は副次目的であった（D3610C00001 試験 CSR パート E 及びパート F 参照）。

2.5.4.1 試験デザインの特徴：CAPItello-291 試験

CAPItello-291 試験は、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、ランダム化、多施設共同、第 III 相試験であり、CDK4/6 阻害薬の併用又は非併用下での AI 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–乳癌患者を対象に、カピバセルチブ+フルベストラント併用投与の有効性及び安全性評価を目的としてデザインされた。全体集団及び変異ありの集団における有効性は、PFS を共主要評価項目として評価した。変異なしの集団における有効性は、事前に規定した PFS の解析により評価した。対象とした患者集団においてカピバセルチブ+フルベストラント併用投与の有効性を評価する上で、CAPItello-291 試験のデザインは適切であった。

2.5.4.1.1 試験対象集団

CAPItello-291 試験は、CDK4/6 阻害薬の併用又は非併用下での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、HR+/HER2–進行乳癌の成人患者集団を反映するデザインとした。2.5.1.2.2 項に記載したとおり、本集団には非常に高い医療上のアンメットニーズがある。

国際治療ガイドラインで推奨されているように、CAPItello-291 試験では閉経前／閉経周辺期の女性、男性及び閉経後の女性を組入れ対象とした（Cardoso et al 2018）。閉経前／閉経周辺期の女性は、内分泌療法の臨床診療に沿って、卵巣機能抑制のための LH-RH アゴニストの投与又は卵巣摘出が適用可能な場合に限り適格とした。

前治療として、転移性乳癌に対する一次治療までの化学療法、及び転移性乳癌に対する二次治療までの内分泌療法（CDK4/6 阻害薬との併用療法を含む）が許容された。患者サンプルが AI 抵抗性の HR+/HER2–進行乳癌の全体集団を明確に反映した集団になるように、CAPItello-291 試験への組入れ患者の 51%以上が CDK4/6 阻害薬による前治療歴を有することとした。

AKT、PI3K 及び mTOR 阻害薬、フルベストラント並びにその他の選択的エストロゲン受容体抑制薬による前治療は許容されなかった。

カピバセルチブの安全性に関する注意事項に基づき、臨床的に重要な糖代謝異常（1 型糖尿病、又はインスリン投与を必要とする 2 型糖尿病患者及び／又は HbA1c が 8.0%［63.9 mmol/mol］以上の患者と定義）又は臨床的に重要な心疾患の既往を有する患者は不適格とした。内分泌療法が不適応となる症候性内臓疾患又は何らかの疾患負荷を有する患者は除外した。

患者は、腫瘍の *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の有無を問わず組み入れた。ただし、中央検査機関でのレトロスペクティブ検査による *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異陽性割合のモニタリング用に、直近（ランダム化前）に採取され作製されたホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍組織を必須とした（2.5.4.1.2 項参照）。

2.5.4.1.2 *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の検出

患者はランダム化され、その後、中央検査機関が事前に規定したバイオマーカー基準を用いて *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異を検出するランダム化後のリアルタイムレトロスペクティブ検査の結果に基づき解析対象集団に割り付けられた。中国以外の患者は FoundationOne® CDx（F1CDx）アッセイを用いて検査し、中国の患者は Burning Rock 社の OncoScreen Plus™ clinical trial assay を用いて検査した。バイオマーカー基準で規定した *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異を伴う乳癌の患者は、変異ありの集団に割り付けた（CAPItello-291 試験 CSR Appendix 16.1.13 参照）。

2.5.4.1.3 治験薬

対照群にはフルベストラント+プラセボ併用投与が適切な選択であると考えられた。

- フルベストラント単独投与は依然として治療管理ガイドライン（NCCN 2023）で推奨される選択肢の 1 つである。
- 対照群でのフルベストラント+プラセボ併用投与により、CAPItello-291 試験の併用療法におけるカピバセルチブの寄与を明確に評価することが可能となった。

2.5.3.7 項に示す用法・用量の設定根拠に基づき、治験薬は、28 日間を 1 サイクルとした各週の間欠投与スケジュール（4 on/3 off）に従いカピバセルチブ 400 mg 又はプラセボを BD 経口投与、並びにフルベストラント 500 mg を 28 日毎に 1 回筋肉内投与及び Cycle 1 Day 15 に導入投与とした。カピバセルチブ又はプラセボの投与は、Cycle 1 Day 1 に開始した。臨床診療に沿って、閉経前／閉経周辺期の女性には、LH-RH アゴニストを 28 日毎に、又は製造元の指示に従って皮下投与した。

カピバセルチブ／プラセボ投与に関するデータを収集して電子症例報告書に入力したが、投与遵守に関する正式な解析は実施しなかった。

毒性管理のための休薬及び減量は許容された。カピバセルチブ／プラセボの減量は 320 mg BD 投与後に 200 mg BD 投与とした。フルベストラントの減量は許容されなかった。

末期癌を対象とした試験での慣例に習い、病勢進行、許容できない毒性、又はその他の中止基準に該当するまで治験薬の投与を継続した。病勢進行前に投与を中止した患者は、病勢進行まで追跡調査した。全ての患者の生存を追跡調査した。

2.5.4.1.4 制限事項

探索的な製剤／食事の影響試験（D3610C00007）の結果に基づき、患者は短時間絶食時（可能であれば、各々の投与 2 時間以上前から投与 1 時間以上後まで絶食）にカピバセルチブ／プラセボを服用することが推奨されたが、水分摂取は制限されなかった。その後、最終的な食事／PPI の影響試験（D3614C00005）において、カピバセルチブは食事の有無を問わず服用可能であることが示された（2.5.2.2 項参照）。

併用療法に関する制限事項は、その時点で入手可能な潜在的 DDI に関する情報に基づいており、その都度更新された（表 5 参照）。そのため、CYP2C9 及び／又は CYP2D6 の感受性基質の併用投与に関して当初の治験実施計画書に記載されていた制限事項は、試験期間中に削除された（臨床概要 2.7.2.3.3.3.2 項参照）。

表 5　申請する推奨事項と CAPItello-291 試験：カピバセルチブ療法の併用投与に関する制限事項

分類	CAPItello-291	推奨事項（案）[a]
強い CYP3A4 阻害薬／誘導薬	強い CYP3A4 阻害薬／誘導薬であることが分かっている薬物又はハーブ系サプリメントの使用は推奨しなかった。	強い CYP3A4 阻害薬と併用するときは、カピバセルチブの用量を 320 mg BD に減量すること（1 日の総用量 640 mg に相当）。強い CYP3A4 誘導薬とカピバセルチブの併用は推奨しない。
中程度の CYP3A4 阻害薬／誘導薬	中程度の CYP3A4 阻害薬／誘導薬であることが分かっている薬物又はハーブ系サプリメントは慎重な使用を認めた。	中程度の CYP3A4 阻害薬は制限なし。カピバセルチブと併用する中程度の CYP3A4 誘導薬は慎重に使用すること。
CYP3A4 の基質	CYP3A4 による代謝の阻害により影響を受けることが分かっている薬物は避けるべきとしたか、又は治療域によっては慎重な使用を認めた。	主に CYP3A4 代謝により消失し、治療域が狭い薬物では用量調節が必要になる場合がある。
CYP2C9 及び／又は CYP2D6 の基質	当初の治験実施計画書では、治療域によっては、CYP2C9 及び／又は CYP2D6 による代謝の阻害により影響を受けることが分かっている薬物は、避けるべき、又は慎重に使用すべきとした。この勧告は試験期間中に削除された。[b]	制限なし
その他	他の抗癌剤、他の治験薬及び放射線療法は許容されなかったが、緩和を目的とした病巣への放射線照射は許容された。	制限なし

[a] 2.5.3.4 項参照

[b] CAPItello-291 試験 CSP 第 2.0 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）

BD：1 日 2 回、CYP：シトクロム P450

2.5.4.1.5　ランダム化及び盲検化

ランダム化の適用により、治療を偏りなく比較するための堅固な統計学的根拠が得られた。患者は、Web を使った応答による登録システムデータベースに組み込まれたランダム化計画により、カピバセルチブ+フルベストラント群又はプラセボ+フルベストラント群に 1：1 の比でランダムに割り付けられた。

予後又は治験薬への反応に影響を及ぼす因子における投与群間の不均衡を防止するため、ランダム化では層別化を行った。少数のイベントを含む小さな層を避けるため、層別化因子の数を制限し、層別化では以下の因子が他の潜在的な予後因子（例：内分泌療法薬抵抗性の種類、閉経の状態）よりも重要と考えた。

- 肝転移の存在（あり／なし）：内臓転移がない及び肝以外の内臓転移がある HR+進行乳癌患者は、肝転移がある患者と比較して、内分泌療法によるアウトカムが有意に優れている（Robertson et al 2019）。
- CDK4/6 阻害薬による前治療歴（あり／なし）：FAKTION 試験（ESR）では、組入れ施設で CDK4/6 阻害薬を使用できなかったときに募集したため、CDK4/6 阻害薬による前治療がカピバセルチブ+フルベストラント併用投与によるベネフィットの程度に影響を及ぼすか否かは不明であった。

- 地域（地域 1：米国、カナダ、西欧、オーストラリア及びイスラエル、地域 2：ラテンアメリカ、東欧及びロシア、地域 3：アジア）：対象集団に対する単一の標準治療はないことを踏まえ、異なる地域で治療の枠組みや患者の人口統計学的特性に想定される違いを考慮し、地域を層別化因子に含めた。

ランダム化では、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の有無による層別化を行わなかった。中央検査機関がレトロスペクティブ検査で遺伝子変異を検出することにより、プロスペクティブ検査に比べて、患者は速やかに治験薬投与を開始できる。そのベネフィットは、遺伝子変異の有無に関して投与群に大きな不均衡が生じるリスクを上回ると考えられ、また、このようなリスクは、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異陽性割合が 40%～45%と推定される約 700 例の試験対象集団では低いと考えた。実際、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異ありの腫瘍を有する患者の割合は両投与群で同程度であった（2.5.4.2.3 項参照）。

CAPItello-291 試験は、試験の評価項目にバイアスが生じる可能性を低減するため、二重盲検下で実施された。カピバセルチブとプラセボの錠剤は外観が同一であり、同じパッケージで提供された。被験者、治験責任（分担）医師、治験実施施設のスタッフ及び治験依頼者は、治験薬の割付けに関して盲検化された。データベース固定前の盲検解除は、必要な場合（例：患者の安全性のため）のみ許可された。

2.5.4.1.6 試験の手順及び評価方法

腫瘍縮小効果を評価するための画像診断は、ランダム化前 28 日以内のスクリーニング時、最初の 18 か月間は 8 週毎（±7 日）、それ以降は 12 週毎（±7 日）に客観的な放射線学的病勢進行が認められるまで実施した。安全性評価は試験期間を通じて実施した。

2.5.4.1.7 データモニタリング委員会

CAPItello-291 試験では、PFS 主要解析のためのデータベース固定前に、実施中の安全性解析を評価するために外部 IDMC を設置した。IDMC は、試験開始約 7 か月後及びそれ以後は少なくとも 6 か月毎に、試験の安全性データのレビューを行うために開催された。IDMC は各開催後に治験依頼者に報告し、試験をそのまま継続、中止又は何らかの変更を勧告した。

2.5.4.1.8 評価項目

全体集団の PFS 及び変異ありの集団の PFS を共主要評価項目とした。重要な副次評価項目は、全体集団及び変異ありの集団の OS 及び ORR とした。その他の副次評価項目は、ランダム化から二次進行又は死亡までの期間（PFS2）、奏効期間、clinical benefit rate、ECOG Performance status のベースラインから悪化までの期間、安全性及び忍容性、薬物動態、並びに HRQoL（EORTC QLQ-BR23 及び EORTC QLQ-C30）とした。

PFS は、患者がランダムに割り付けられた治験治療を中止したか否か、又は病勢進行前に別の抗癌治療を受けたか否かに関係なく、ランダム化の日から RECIST 1.1 に基づき、病勢進行が認められた日までの期間又は死亡日（病勢進行がない場合で死因を問わない）までの期間と定義した。PFS は治験責任（分担）医師が評価した。また、BICR による PFS の感度分析を報告した。主要解析時点で病勢進行が認められなかった又は死亡していなかった患者の追跡調査は、最後の評価可能な RECIST 1.1 評価による最終評価日時点で打ち切りとした。

PFS は、FDA の「Guidance for Industry on Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics」（FDA 2018）及び EMA の「Guideline on the evaluation of anticancer medicinal

products in man」（EMA 2017）で推奨されている。PFS の延長は臨床的ベネフィットになりうることから、その効果が十分に大きい場合は規制当局による承認の根拠となる。PFS は治験薬による治療ベネフィットの相対的評価を示すものであり、病勢進行後の治療の効果による影響は受けない。

当初の治験実施計画書では、統計学的多重検定手順により全体集団及び変異ありの集団ともに、第一種の過誤率を 5%に制御する規定を設けたが、変異ありの集団における PFS は重要な副次評価項目とされた。当初規定された統計解析計画の目的に沿って、治験実施計画書の改訂版では変異ありの集団の PFS も主要評価項目に分類した。この改訂版は、治験依頼者が遺伝子変異の有無又はランダムに割り付けられた投与群について盲検解除することなく、PFS 主要解析のための DCO1 より前に作成されたことから、この変更が CAPItello-291 試験及びデータの完全性に影響するとは考えられない。

2.5.4.1.9 統計解析方法及び症例数の設定根拠

データカットオフ

3 回の DCO を予定している（表 6 参照）。本申請では DCO1（2022 年 8 月 15 日）の結果を示す。

表 6 CAPItello-291 試験で予定しているデータカットオフ

DCO	Analysis	(Estimated) date [b]	Number of events (maturity of data) [a]	
			Overall Population	Altered Population [c]
DCO1	PFS primary	15 August 2022	542 (77%)	217 (77%)
DCO2	OS interim (assuming 80% information fraction)	[redacted] 20[redacted]	394 (56%)	158 (56%)
DCO3	OS final	[redacted] 20[redacted]	492 (70%)	197 (70%)

[a] For each specified analysis, the planned analysis DCO is expected to occur when the required number of events have been observed in the Overall Population and similar maturity has been reached in the Altered Population.
[b] Estimated date for DCO2 and DCO3.
[c] Assuming N = 280 for the Altered Population.

海外の規制当局の助言に従って、治験実施計画書から PFS 中間解析計画を削除した。治験実施計画書の改訂版は試験データの盲検解除前に作成されたことから、この変更が CAPItello-291 試験及びデータの完全性に影響するとは考えられない。

有効性解析

主要評価項目のイベント発現までの期間（PFS）に関する帰無仮説は以下のとおりである。

- 全体集団において、カピバセルチブ+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との間では病勢進行イベントの発現率に差はない。
- 変異ありの集団において、カピバセルチブ+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との間では病勢進行イベントの発現率に差はない。

CAPItello-291 試験の目的は、全体集団と変異ありの集団のいずれか又は両集団において、プラセボ+フルベストラント併用投与に対するカピバセルチブ+フルベストラント併用投与の優越性を検証することである。

有効性解析は、全体集団では FAS（ITT の原則に基づく）に対して実施し、変異ありの集団では変異を有する集団の FAS に対して実施した。変異を有する集団の FAS は、中央検査により検出された *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異ありの腫瘍を有する FAS の全ての患者から構成された（2.5.4.1.2 項参照）。

DCO1 時点で共主要評価項目の正式な検定を実施した。全体集団の PFS では、投与群の比較には、同時点（tie）を扱うための Breslow 法に該当する方法を用いて、地域、肝転移の有無及び CDK4/6 阻害薬による前治療歴の有無で層別化した log-rank 検定を用いた。治療効果を評価するため、ハザード比と 95% CI 及び多重性に関して調整した CI を推定した。その際には、同時点（tie）を扱うための Efron 法及び STRATA ステートメントに層別化因子を含めた層別化 Cox 比例ハザードモデル、並びにプロファイル尤度法を用いて算出した CI により推定した。ハザード比が 1 未満である場合、カピバセルチブ+フルベストラント併用投与の方が優れていることを意味した。変異ありの集団の PFS では、肝転移の有無及び CDK4/6 阻害薬による前治療歴の有無で log-rank 検定及び Cox モデルを層別化したこと以外は同様に解析した。

全ての患者に対して BICR による PFS を用いて感度分析を実施した。その他の感度分析には、評価時期バイアス、症例減少バイアス、確認バイアス及び COVID-19 による影響の評価を含めた。

PFS の部分集団解析は SAP に事前に規定され、中央検査により検出される *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異ありの腫瘍を有さない患者で構成された変異なしの患者集団を対象とした。変異なしの集団は、中央検査により検出された *PIK3CA*、*AKT1* 及び *PTEN* 遺伝子の適格な変異がない患者（変異なしの集団［確定］）及び有効な中央検査結果がない患者（変異不明の集団）から構成された。変異なしの集団（確定）の PFS は探索的解析として計画された。変異なしの集団の結果についての理解を深めるために、変異不明の集団における PFS を事後的に解析した。遺伝子別の PFS 解析も、*AKT1*、*PIK3CA* 及び／又は *PTEN* 遺伝子変異の有無毎に事後的に実施した。

重要な副次評価項目である OS 及び ORR は、DCO1 後に利用可能な α を用いて DCO2/DCO3 時点で正式に検定する。

多重性の制御法

OS 及び PFS を指標とした群間の比較に際し、第一種の過誤率を強い意味で 5%に制御するため、検定統計量間に内在する相関（Spiessens and Debois 2010）を考慮し、事前に規定された α-exhaustive recycling strategy（Burman et al 2009）による多重検定手順を適用した（臨床概要 2.7.3、図 2 参照）。

DCO1 時点で、最初に全体集団の PFS を 3.5%で検定し、その 3.5%の α を再利用して、変異ありの集団の PFS を 5%で検定した。

CAPItello-291 試験のハイレベルな主要解析結果に対する initial review 後の海外の規制当局による助言に従い、DCO1 時点で OS に有害な影響がないことを評価するための解析にわずかな α の消費を適用した。特別にあつらえた α 消費関数を用い、全体集団及び変異ありの集団の各々における OS 解析には 0.0001 の α を割り当てた。DCO2 及び DCO3 の時点における残りの OS 解析では、2-look O’Brien & Fleming 法により計画した累積 α を使用する。

全体集団及び変異ありの集団の両集団において、中間解析又は最終解析の OS で統計学的に有意となった場合、残りの α を再利用して、変異ありの集団における ORR を検定する。本検定で有意となった場合、残りの α を再利用して、全体集団における ORR を検定する。

症例数の決定

CAPItello-291 試験では、全体集団におけるカピバセルチブ+フルベストラント群とプラセボ+フルベストラント群の間で OS の統計学的有意差を示す検出力を確保した。また、変異ありの集団における PFS の評価にも十分な検出力が確保され、全体集団における PFS の評価にはより十分な検出力が確保された。

有意水準を 5%とし、治療効果の発現までに 12 か月を要し、それ以降のハザード比を 0.64 と仮定すると、全体集団における平均ハザード比が 0.74 という治療効果を 90%の検出力で検出するためには、合計 492 件の OS イベントが必要である。最終解析時点の OS maturity を 70%と仮定すると、約 700 例の患者をランダム化する必要があった。遺伝子変異陽性割合が約 40%～45%とした場合（Cristofanilli et al 2016、Curtis et al 2012、Di Leo et al 2018、Hortobagyi et al 2016、Pereira et al 2016、Spoerke et al 2016）、このランダム化された 700 例のうち 280 例以上の患者が適格な *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異ありの腫瘍を有していると想定され、更に検査結果不明率を 20%と仮定すると、約 224 例以上の患者が変異ありの集団に含まれると考えられる。

全体集団における PFS 主要解析は、PFS が約 77%の maturity（542 件のイベント）に達した後に実施する計画とした。遺伝子変異陽性割合が約 40%～45%の場合、約 77%の maturity は、適格な *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異ありの腫瘍を有する患者に発現する（検査結果不明率が 20%の場合は 174 件のイベントが観察される）。有意水準を 3.5%と仮定すると、542 件の PFS イベントにより、全体集団においてハザード比が 0.64 という治療効果を検出するための 99%超の検出力が確保される。変異ありの集団の推定症例数と仮定し、残りの 3.5%の α を再利用して有意水準を 5%と仮定すると、217 件の PFS イベント（約 77%の maturity）により、変異ありの集団においてハザード比が 0.64 という治療効果を検出するための 90.8%の検出力が確保される。対照群の PFS の中央値は 5.5 か月と推定された。実際、DCO1 時点での maturity は、全体集団で 77.8%（551 件のイベント）、変異ありの集団で 81.7%（236 件のイベント）であった。

2.5.4.2 有効性の評価：CAPItello-291 試験

2.5.4.2.1 患者の内訳

CAPItello-291 試験は、19 か国 181 施設の 901 例の患者が組み入れられた世界的規模の試験であった。193 例はスクリーニング不適格であった。カピバセルチブ+フルベストラント群にランダムに割り付けられた 355 例の全例及びプラセボ+フルベストラント群にランダムに割り付けられた 353 例中 350 例が治験薬の投与を受けた。

DCO1 時点で、追跡調査期間（打ち切り又は死亡までの期間と定義）の中央値は、カピバセルチブ+フルベストラント群で 14.9 か月、プラセボ+フルベストラント群で 14.3 か月であった。PFS イベントは、カピバセルチブ+フルベストラント群の 72.7%、プラセボ+フルベストラント群の 83.0%の患者で報告された。カピバセルチブ+フルベストラント群の 20.0%及びプラセボ+フルベストラント群の 12.3%で投与を継続中であった。最もよく見られたカピバセルチブ／プラセボ投与の中止理由は、カピバセルチブ+フルベストラント群では原疾患の悪化（58.9%）及び有害事象（12.4%）であり、プラセボ+フルベストラント群では原疾患の悪化（78.0%）であった。

DCO1 時点で、変異ありの集団における患者の内訳は、全体集団の内訳と同様であった（臨床概要 2.7.3.3.1.1 項参照）。

2.5.4.2.2 治験実施計画書からの逸脱及び試験の中断

全体集団の 8.8%で重要な治験実施計画書からの逸脱が報告された。これらは主に、過去の併用療法の利用制限に関するものであった。投与群間で逸脱の種類と頻度に明らかな差はなかった。逸脱が生じたことで、全体的な試験の実施及び質、並びに試験結果の解釈に対する影響に関する懸念がもたらされることはなかった。

全ての患者は、COVID-19 パンデミックが始まった後に試験にランダムに割り付けられた。パンデミックによる試験の中断は全体集団の 5.2%で報告された。ほとんどの場合、試験の来院に影響があった。中断の種類及び頻度は投与群間で同様であった。COVID-19 によるプラセボ+フルベストラント群の死亡（1 例）による PFS 主要解析への影響はなかった。COVID-19 パンデミックは、CAPItello-291 試験の質及び試験結果の解釈に意味のある影響を及ぼさなかったと考えられる（CAPItello-291 試験 CSR 9.9.3 項、10.2 項及び 11.1.1.2 項参照）。

2.5.4.2.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

CAPItello-291 試験では、目標とする母集団を反映した集団となるよう患者を募集した。

99.0%の患者が女性であり、21.8%は閉経前／閉経周辺期であった。合計 67.5%の患者に内臓疾患、43.2%に肝転移、14.5%に骨のみの転移巣があった。

全体集団の全例が内分泌療法による前治療を受けていた（全ての患者は AI による前治療を受けており、44.1%の患者はタモキシフェンによる前治療を受けていた）。全体で 70.1%の患者は CDK4/6 阻害薬による前治療を受けており、そのほとんどは局所進行（手術不能）／転移性乳癌の治療のためであった。18.2%の患者は、進行乳癌に対する化学療法による前治療を受けていた。想定したとおり、大多数の患者（62.6%）は進行乳癌に対して一次治療の前治療を受けていたため、二次治療としてカピバセルチブ／プラセボ+フルベストラント併用投与を受けた。

腫瘍サンプルから検出された *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異を伴う腫瘍を有する患者（変異ありの集団）の割合は 40.8%であった。*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の有無（遺伝子変異あり又はなし）を確認できた患者の 48.0%に *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異が認められたが、これは事前の想定と同程度であった（2.5.4.1.9 項参照）。15.0%の患者では *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の有無は不明であった。

変異ありの集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性は、全体集団と同様であった。両集団とも、大部分の特性は投与群間で均衡がとれていた。全体集団における閉経の状態及び抗癌治療の前治療歴、並びに変異ありの集団における ECOG Performance status に関して投与群間でわずかな差が認められたが、試験結果の解釈に影響を及ぼすことはないと考えられる。

詳細は臨床概要 2.7.3.3.1.2 項及び 2.7.3.3.1.3 項を参照のこと。

2.5.4.2.4 無増悪生存期間

CAPItello-291 試験では、全体集団及び変異ありの集団ともに、カピバセルチブ+フルベストラント群では、プラセボ+フルベストラント群と比較して、RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく PFS で、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある延長が認められ、主要目的をいずれも達成した。

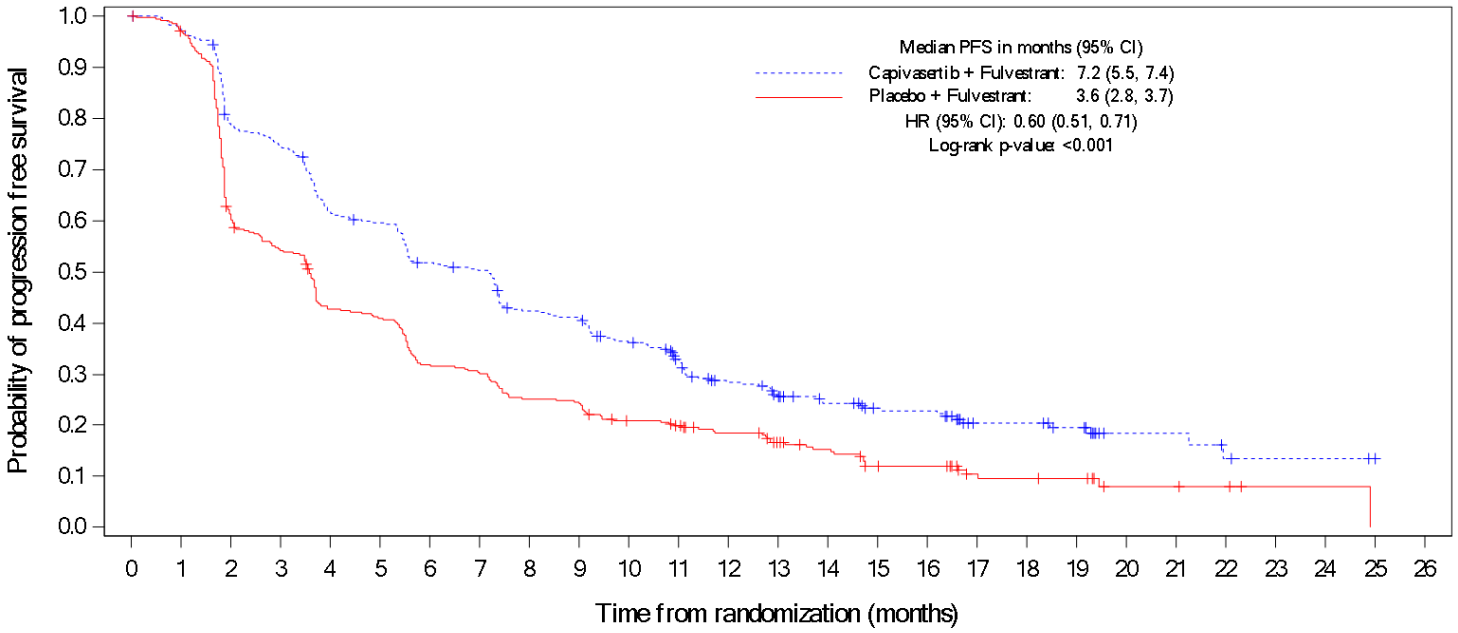
部分集団解析により裏付けられた主要解析の結果から、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の有無を問わず、臨床的ベネフィットのエビデンスが示された。

- DCO1 時点において、全体集団では、カピバセルチブ+フルベストラント群の 72.7%、プラセボ+フルベストラント群の 83.0%で PFS イベントが報告された。カピバセルチブ+フルベストラント群で病勢進行リスクが 40%低下した（ハザード比：0.60、95% CI：0.51～0.71、$p < 0.001$）。PFS の中央値は、プラセボ+フルベストラント群の 3.6 か月に対して、カピバセルチブ+フルベストラント群では 7.2 か月であった（図 3 参照）。
- DCO1 時点において、変異ありの集団では、カピバセルチブ+フルベストラント群の 78.1%、プラセボ+フルベストラント群の 85.8%で PFS イベントが報告された。カピバセルチブ+フルベストラント群で病勢進行リスクが 50%低下した（ハザード比：0.50、95% CI：0.38～0.65、$p < 0.001$)。PFS の中央値は、プラセボ+フルベストラント群の 3.1 か月に対して、カピバセルチブ+フルベストラント群では 7.3 か月であった（図 4 参照）。遺伝子レベルでは部分集団全体で同程度の治療効果がみられた（臨床概要 2.7.3.3.3 項参照）。
- 事前に規定した部分集団解析から、変異なしの集団において、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は RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく PFS の延長が示された。カピバセルチブ+フルベストラント群で病勢進行リスクが 30%低下した（ハザード比：0.70、95% CI：0.56～0.88）。PFS の中央値は、プラセボ+フルベストラント群の 3.7 か月に対して、カピバセルチブ+フルベストラント群では 7.2 か月であった（図 5 参照）。
  - 変異なしの集団（確定）において、カピバセルチブ+フルベストラント群で病勢進行リスクが 21%低下した（ハザード比：0.79、95% CI：0.61～1.02）。PFS の中央値は、プラセボ+フルベストラント群の 3.7 か月に対して、カピバセルチブ+フルベストラント群では 5.3 か月であった（図 6 参照）。
  - 変異不明の集団において、カピバセルチブ+フルベストラント群で病勢進行リスクが 48%低下した（ハザード比：0.52、95% CI：0.32～0.83）。PFS の中央値は、プラセボ+フルベストラント群の 1.9 か月に対して、カピバセルチブ+フルベストラント群では 10.0 か月であった（図 7 参照）。

全体集団（ハザード比：0.61、95% CI：0.50～0.73、$p < 0.001$）及び変異ありの集団（ハザード比：0.51、95% CI：0.38～0.68、$p < 0.001$）の両集団において、確認バイアスを検討した BICR による PFS 感度分析の結果は、PFS 主要解析の結果と同様であり、カピバセルチブ+フルベストラント併用投与でみられた PFS の延長の頑健性が示された。また、評価時期バイアス及び症例減少バイアスを示すエビデンスは認められなかった。

PFS の探索的な部分集団解析から、カピバセルチブ+フルベストラント併用投与を支持する一貫した治療効果が示され、全体集団における全ての部分集団でハザード比が 1.0 未満となった。ただし、データの解釈時には部分集団の症例数を考慮すること（図 8 参照）。

図 3　　RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（全体集団）



Number of patients at risk

																											Number of randomized patients/number of events
Capivasertib + Fulvestrant	355	330	266	252	207	199	172	166	138	133	115	98	78	64	55	44	43	25	25	21	8	8	5	2	2	1	0	355/258
Placebo + Fulvestrant	353	329	207	182	142	136	106	100	83	81	66	59	51	41	33	24	23	12	11	10	4	4	3	1	1	0	0	353/293

+ indicates a censored observation.

Progression determined by RECIST 1.1.

Does not include RECIST progression events that occur after 2 or more missed visits or death after 2 visits of baseline where the patient has no evaluable visits or does not have a baseline assessment.

2-sided p-value.

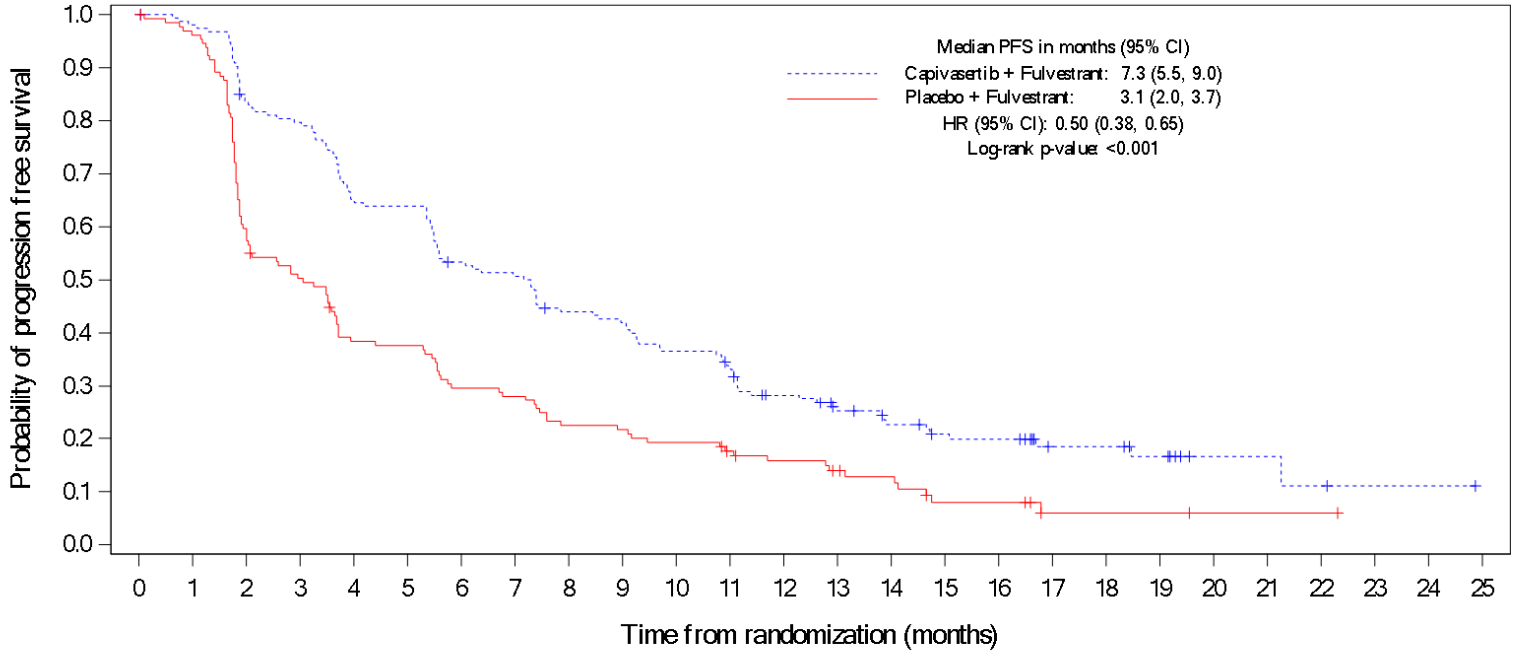
Hazard ratio (HR) calculated using stratified Cox proportional hazards model.

Log-rank test and Cox model were stratified by presence of liver metastases (yes vs no), prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no), and geographic region (Region 1: United States, Canada, Western Europe, Australia, and Israel, Region 2: Latin America, Eastern Europe and Russia vs Region 3: Asia).

A hazard ratio (HR) < 1 favours capivasertib + fulvestrant.

Source: Figure 14.2.1.2, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1

図 4　RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（変異ありの集団）



Number of patients at risk

																										Number of randomized patients/number of events
Capivasertib + Fulvestrant	155	150	127	121	99	97	80	76	65	62	54	49	38	31	26	22	21	12	12	9	3	3	2	1	1	0	155/121
Placebo + Fulvestrant	134	124	77	64	48	47	37	35	28	27	24	20	17	14	11	6	6	2	2	2	1	1	1	0	0	0	134/115

+ indicates a censored observation.

Progression determined by RECIST 1.1.

Does not include RECIST progression events that occur after 2 or more missed visits or within 2 visits of baseline where the patient has no evaluable visits or does not have a baseline assessment.

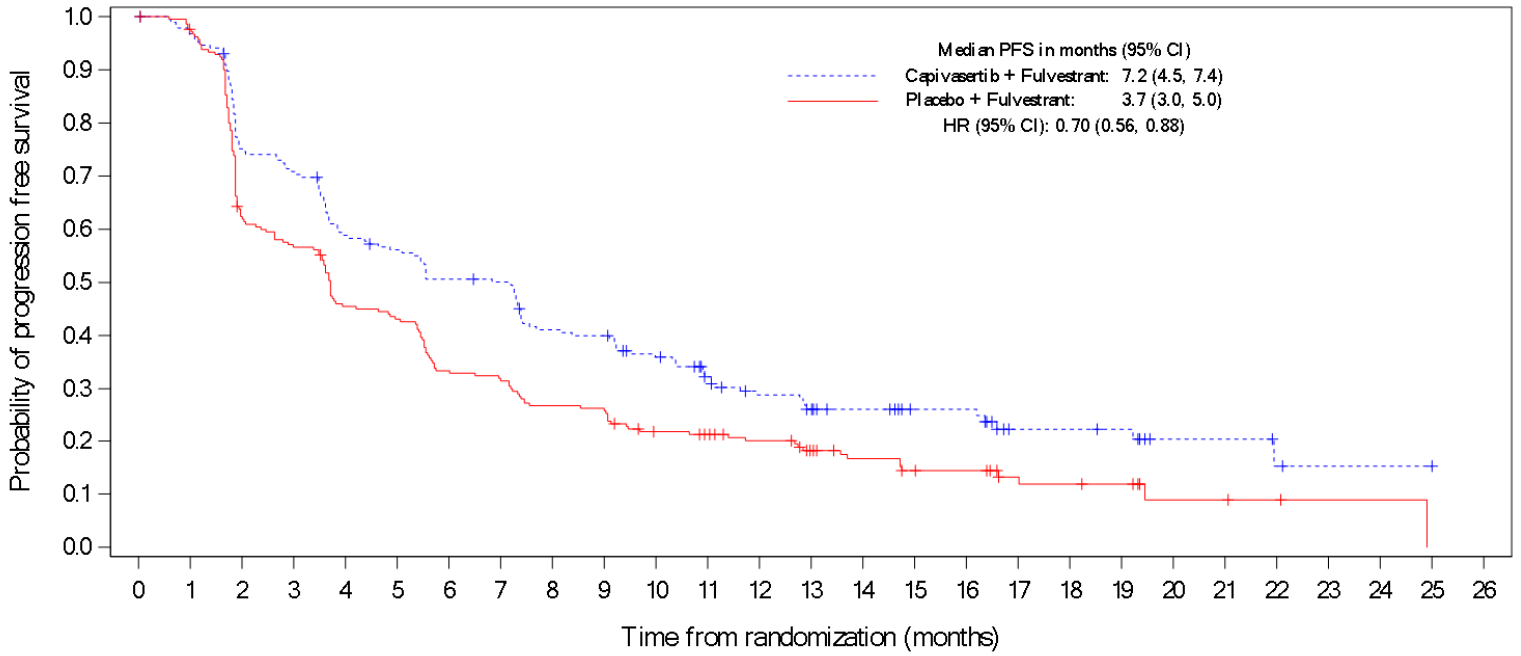
2-sided p-value.

Hazard ratio (HR) calculated using stratified Cox proportional hazards model.

Log-rank test and Cox model were stratified by presence of liver metastases (yes vs no), and prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no).

A hazard ratio (HR) < 1 favours capivasertib + fulvestrant.
Source: Figure 14.2.1.13, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1

図 5　RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（変異なしの集団）



Number of patients at risk

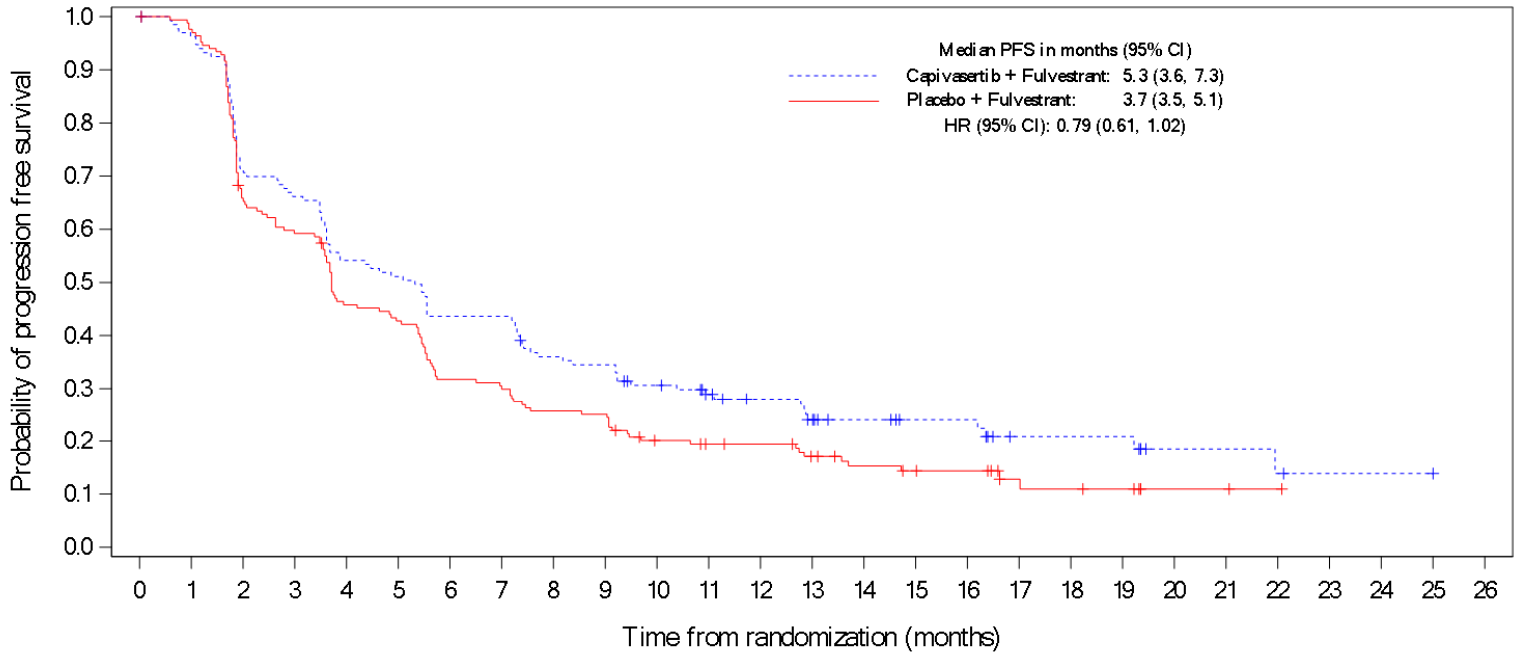
Capivasertib + Fulvestrant	200	180	139	131	108	102	92	90	73	71	61	49	40	33	29	22	22	13	13	12	5	5	3	1	1	1	0	200/137
Placebo + Fulvestrant	219	205	130	118	94	89	69	65	55	54	42	39	34	27	22	18	17	10	9	8	3	3	2	1	1	0	0	219/178

Number of randomized patients/number of events

+ indicates a censored observation.
Progression determined by RECIST 1.1.
Does not include RECIST progression events that occur after 2 or more missed visits or within 2 visits of baseline where the patient has no evaluable visits or does not have a baseline assessment.

Hazard ratio (HR) calculated using stratified Cox proportional hazards model.
Log-rank test and Cox model were stratified by presence of liver metastases (yes vs no), and prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no).
A hazard ratio (HR) < 1 favours capivasertib + fulvestrant.
Non-altered Population includes patients with unknown biomarker results.
Source: Figure 14.2.1.24, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1

図 6　RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（変異なしの集団［確定］）



Number of patients at risk																											Number of randomized patients/number of events
Capivasertib + Fulvestrant	142	128	95	88	72	68	58	58	47	45	38	32	28	22	18	15	15	9	9	9	4	4	3	1	1	1	0	142/103
Placebo + Fulvestrant	171	163	109	98	75	70	52	49	42	41	30	27	26	21	17	15	14	7	6	5	2	2	1	0	0	0	0	171/141

+ indicates a censored observation.

Progression determined by RECIST 1.1.

Does not include RECIST progression events that occur after 2 or more missed visits or within 2 visits of baseline where the patient has no evaluable visits or does not have a baseline assessment.

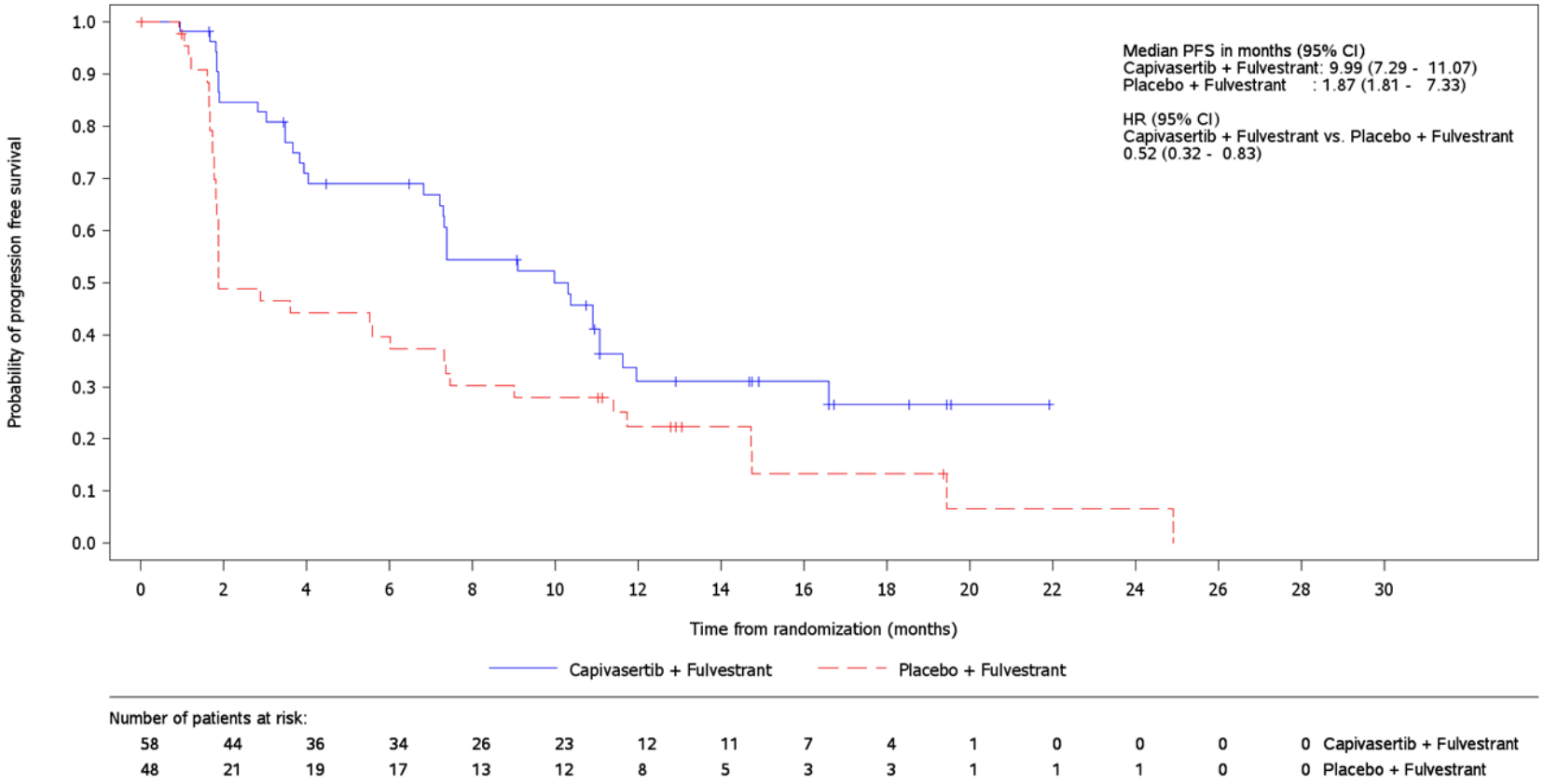
Hazard ratio (HR) calculated using stratified Cox proportional hazards model.

Log-rank test and Cox model were stratified by presence of liver metastases (yes vs no), and prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no).

A hazard ratio (HR) < 1 favours capivasertib + fulvestrant.

Source: Figure 14.2.1.23, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1

図 7　RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（変異不明の集団）



+ indicates a censored observation.
Progression determined by RECIST 1.1.
Does not include RECIST progression events that occur after 2 or more missed visits or death after 2 visits of baseline where the patient has no evaluable visits or does not have a baseline assessment.
Hazard ratio (HR) calculated using stratified Cox proportional hazards model.
Hazard ratio (HR) < 1 favours capivasertib + fulvestrant.
Cox model stratified by prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no).

Source: IEMT HLR0024.1, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1

図 8　　RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間のフォレストプロット、部分集団別（全体集団）

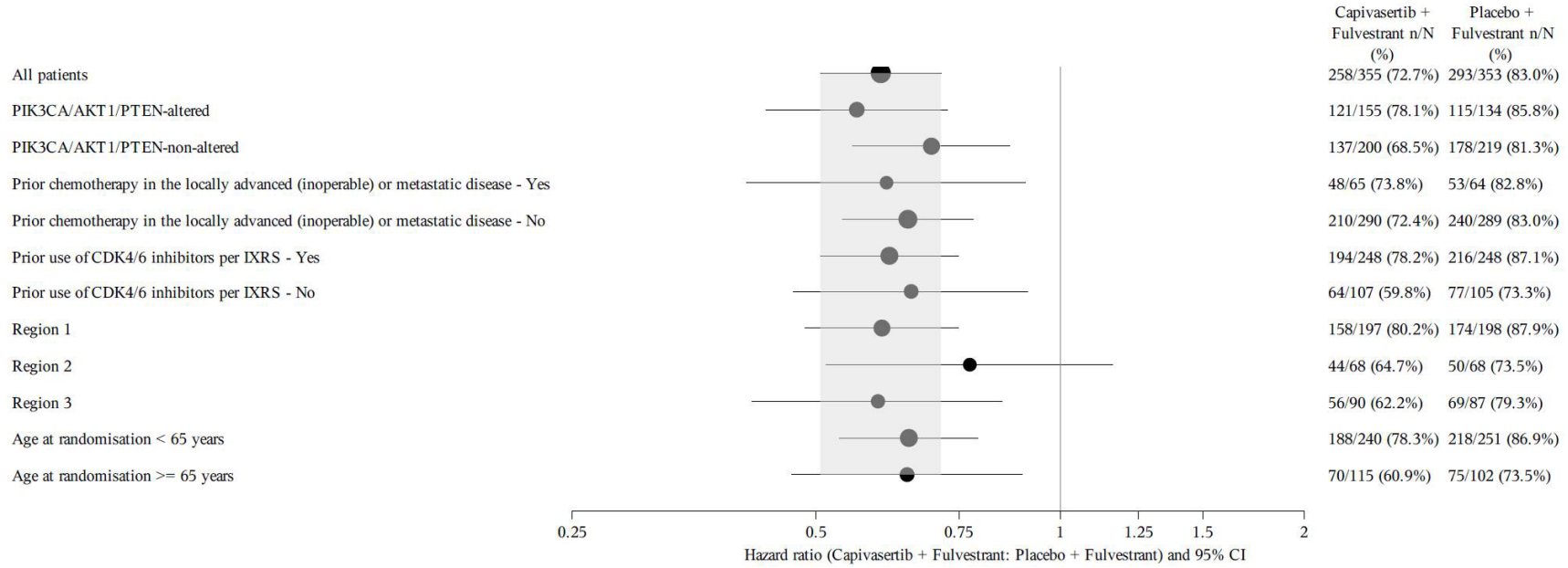


図 8　　RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間のフォレストプロット、部分集団別（全体集団）

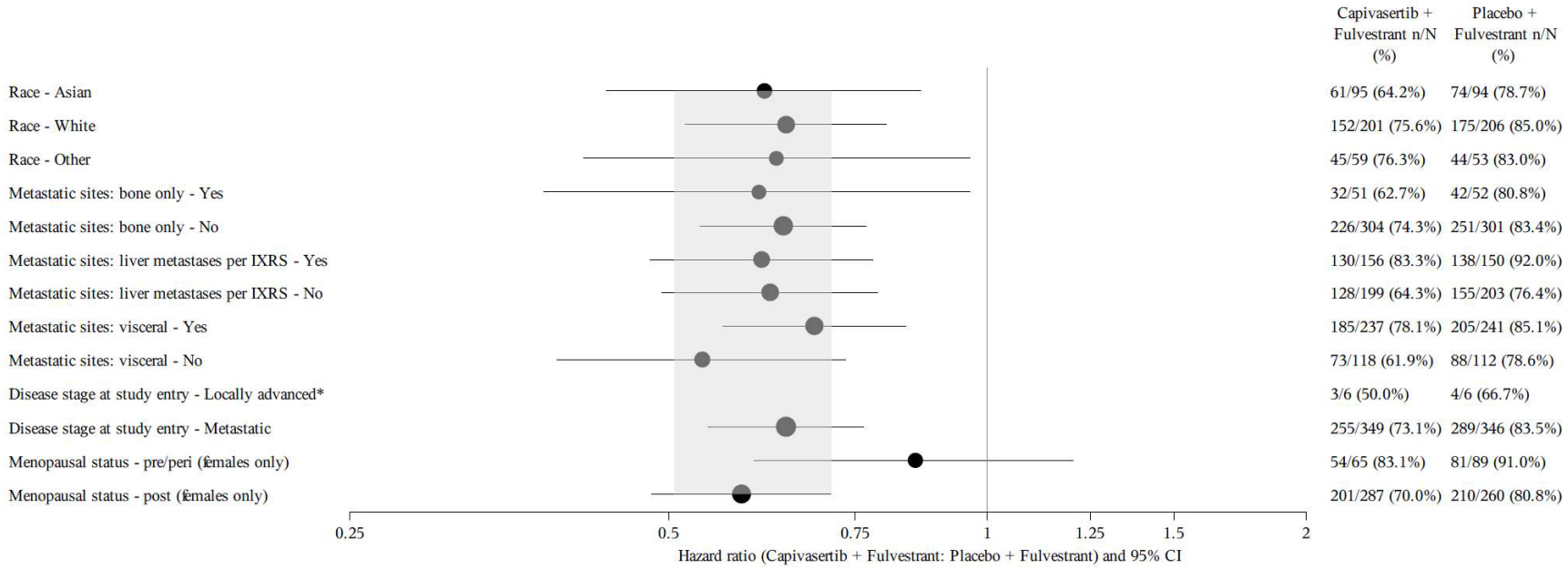
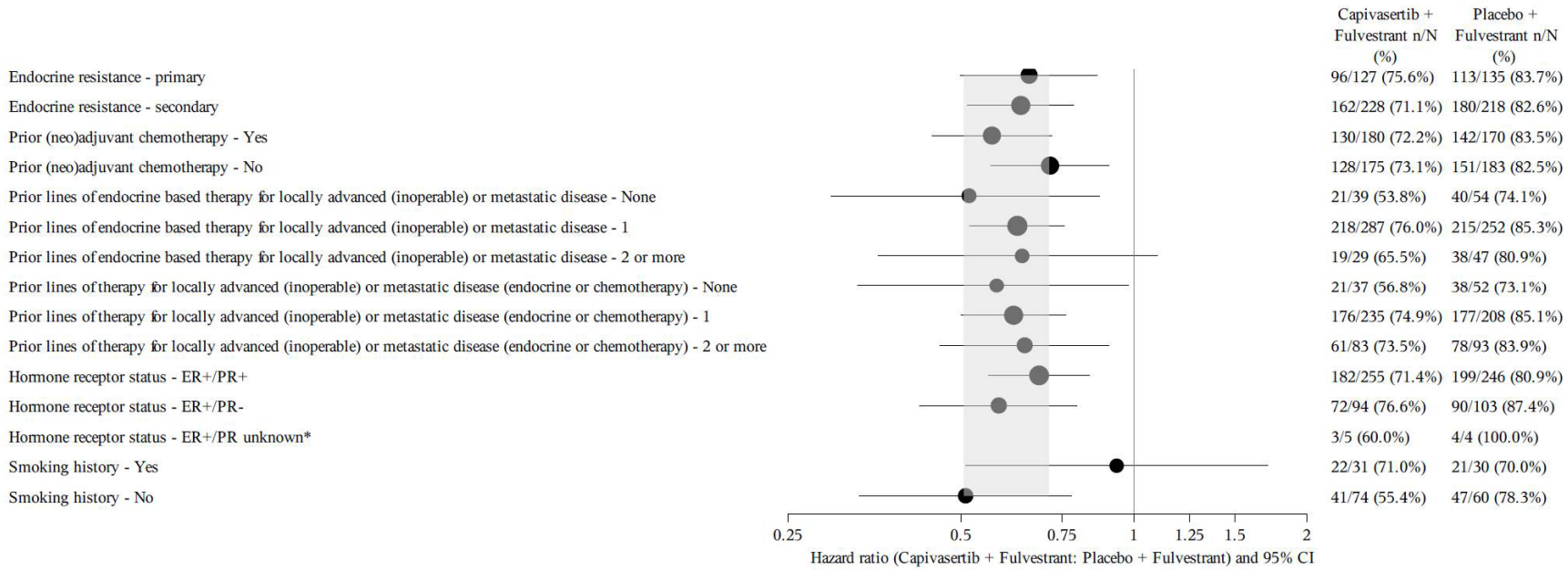


図 8　　RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間のフォレストプロット、部分集団別（全体集団）



Progression determined by RECIST 1.1.
Hazard ratio < 1 implies a lower risk of progression on capivasertib + fulvestrant.
Cox proportional hazards model including treatment term only was fitted for each subgroup level as factor.
'All patients' analysis presents primary analysis results.
Size of circle is proportional to the number of events.
Grey band represents the 95% CI for the overall (all patients) hazard ratio.
Progression includes deaths in the absence of RECIST progression.
Does not include RECIST progression events that occur after 2 or more missed visits or death after 2 visits of baseline where the patient has no evaluable visits or does not have a baseline assessment.
Non-altered Population comprises both the Known Non-altered Population and the No Result Population.
Race 'Other' includes Black or African American, Native Hawaiian or Other Pacific Islander and American Indian or Alaska Native.
Region 1: United States, Canada, Western Europe, Australia, and Israel; Region 2: Latin America, Eastern Europe and Russia; Region 3: Asia.
* Hazard ratio and CI not calculated due to insufficient number of events.
Source: Figure 14.2.1.9, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1

部分集団解析では、両投与群ともに、CDK4/6 阻害薬による前治療歴が PFS 結果の短縮と関連することが示された。ただし、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は、過去の CDK4/6 阻害薬への曝露を問わず、同程度の PFS ベネフィットが認められた。

- CDK4/6 阻害薬による前治療歴がある患者において、カピバセルチブ+フルベストラント群で病勢進行リスクが 41%低下した（ハザード比：0.59、95% CI：0.48～0.72）。PFS の中央値は、プラセボ+フルベストラント群の 2.6 か月に対して、カピバセルチブ+フルベストラント群では 5.5 か月であった。
- CDK4/6 阻害薬による前治療歴がない患者において、カピバセルチブ+フルベストラント群で病勢進行リスクが 36%低下した（ハザード比：0.64、95% CI：0.45～0.90）。PFS の中央値は、プラセボ+フルベストラント群の 7.2 か月に対して、カピバセルチブ+フルベストラント群では 10.9 か月であった。

CAPItello-291 試験では大多数の患者（70.1%）が CDK4/6 阻害薬による前治療を受けており、全体集団（3.6 か月）及び *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の有無別の部分集団におけるプラセボ+フルベストラント群の PFS の中央値は想定したとおりであった。これは、CDK4/6 阻害薬+ AI 療法による治療中／治療後に病勢進行が認められ、その後フルベストラント単独投与を受けた患者に関する最近の臨床試験の結果に基づいている（Bidard et al 2022、Kalinsky et al 2022、Lindeman et al 2021、Tolaney et al 2022）。治験実施計画書の作成時点で得られている臨床データに基づくと、CAPItello-291 試験のデザインでは、より長期の有用性（5.5 か月）が推測された。

詳細は臨床概要 2.7.3.3.2.1 項及び 2.7.3.3.3 項を参照のこと。

2.5.4.2.5 全生存期間

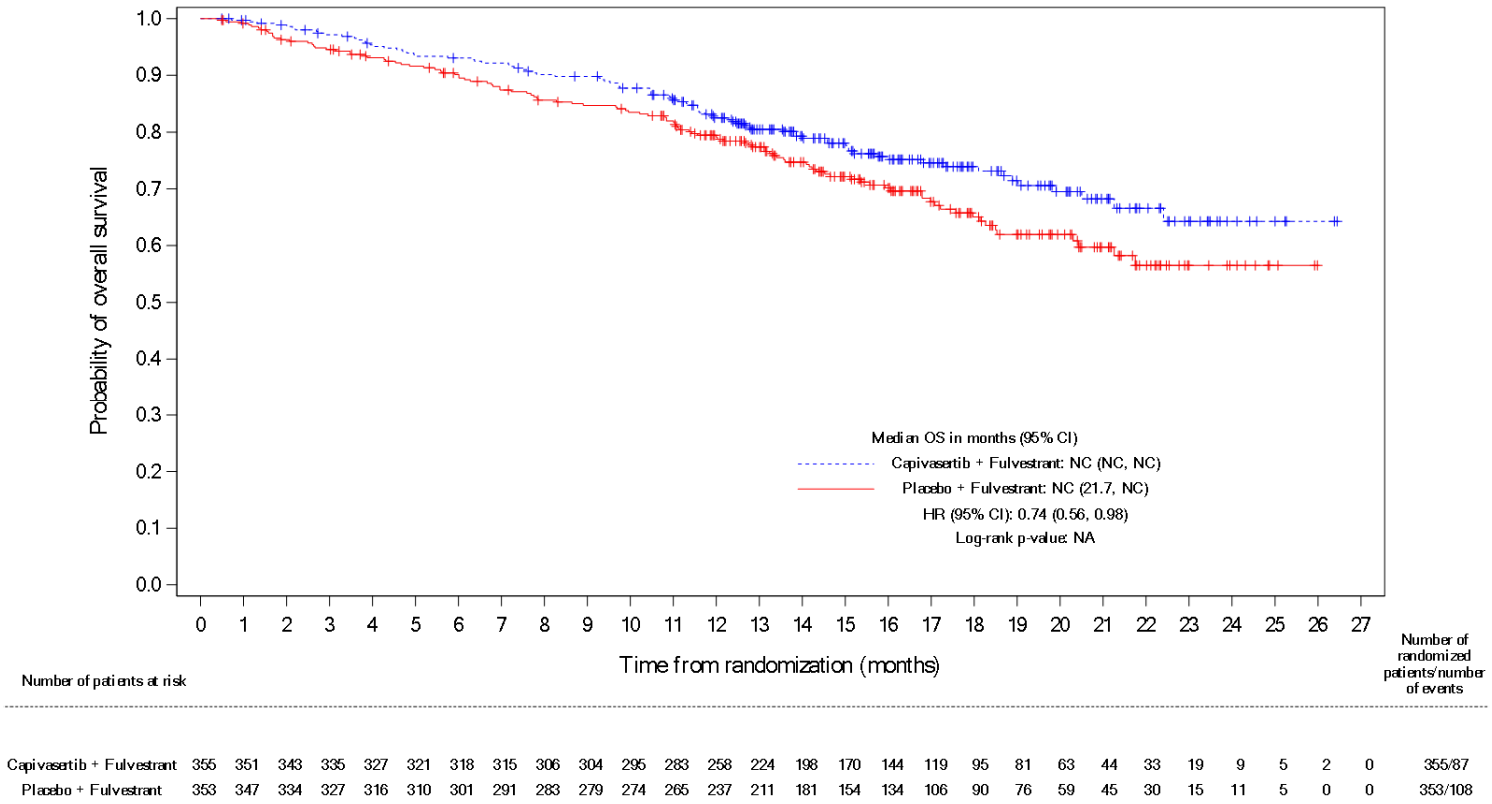
PFS 主要解析時点において OS に有害な影響がないことの評価では、全体集団又は変異ありの集団において、プラセボ+フルベストラント群と比較して、カピバセルチブ+フルベストラント群で OS に及ぼす有害な影響は示唆されなかった。

- 全体集団において、27.5%の患者で死亡が報告された。カピバセルチブ+フルベストラント群で死亡リスクの 26%の低下が認められた（ハザード比：0.74、95% CI：0.56～0.98）（図 9 参照）。
- 変異ありの集団において、30.1%の患者で死亡が報告された。カピバセルチブ+フルベストラント群で死亡リスクの 31%の低下が認められた（ハザード比：0.69、95% CI：0.45～1.05）（図 10 参照）。

ハザード比が 1.0 未満であることは、変異なしの集団（図 11 参照）、変異なしの集団（確定）及び変異不明の集団にも認められた。

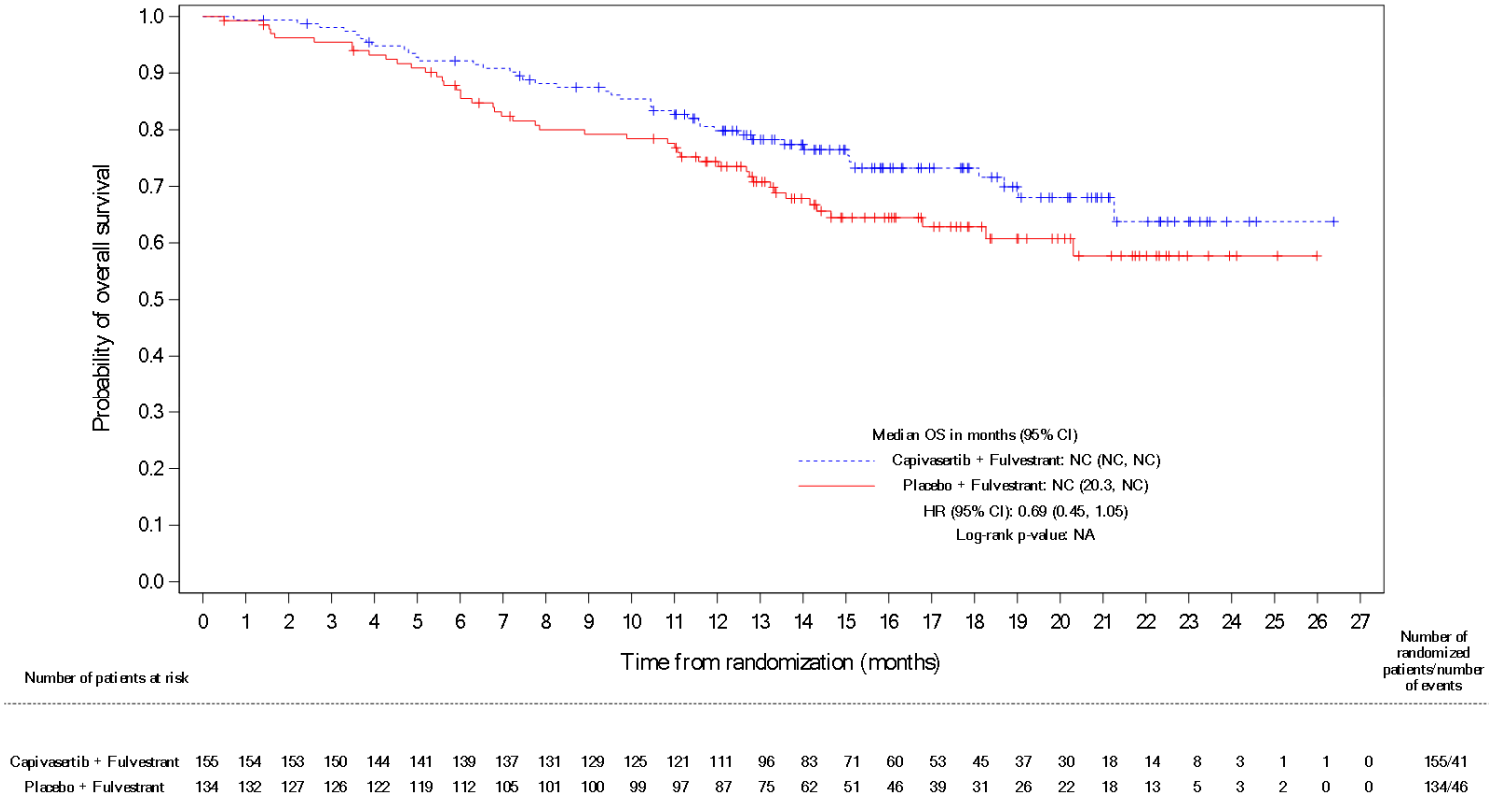
詳細は臨床概要 2.7.3.3.2.2.1 項を参照のこと。

図 9　　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（全体集団、DCO1）



0.01% alpha penalty assigned to assessment of no OS detriment.
Formal analysis not prespecified.
+ indicates a censored observation.
Patients not known to have died at the time of analysis are censored at the last recorded date on which the patient was last known to be alive.
2-sided p-value.
Hazard ratio (HR) calculated using stratified Cox proportional hazards model.
Log-rank test and Cox model were stratified by presence of liver metastases (yes vs no), prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no).
A hazard ratio (HR) < 1 favours capivasertib + fulvestrant.
Source: Figure 14.2.2.2, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1

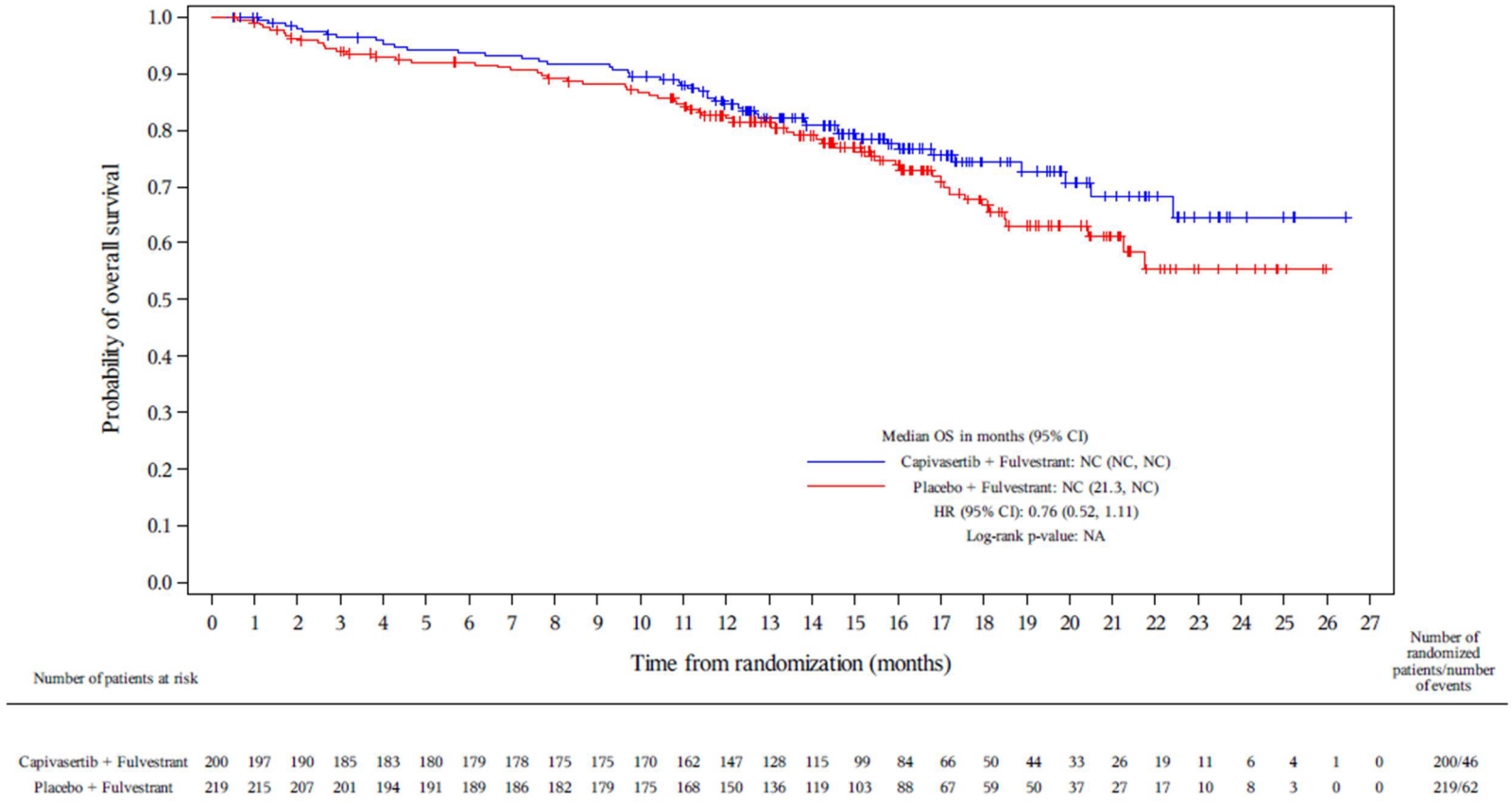
図 10　　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（変異ありの集団、DCO1）



0.01% alpha penalty assigned to assessment of no OS detriment.
Formal analysis not prespecified.
+ indicates a censored observation.
Patients not known to have died at the time of analysis are censored at the last recorded date on which the patient was last known to be alive.
2-sided p-value.
Hazard ratio (HR) calculated using stratified Cox proportional hazards model.
Log-rank test and Cox model were stratified by prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no).
A hazard ratio (HR) < 1 favours capivasertib + fulvestrant.

Source: Figure 14.2.2.9, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1

図 11　　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（変異なしの集団、DCO1）



For Kaplan-Meier plots for OS in the Known Non-altered Population and No Result Population, see Section 3.2.2.1, Module 2.7.3.
+ indicates a censored observation.
Patients not known to have died at the time of analysis are censored at the last recorded date on which the patient was last known to be alive.
2-sided p-value.
Hazard ratio (HR) calculated using stratified Cox proportional hazards model.

Log-rank test and Cox model were stratified by presence of liver metastases (yes vs no), prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no).
A hazard ratio (HR) < 1 favours capivasertib + fulvestrant.
Source: Figure 14.2.2.16, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.2.6 客観的奏効率

ベースライン時に測定可能病変を有する患者において、RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく ORR は、全体集団（71/310 例［22.9%］vs 39/320 例［12.2%］）及び変異ありの集団（38/132 例［28.8%］vs 12/124 例［9.7%］）ともに、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 2.7.3.3.2.2.3 項参照）。

2.5.4.2.7 患者報告アウトカム

EORTC QLQ-C30 の結果から、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全身健康状態／HRQoL が長期間維持されたことが示された。いずれの時点でも、全身健康状態／HRQoL に臨床的に意味のある変化はなかったが、カピバセルチブ+フルベストラント群では全てのサイクルにおいて臨床的に意味のある下痢の悪化が認められた（臨床概要 2.7.3.3.2.2.4 項参照）。

治療の忍容性に対する患者の全般的印象の結果から、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の副作用をそれほど悩ましいと感じておらず、本治療の忍容性が良好であることが示された（CAPItello-291 試験 CSR 12.5.4.2 項参照）。

2.5.4.3 補足的な有効性の結果：FAKTION 試験

FAKTION 試験（ESR）のランダム化第 II 相パートにおいて、140 例が治験治療にランダムに割り付けられ、69 例がカピバセルチブ+フルベストラントの併用投与を受け、71 例がプラセボ+フルベストラントの併用投与を受けた。FAKTION 試験（ESR）は主要目的を達成し、ITT 集団において、プラセボ+フルベストラント群に対して、カピバセルチブ+フルベストラント群では統計学的に有意な PFS の延長が示された。事前に規定した部分集団解析から、PI3K/PTEN 経路変異あり／なしを問わず、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 の延長が示された。OS については十分なデータがなかった（表 7 参照）。探索的な ORR の結果からは、プラセボ+フルベストラント群（6/50 例［12%］）と比較して、カピバセルチブ+フルベストラント群（20/49 例［41%］）では測定可能病変を有する患者で奏効率が高いことが示された。

表 7　FAKTION 試験：無増悪生存期間及び全生存期間

	ITT Population		PI3K/PTEN Pathway Altered Subgroup		PI3K/PTEN Pathway Non-altered Subgroup	
	C + F (N = 69)	P + F (N = 71)	C + F (N = 31)	P + F (N = 28)	C + F (N = 38)	P + F (N = 43)
Progression-free survival						
Number of events (%)	49 (71)	63 (89)	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Median (months)	10.3	4.8	9.5	5.2	10.3	4.8
Adjusted HR (95% CI)	0.58 (0.39, 0.85)		0.59 (0.34, 1.03)		0.56 (0.33, 0.96)	
2-sided p-value	0.0049		0.064		0.035	
Overall survival						
Number of events (%)	21 (30)	31 (44)	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Median (months)	26.0	20.0	30.5	18.7	23.7	20.3
Adjusted HR (95% CI)	0.59 (0.34, 1.05)		0.53 (0.21, 1.33)		0.62 (0.30, 1.28)	

表 7　　FAKTION 試験：無増悪生存期間及び全生存期間

	ITT Population		PI3K/PTEN Pathway Altered Subgroup		PI3K/PTEN Pathway Non-altered Subgroup	
	C + F (N = 69)	P + F (N = 71)	C + F (N = 31)	P + F (N = 28)	C + F (N = 38)	P + F (N = 43)
2-sided p-value	0.071		0.17		0.20	

C, capivasertib; F, fulvestrant; HR, hazard ratio; P, placebo.
Source: (Jones et al 2020)

FAKTION 試験の結果の詳細は、臨床概要 2.7.3.3.4 項を参照のこと。

2.5.5　　安全性の概括評価

2.5.5.1　　安全性データの収集及び解析

カピバセルチブの非臨床毒性試験及び安全性薬理試験に基づき特定されたカピバセルチブの重要なリスクは、糖ホメオスタシス及びインスリンシグナル伝達、心機能並びに腎機能に対する影響であった。非臨床試験で影響が認められた他の組織は、生殖器、肝臓、視床下部–下垂体軸、及び造血系であった。

AKT 阻害剤の臨床試験でよく見られた治験薬に関連すると判断された有害事象には、皮膚障害（発疹）、胃腸症状（下痢、悪心）、高血糖及び疲労が含まれた（Brown and Banerji 2017）。カピバセルチブの臨床試験での安全性評価の計画には、AKT 阻害剤の薬理学的クラスエフェクトを考慮に入れてきた。

本申請を支持する臨床試験での安全性データ収集及び解析方法は一般的なものであった（臨床概要 2.7.4.1.1.3 項参照）。

本申請には、CAPItello-291 試験の主要な安全性解析対象集団及びその他の 3 つの解析対象集団での安全性データを含む（表 8 参照）。

表 8　　本承認申請を裏付ける安全性解析対象集団

解析対象集団	例数	定義	目的
CAPItello-291 試験 安全性解析対象集団	カピバセルチブ＋フルベストラント群：355 例 プラセボ＋フルベストラント群：350 例	CAPItello-291 試験の全体集団で、治験薬（フルベストラント、カピバセルチブ、プラセボ）を 1 回以上投与し、投与した治験薬に基づいて解析した全ての患者	申請対象患者集団でのカピバセルチブ＋フルベストラント併用投与の安全性及び忍容性を評価する主要な安全性データを提示する。カピバセルチブ＋フルベストラント群のデータは、よく見られる副作用とそれらの発現割合の特定の根拠とする。プラセボ対照群のデータは、カピバセルチブとフルベストラントの併用投与の安全性プロファイルに対するカピバセルチブの寄与を評価する根拠とする。
D3610C00001 試験併合集団（FTIH Study Pool）	カピバセルチブ＋フルベストラント群：75 例	D3610C00001 試験パート E 及び F でカピバセルチブを 1 回以上投与した全ての患者	CAPItello-291 試験の安全性解析対象集団とカピバセルチブ＋フルベストラント投与併合集団間での安全性データの相違について理解する。
カピバセルチブ＋フルベストラント投与併合集団（Combined Pool）	カピバセルチブ＋フルベストラント群：430 例	CAPItello-291 試験の安全性解析対象集団のカピバセルチブ＋フルベストラント群及び D3610C00001 試験併合集団の全ての患者	よく見られる有害事象の評価と特徴付けを補足する。
カピバセルチブ単剤投与併合集団（Monotherapy Pool）	カピバセルチブ群：165 例	D3610C00001 試験パート A～D、日本人の安全性／薬物動態試験（D3610C00004）、及び製剤／食事の影響試験（D3610C00007）におけるカピバセルチブ 480 mg BD 4 on/3 off の用法・用量で、カピバセルチブを 1 回以上単独投与した全ての患者	カピバセルチブをフルベストラントと併用投与したときの安全性プロファイルに対するカピバセルチブ単独投与の潜在的な寄与を示す。

CAPItello-291 試験の安全性解析対象集団より規模の大きいカピバセルチブ＋フルベストラント投与併合集団を用いて、部分集団解析を実施した。D3610C00001 試験パート E 及び F では、試験の目的及び対象集団の違いから、糖尿病の既往歴、閉経状態、CDK4/6 阻害薬の前治療歴は収集しなかったため、これらの因子は当該部分集団解析には含めなかった。*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異状態について、CAPItello-291 試験と D3610C00001 試験パート E 及び F で用いた分析法が異なったため、CAPItello-291 試験の安全性解析対象集団を用いて当該因子による部分集団解析も実施した。

2.5.5.2 安全性の評価：CAPItello-291 試験

CAPItello-291 試験の安全性データは、カピバセルチブの複数の関連する試験から得た安全性の併合データにより支持され、申請対象患者集団でカピバセルチブをフルベストラントと併用投与したときの安全性及び忍容性のプロファイルは許容可能であることが示された。

2.5.5.2.1 曝露状況

CAPItello-291 試験のカピバセルチブ＋フルベストラント群で認められた PFS の中央値の延長と一貫して、カピバセルチブ＋フルベストラント群でのカピバセルチブとフルベストラントの総投与期間の中央値は、プラセボ＋フルベストラント群での総投与期間と比較して長かった。カピバセルチブの総投与期間と実投与期間は同程度であり、休薬期間が短かったことが示された。カピバセルチブ＋フルベストラント投与併合集団の投与期間は、CAPItello-291 試験のカピバセルチブ＋フルベストラント群の投与期間と同程度であった（表 9 参照）。

表 9 カピバセルチブ／プラセボへの曝露：CAPItello-291 試験、D3610C00001 試験併合集団及びカピバセルチブ＋フルベストラント投与併合集団（安全性解析対象集団）

		CAPItello-291 SAS		FTIH Study Pool	Combined Pool
		Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Total treatment duration (months) - capivasertib/placebo [a]	Median	5.4	3.6	4.0	5.1
	Min, max	0, 26	0, 25	0, 28	0, 28
	Total treatment years	211.0	164.2	37.1	248.1
Actual treatment duration (months) - capivasertib/placebo [b]	Median	5.3	3.5	2.3	3.9
	Min, max	0, 26	0, 24	0, 16	0, 26
	Total treatment years	206.7	162.2	20.8	227.5

[a] Total treatment duration = (min(date of last dose date where dose > 0 + scheduled off treatment days, date of death, date of DCO)- first dose date + 1)/(365.25/12).

[b] Actual treatment duration = total treatment duration minus the total duration of dose interruptions (including any planned no dose periods occurring before the planned dose is resumed).

Source: Table 2.7.4.2.1, Safety Appendices in Module 5.3.5.3

2.5.5.2.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

CAPItello-291 試験の主要な安全性解析対象集団は、申請対象患者集団である、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−乳癌の成人患者を反映する集団であった。

D3610C00001 試験併合集団には、*AKTI* 又は *PTEN* 遺伝子変異を有する進行又は転移性の ER+乳癌の成人患者を含めた。フルベストラントの前治療歴がある患者は 75 例中 47 例であった。CAPItello-291 試験のカピバセルチブ＋フルベストラント群と差が認められた人口統計学的特性及

びその他のベースライン特性について、D3610C00001 試験併合集団では、アジア人患者の割合（D3610C00001 試験 16.0% vs CAPItello-291 試験カピバセルチブ＋フルベストラント群 26.8%、以下同順）、ECOG Performance status が 0 の患者の割合（36.0% vs 61.7%）及びベースライン時の HbA1c が 6.5%以上の患者の割合（2.7% vs 5.9%）がそれぞれ低かった。D3610C00001 試験では、1 型又は 2 型糖尿病は除外基準に含まれたが、CAPItello-291 試験では 2 型糖尿病については、スクリーニング時に HbA1c が 8.0%未満、かつ、インスリン治療が不要な患者は適格とした（臨床概要 2.7.4.1.3.1 項参照）。

2.5.5.2.3 有害事象及び副作用

CAPItello-291 試験の主要な安全性解析対象集団のカピバセルチブ＋フルベストラント群で発現した有害事象を表 10 に要約する。

表 10 カピバセルチブ＋フルベストラント群での有害事象の要約：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団）

事象の種類	カピバセルチブ＋フルベストラント群での主な結果	詳細な要約の臨床概要 2.7.4 の参照先
有害事象	有害事象は 96.6%の患者で発現した。最もよく見られた有害事象は下痢（72.4%）、発疹（グループ化事象）[a]（38.0%）、悪心（34.6%）、疲労（20.8%）及び嘔吐（20.6%）であった。	2.7.4.2.1.1.1 項
重症度別の有害事象	有害事象の最大 CTCAE Grade は大半の患者で 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 以上の有害事象は 42.8%の患者で発現した。最もよく見られた CTCAE Grade 3 以上の有害事象は、発疹（グループ化事象）[a]（12.1%）、下痢（9.3%）、高血糖（2.3%）及び低カリウム血症（2.3%）であった。	2.7.4.2.1.1.3 項
死亡	死亡に至った有害事象は 4 例（1.1%）に発現した。これらの事象は、急性心筋梗塞、脳出血、誤嚥性肺炎及び敗血症であり、いずれの事象も治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。報告された死亡の大半は病勢進行によるものであった。	2.7.4.2.1.2 項
重篤な有害事象	重篤な有害事象は 16.1%の患者で発現した。最もよく見られた重篤な有害事象は、発疹（グループ化事象）[a]（2.0%）、下痢（1.7%）及び嘔吐（1.1%）であった。	2.7.4.2.1.3.1 項
治験薬の投与中止に至った有害事象	カピバセルチブの投与中止に至った有害事象は 13.0%の患者で発現した。最もよく見られたカピバセルチブの投与中止に至った有害事象は、発疹（グループ化事象）[a]（4.5%）、下痢（2.0%）及び嘔吐（2.0%）であった。	2.7.4.2.1.4.1 項

表 10　カピバセルチブ＋フルベストラント群での有害事象の要約：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団）

事象の種類	カピバセルチブ＋フルベストラント群での主な結果	詳細な要約の臨床概要 2.7.4 の参照先
治験薬の用量変更に至った有害事象	カピバセルチブの休薬に至った有害事象は 38.9%の患者で発現した。最もよく見られたカピバセルチブの休薬に至った有害事象は、発疹（グループ化事象）[a]（11.8%）、下痢（9.9%）及び嘔吐（3.1%）であった。 カピバセルチブの減量に至った有害事象は 19.7%の患者で発現した。最もよく見られたカピバセルチブの減量に至った有害事象は、下痢（7.9%）、発疹（グループ化事象）[a]（4.5%）及び嘔吐（1.7%）であった。カピバセルチブの最初の減量までの期間は短く、初期の投与サイクル中で認められた。患者の大半が治験薬投与開始後 2 か月以内に安定用量に達した。	2.7.4.2.1.4.2 項

[a] 発疹（注目すべき有害事象のグループ化事象）には、発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹及びそう痒性皮疹を含む。

基礎療法の内分泌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 試験でのカテゴリー別の有害事象の発現割合は、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。カピバセルチブ単剤投与併合集団でのカテゴリー別の有害事象の発現割合は、CAPItello-291 試験のカピバセルチブ＋フルベストラント群と比較して高かった。これは、より高い用量のカピバセルチブ 480 mg BD 4 on/3 off の用法・用量で予想されたとおりであり、フルベストラントとの併用投与では、カピバセルチブは低い用量である 400 mg BD 4 on/3 off の用法・用量の選択を支持するものであった（臨床概要 2.7.4.2.1 項及び 2.5.3.7 項参照）。

CAPItello-291 試験の注目すべき有害事象及びその他の有害事象の解析の詳細については、臨床概要 2.7.4.2.1.5 項及び 2.7.4.2.1.6 項を参照のこと。

カピバセルチブの副作用

プラセボ対照の CAPItello-291 試験での主要な安全性解析対象集団は、副作用の特定にあたり、最適な根拠となると考えられた。客観的基準を有害事象のデータに適用して潜在的副作用を選定した後、これらの潜在的副作用を臨床的に検討した。詳細は、臨床概要 2.7.4.1.1.3.4 項に示した。この方法にて選択されなかった副作用を特定するため、CAPItello-291 試験及び第 I 相試験の全ての安全性データについて、医学的関連性及び治験薬との関連性を臨床的に検討した。投与群間の事象の発現件数の差、及び交絡因子（例、既存の医学的状態、併用薬、併発した有害事象又は対象疾患の症状）を考慮に入れた。他の試験のデータに基づくカピバセルチブの既知の副作用は、カピバセルチブとフルベストラントの併用投与の副作用とみなした。

本解析に基づき、表 11 に要約したとおり、CAPItello-291 試験では以下の事象をカピバセルチブの副作用と特定した。

- 新たな副作用：消化不良、粘膜の炎症、薬疹、中毒性皮疹、皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、グリコヘモグロビン増加、味覚不全、尿路感染（尿路感染及び膀胱炎の基本語を含む）、血中クレアチニン増加、疲労、貧血

- 解析前の既知の副作用：過敏症（薬物過敏症及び過敏症の基本語を含む）、高血糖（高血糖及び血中ブドウ糖増加の基本語を含む）、食欲減退、下痢（下痢及び排便回数増加の基本語を含む）、悪心、嘔吐、口内炎（口内炎、アフタ性潰瘍及び口腔内潰瘍形成の基本語を含む）、発疹（紅斑、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹及びそう痒性皮疹の基本語を含む）、皮膚乾燥、そう痒症及び多形紅斑

表 11　副作用：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	ADR grouped term	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)		Placebo + fulvestrant (N = 350)	
		Any Grade, frequency, number (%) of patients	Grade 3 or 4, number (%) of patients	Any Grade, frequency, number (%) of patients	Grade 3 or 4, number (%) of patients
感染症および寄生虫症	尿路感染 [a]	Very common 48 (13.5)	6 (1.7)	Common 24 (6.9)	0
血液およびリンパ系障害	貧血	Very common 37 (10.4)	7 (2.0)	Common 17 (4.9)	4 (1.1)
免疫系障害	過敏症 [b]	Uncommon 3 (0.8)	0	NA 0	0
代謝および栄養障害	高血糖 [c]	Very common 60 (16.9)	8 (2.3)	Common 14 (4.0)	1 (0.3)
	食欲減退	Very common 59 (16.6)	1 (0.3)	Common 22 (6.3)	2 (0.6)
神経系障害	味覚不全	Common 21 (5.9)	0	Common 4 (1.1)	0
胃腸障害	下痢 [d]	Very common 257 (72.4)	33 (9.3)	Very common 70 (20.0)	1 (0.3)
	悪心	Very common 123 (34.6)	3 (0.8)	Very common 54 (15.4)	2 (0.6)
	嘔吐	Very common 73 (20.6)	6 (1.7)	Common 17 (4.9)	2 (0.6)
	口内炎 [e]	Very common 61 (17.2)	7 (2.0)	Common 19 (5.4)	0
	消化不良	Common 18 (5.1)	0	Common 7 (2.0)	0
皮膚および皮下組織障害	発疹 [f]	Very common 143 (40.3)	44 (12.4)	Common 29 (8.3)	1 (0.3)
	そう痒症	Very common 44 (12.4)	2 (0.6)	Common 23 (6.6)	0
	皮膚乾燥	Common 25 (7.0)	0	Common 15 (4.3)	1 (0.3)
	多形紅斑	Common 6 (1.7)	3 (0.8)	NA 0	0
	薬疹	Common 4 (1.1)	4 (1.1)	NA 0	0

表 11　副作用：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC	ADR grouped term	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)		Placebo + fulvestrant (N = 350)	
		Any Grade, frequency, number (%) of patients	Grade 3 or 4, number (%) of patients	Any Grade, frequency, number (%) of patients	Grade 3 or 4, number (%) of patients
	皮膚炎	Uncommon 3 (0.8)	0	Uncommon 1 (0.3)	0
	全身性剥脱性皮膚炎	Uncommon 2 (0.6)	2 (0.6)	NA 0	0
	中毒性皮疹	Uncommon 1 (0.3)	0	NA 0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	Very common 74 (20.8)	2 (0.6)	Very common 45 (12.9)	2 (0.6)
	粘膜の炎症	Common 11 (3.1)	1 (0.3)	Uncommon 1 (0.3)	0
臨床検査	血中クレアチニン増加	Common 16 (4.5)	1 (0.3)	Uncommon 2 (0.6)	0
	グリコヘモグロビン増加	Common 5 (1.4)	0	NA 0	0

[a] 尿路感染（副作用のグループ化事象）には、基本語の尿路感染及び膀胱炎を含む。

[b] 過敏症（副作用のグループ化事象）には、基本語の過敏症及び薬物過敏症を含む。

[c] 高血糖（副作用のグループ化事象）には、基本語の高血糖及び血中ブドウ糖増加を含む。

[d] 下痢（副作用のグループ化事象）には、基本語の下痢及び排便回数増加を含む。

[e] 口内炎（副作用のグループ化事象）には、基本語の口内炎、アフタ性潰瘍及び口腔内潰瘍形成を含む。

[f] 発疹（副作用のグループ化事象）には、基本語の紅斑、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹及びそう痒性皮疹を含む。

Number (%) of patients with ADRs, sorted by System Organ Class and descending frequency for ADR grouped term in the capivasertib + fulvestrant arm of the CAPItello-291 study.
MedDRA Version 25.0
ADR：副作用、SOC：器官別大分類、MedDRA：国際医薬用語集
Source: Table 2.7.4.10.2 and Table 2.7.4.10.3, Safety Appendices in Module 5.3.5.3

事象の特性、発現割合及び重症度に基づき、最も重要な副作用は、高血糖、下痢及び CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用と考えられる。これらの事象のうち、2.5.6.3 項及び 2.5.8 項に示すように、高血糖及び CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用は、カピバセルチブの重要なリスクである。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これらの副作用を特徴付けるデータを以下に要約する。

<u>高血糖</u>

空腹時グルコース濃度の中央値に臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった。空腹時グルコースの CTCAE Grade の増加は 36.6%の患者で認められ、大半が最大 1 Grade の増加であった。

カピバセルチブのこれまでに得られた臨床データに基づき、絶食の有無を問わないグルコース濃度のベースラインからの増加は、カピバセルチブの初回投与後 4 時間に認められることが予想された。進行固形悪性腫瘍患者を対象とした製剤／食事の影響試験（D3610C00007）では、血漿グルコース濃度は、カピバセルチブ投与後に増加し、カピバセルチブの C_{max} に到達する時間である投与後約 4 時間に最高濃度に達し、概ね投与後 8 時間以上でベースライン値に戻る傾向が認められた（Dean et al 2018）。

HbA1c データから、血中グルコース濃度は時間と共に十分にコントロールされることが示された。HbA1c の中央値は、Cycle 4 に基準値上限近くまで、わずかに増加し、その後、投与期間中は一定であった。HbA1c がベースライン時に基準値範囲内にあり、投与期間中に基準値上限を超えた患者は、データが利用可能であった患者の 50.8%であった。

高血糖（グループ化事象）[1]は 60 例（16.9%）で発現した。高血糖の大半は、投与初期である最初の Cycle 1 又は Cycle 2 中に発現した。大半の事象は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。カピバセルチブ＋フルベストラント群 1 例で、カピバセルチブの最終投与後 5 日に Grade 4 の高血糖が発現した。本患者は肥満の現病歴を有しており、知覚異常を認め、その 2 日後に発現した敗血症により死亡した。高血糖に対し治療を要した患者は 60 例中 28 例（46.7%）であり、最も多く使用された抗糖尿病薬はメトホルミン（18/60 例［30.0%］）であった。カピバセルチブの休薬を要した患者（9/60 例［15.0%］）及び減量を要した患者（2/60 例［3.3%］）はわずかであった。CTCAE Grade 4 の高血糖を発現した患者（1.7%）は、本事象によりカピバセルチブの投与を中止した。DCO1 時点で、高血糖の事象は 60 例中 37 例（61.7%）で回復又は軽快し、60 例中 28 例（46.7%）で未回復であった。

病態生理の一環として血糖値が増加したことが知られているその他の有害事象の発現は、カピバセルチブ＋フルベストラント群では非常に少なく、内訳は、グリコヘモグロビン増加（5 例［1.4%］）、糖尿病性代謝代償不全（2 例［0.6%］）、糖尿病性ケトアシドーシス（1 例［0.3%］）及び糖尿病（1 例［0.3%］）であった。これらの事象の大半は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。1 例に発現した CTCAE Grade 4 の糖尿病性ケトアシドーシスは、カピバセルチブの投与中止に至った。本患者は、2 型糖尿病の基礎疾患を有しており、ベースライン時の HbA1c は 7.6%及び空腹時血糖値は 9.546 mmol/L であり、併発性の尿路感染を有していた。1 例に発現した糖尿病性代謝代償不全は CTCAE Grade 3 で重篤な有害事象であり、下痢及び腎不全の重篤な有害事象も併発した。本患者は 14 日間カピバセルチブ 400 mg BD を連日投与されていた。カピバセルチブは休薬され、糖尿病性代謝代償不全は回復した。もう 1 例に発現した糖尿病性代謝代償不全は CTCAE Grade 2 で非重篤であった。本患者のベースライン時の HbA1c は 6.6%であり、3 種類の抗糖尿病薬（ダパグリフロジン、ピオグリタゾン、アログリプチン）の併用治療を受けていた。糖尿病性代謝代償不全はステロイド治療に関連があると報告され、治験薬に対する処置は行われず、本事象は回復した。

<u>下痢</u>

下痢（グループ化事象）[2]は 257 例（72.4%）で発現した。下痢の大半は Grade 1 であり、重度の合併症はほとんど認められなかった。下痢は、概ね最初の投与サイクル中に発現した。大半の事象（151/257 例［58.8%］）は支持療法により管理可能であった。カピバセルチブを休薬した患者は、257 例中 35 例（13.6%）、カピバセルチブを減量した患者は 257 例中 28 例（10.9%）であった。下痢の有害事象によりカピバセルチブの投与を中止した患者（7/257 例［2.7%］）は少なかった。DCO 時点で、下痢は大半の患者（207/257 例［80.5%］）で回復又は軽快していた。

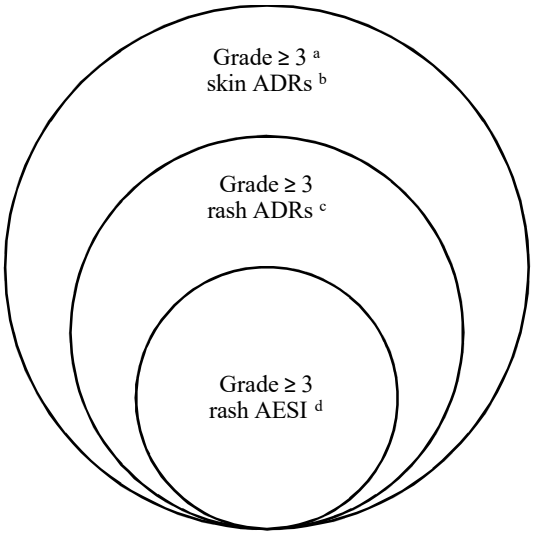
[1] 高血糖のグループ化事象には、基本語の血中ブドウ糖増加及び高血糖を含む。
[2] 下痢のグループ化事象には、基本語の下痢、排便回数増加及び消化管運動過剰を含む。

患者報告アウトカムのデータは、有害事象の報告と同様であり、下痢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。下痢の発現割合はカピバセルチブ＋フルベストラント群で高かったものの、患者報告アウトカムのデータから全身健康状態／HRQoL には臨床的に意味のある変化はなかったことが示された。

CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用

CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用（グループ化事象）[3]は、注目すべき有害事象の発疹のグループ化事象に含まれる全ての基本語及び器官別大分類が「皮膚および皮下組織障害」の副作用として特定された基本語（そう痒症、皮膚乾燥、皮膚炎及び中毒性皮疹を除く）で構成されている（図 12 参照）。そう痒症及び皮膚乾燥は、2.5.8 項に要約した方法に基づき、重要なリスクの基準に合致しないと考えられるため、グループ化事象には含まれていない。皮膚炎及び中毒性皮疹は、CAPItello-291 試験のカピバセルチブ＋フルベストラント群で、CTCAE Grade 3 以上の事象として発現しなかったため、グループ化事象には含まれていない。

図 12　　CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用（グループ化事象）の定義



[a] No CTCAE Grade 4 or 5 skin ADRs were reported in CAPItello-291.

[b] 皮膚に関連する副作用の MedDRA 基本語：発疹の副作用の全ての基本語及び基本語の多形紅斑、薬疹及び全身性剥脱性皮膚炎

[c] 発疹の副作用の MedDRA 基本語：注目すべき有害事象の発疹の全ての基本語並びに基本語の紅斑及び紅斑性皮疹

[d] 注目すべき有害事象の MedDRA 基本語：発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹及びそう痒性皮疹

ADR：副作用、AESI：注目すべき有害事象、CTCAE：有害事象共通用語規準、MedDRA：国際医薬用語集

CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用は 53 例（14.9%）に発現した。発現時期は、概ね投与第 2 週目であった。CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用に対して治療を要した患者は 53 例中 51 例（96.2%）であり、治療の内訳は、外用副腎皮質ホルモン剤（29/53 例［54.7%］）、抗ヒスタミン剤（37/53 例［69.8%］）及び全身性コルチコステロイド（27/53 例［50.9%］）であった。カピバセルチブを休薬した患者は 53 例中 39 例（73.6%）、カピバセルチ

[3] 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。

ブを減量した患者は 53 例中 17 例（32.1%）であった。CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用により、53 例中 13 例（24.5%）がカピバセルチブの投与を中止した。DCO 時点で、CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用は大半の患者（47/53 例［88.7%］）で回復又は軽快していた。

2.5.5.2.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

内因性要因

検討した内因性要因（性別、年齢、人種、体重、WHO/ECOG Performance status、ベースライン時の HbA1c、糖尿病の既往歴、閉経状態）について、一部の部分集団間で有害事象の発現割合に数値的な差が認められたものの、カピバセルチブ＋フルベストラント併用投与の安全性プロファイルに内因性要因が及ぼす影響は認められなかった。更に、カピバセルチブの薬理作用に基づき予想されたとおり、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の状態による安全性の差は認められなかった。

外因性要因

CAPItello-291 試験のカピバセルチブ＋フルベストラント併用投与の安全性プロファイルに CDK4/6 阻害薬による前治療歴が及ぼす影響は認められなかった。

妊娠及び授乳時の使用

妊娠中の女性でのカピバセルチブの使用に対するデータは得られていない。妊娠期及び授乳期のラットにカピバセルチブを投与したとき、胚の生存及び出生後初期の発育への有害作用が認められた。これらの影響は、カピバセルチブの薬理作用に基づくと考えられ、予想されたものであった。妊娠中又は妊娠の可能性がある避妊具を使用しない女性では、カピバセルチブの投与は推奨されない。

カピバセルチブ又はその代謝物がヒトの乳汁中に移行するか否かは分かっていない。授乳期出生児でカピバセルチブの曝露が確認されており、カピバセルチブが乳汁中に移行することを示している可能性がある。授乳期の小児に対するリスクは否定できない。カピバセルチブの投与中は授乳を中止すべきである。

過量投与

カピバセルチブの過量投与に関する入手可能な臨床データから、過量投与で推定される症状は確立されていない。

CAPItello-291 試験の治験実施計画書に沿って、カピバセルチブを 400 mg BD 4 on/3 off の用法・用量を超えて投与した場合は、いずれも電子症例報告書に過量投与として収集した。つまり、投与予定日にカピバセルチブを 400 mg BD を超えて投与した場合に加えて、休薬日にカピバセルチブを投与した場合も過量投与として取り扱った。

カピバセルチブ＋フルベストラント群で、治験実施計画書での定義に基づいて報告されたカピバセルチブの過量投与（本項では以下、規定外投与）が 16.3%の患者に認められた。カピバセルチブの規定外投与が認められた患者の大半で、規定外投与の回数は 1 回のみであった。規定外投与が認められた患者の割合は、最初の 4 週間の投与サイクルで最も高く、その後、減少したと考えられた。規定外投与の期間の中央値は 1 日であった。

カピバセルチブの規定外投与の大半は、休薬日に認められたことから、患者自身が休薬日にカピバセルチブを誤って投与した可能性がある。投与サイクル数が増え、規定外投与の発現回数が

減少したことから、患者が 4 on/3 off の用法・用量に慣れてくるにつれて誤投与は経時的に解消する。

臨床的問題のあるカピバセルチブの過量投与は 1 例に認められ、本過量投与は、治験責任（分担）医師により、有害事象と関連すると判断された。本患者は、カピバセルチブ 400 mg BD で 14 日間連続投与されており、CTCAE Grade 3 の重篤な有害事象である下痢、糖尿病性代謝代償不全及び腎不全を発現した。これらの事象は回復した。

薬物乱用

カピバセルチブの薬理学的特性に基づき、カピバセルチブは薬物乱用を引き起こす可能性は低く、臨床試験プログラムで得られた結果からカピバセルチブが薬物乱用を引き起こすことは示されていない。

離脱症状及び反跳現象

カピバセルチブ投与に関連する離脱症状又は反跳現象を評価する正式な試験は実施していない。カピバセルチブの薬理学的特性に基づき、カピバセルチブは離脱症状又は反跳現象を引き起こす可能性は低い。カピバセルチブの投与中止後に離脱症状を示す有害事象は認められなかった。

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

カピバセルチブは自動車運転及び機械操作能に影響を及ぼさない。しかしながら、カピバセルチブ投与期間中に疲労が報告されており、疲労の症状を認める患者に対しては自動車運転及び機械操作の際は注意するよう指導すること。

カピバセルチブが自動車運転及び機械操作能に及ぼす影響はない又は著しい影響はない。

特別な集団及び状況に関する詳細は、臨床概要 2.7.4.6 項を参照のこと。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 カピバセルチブによる治療

2.5.6.1.1 疾患又は状態

全世界で、乳癌は女性の癌による死亡の主な原因であり、2020 年には約 685,000 人の死亡が報告されている（GLOBOCAN 2020）。男性では、乳癌はまれである（Siegel et al 2022）。HR+/HER2−乳癌は、乳癌の中で最も多いサブタイプであり、乳癌全体の約 70%を占めている（Howlader et al 2014）。進行乳癌は依然として事実上、治癒困難な疾患である（Gennari et al 2021）。

2.5.6.1.2 現在の治療選択肢

進行性の HR+/HER2−乳癌に対して選択される治療は、多くの場合で内分泌療法を含む逐次療法である。大半の患者での転移性疾患に対して、内分泌療法と CDK4/6 阻害薬との併用が標準一次治療と考えられており、いくつかの試験で PFS 及び OS の延長が認められている（Gennari et al 2021、Hortobagyi et al 2021、Im et al 2019、Slamon et al 2020、Sledge et al 2020）。最終的に腫瘍は内分泌療法に抵抗性を示すようになり、進行し、異なる治療が必要となる。現行の国際的な治療ガイドラインでは、フルベストラントを含む内分泌療法の単独療法がその後の選択肢となっているが（NCCN 2023）、最近、CDK4/6 阻害薬による治療を受けた患者集団では、PFS が短いこと

が示されている（Bidard et al 2022、Kalinsky et al 2022、Lindeman et al 2021、Tolaney et al 2022）。内分泌療法の単独療法に対して内分泌療法を含む併用療法が望ましい選択肢と判断される場合、フルベストラントと alpelisib の併用投与は *PIK3CA* 遺伝子変異を有する乳癌の男性及び閉経後の女性に限定される。これは、主要な試験である SOLAR-1 試験の結果に基づくものであり、本試験では、フルベストラントと alpelisib を併用投与した集団で PFS 及び ORR が改善し、有効性が大きく改善した（André et al 2019）。しかしながら、ランダム化された CDK4/6 阻害薬による前治療歴がある患者でのデータは極めて限られており、SOLAR-1 試験では alpelisib 群での有害事象による投与中止の割合は 25%であった。エベロリムスとエキセメスタンとの併用投与は、BOLERO-2 試験の結果のみに基づき、閉経後の女性に対して承認されている。本試験では、PFS の延長と ORR（9.5%）の限定的なベネフィットが示され、有害事象による投与中止の割合は 19%であった（Baselga et al 2012）。CDK4/6 阻害薬による前治療歴がある患者を対象としたエベロリムスとエキセメスタンとの併用投与の試験は正式には実施されていない。これらのことから、CDK4/6 阻害薬の併用を問わない内分泌療法による治療後に再発又は病勢進行が認められた患者に対して、内分泌療法の有用性を拡大することで、化学療法の必要性を遅らせることが可能な忍容性を有する治療法が求められている。

HR+/HER2–進行乳癌患者に対する現行の治療選択肢の詳細については、2.5.1.2.2 項に示した。

2.5.6.2 ベネフィット

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、本申請対象患者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（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がある患者を多く（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。

CAPItello-291 試験での ORR は、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高く、CAPItello-291 試験で認められた PFS 延長のベネフィットを支持するものであった。

探索的評価項目である EORTC QLQ-C30 により評価された全身健康状態／QoL は、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長期間維持された。

2.5.6.3 リスク

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。

フルベストラントの既知の安全性プロファイル（Faslodex SmPC）と比較して、プラセボ＋フルベストラント群で新たな安全性の懸念は認められなかった。フルベストラントの一般的な副作用には、注射部位疼痛、悪心、骨痛、関節痛、頭痛及び背部痛が含まれる。

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）[4]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）[5]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。

高血糖

高血糖は、PI3K/AKT/PTEN シグナル伝達経路の阻害に起因する直接的な有害作用である。

臨床データに基づき、血糖値はカピバセルチブの投与直後に増加するが、薬物クリアランスと共に減少し、投与予定日外の日まで血糖値の増加は持続しないことが予想される。

CAPItello-291 試験では、高血糖の有害事象の大半は、投与後初期に発現し、重症度が CTCAE Grade 1 又は 2 であり、支持療法及び／又はカピバセルチブの用量変更により管理可能であった。

CAPItello-291 試験で示されたように、高血糖のリスクは、薬物療法や、その後必要に応じて、重症度に基づく用量変更などの介入により、管理可能であると考えられる。CAPItello-291 試験では、1 型糖尿病及びインスリン治療が必要な 2 型糖尿病の患者は含まれていなかったことから、糖尿病の既往歴を有する患者では慎重に観察すべきであり、糖尿病の治療を強化する必要がある可能性がある。

CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用

発疹は、PI3K/AKT/PTEN シグナル伝達経路の阻害に起因する有害作用である。

CAPItello-291 試験では、CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用の大半は、投与後初期に発現し、支持療法及び／又はカピバセルチブの用量変更により管理可能であった

CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用のリスクは、CAPItello-291 試験で示されたように重症度に基づく用量変更や、患者の発疹や皮膚炎の徴候及び症状を観察する等により、管理可能であると考えられる。発疹が発現した際には、発疹が持続する及び／又は過去に CTCAE Grade 3 の発疹が発現したことのある患者では、局所ステロイド薬及び／又は経口抗ヒスタミン薬の継続による二次予防を考慮の上、皮膚科医へ速やかに相談し、診断精度を向上させて適切な管理を行うことが推奨される。

2.5.6.4 ベネフィット・リスクの評価

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–乳癌患者に対する治療において、カピバセルチブとフルベストラントの併用投与は全般的に良好なベネフィット・リスクのプロファイルを有していることがデータ全般から示された。

[4] 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。
[5] 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。

治療効果は、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異ありの集団に限られたものではなく、これは非臨床試験から得たデータにより支持され、臨床的に関連する全ての部分集団で一貫していた。特に、CDK4/6 阻害薬による前治療歴がない（主治医が当該治療を適格でないと判断した、又は当該治療を受けることができなかった）患者と CDK4/6 阻害薬による前治療歴がある患者で一貫したベネフィットが認められた。

CAPItello-291 試験のカピバセルチブ＋フルベストラント併用投与の全体的な安全性プロファイルは、特に、PI3K/AKT/PTEN 経路を標的とする薬剤の投与で一般的な有害事象に関して、本併用投与の既知の安全性プロファイルと一貫していると考えられた。発現した事象の大半は Grade が低く、毒性は用量変更及び／又は支持療法の使用により概ね管理可能であった。有害事象による投与中止の発現割合は比較的低かった。

カピバセルチブ＋フルベストラント併用投与は、進行疾患に対する内分泌療法（治療可能な場合の CDK4/6 阻害薬の投与を含む）の前治療歴がある患者において、重要な治療選択肢の 1 つになると考えられる。

以上より、CAPItello-291 試験で得たデータは、申請する効能・効果である「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 で陰性と定義される）乳癌の成人患者の治療として、カピバセルチブとフルベストラントを併用投与」を支持するものであると考える。

2.5.7 参考文献

Abu-Khalaf et al 2023

Abu-Khalaf MM, Alex Hodge K, Hatzis C, Baldelli E, El Gazzah E, Valdes F, et al. AKT/mTOR signaling modulates resistance to endocrine therapy and CDK4/6 inhibition in metastatic breast cancers. NPJ precision oncology. 2023;7(1):18.

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. Nature communications. 2021;12(1):5112.

André et al 2019

André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. The New England journal of medicine. 2019;380(20):1929-40.

Banerji et al 2018

Banerji U, Dean EJ, Pérez-Fidalgo JA, Batist G, Bedard PL, You B, et al. A Phase I open-label study to identify a dosing regimen of the pan-AKT inhibitor AZD5363 for evaluation in solid tumors and in *PIK3CA*-mutated breast and gynecologic cancers. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2018;24(9):2050-9.

Baselga et al 2012

Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. The New England journal of medicine. 2012;366(6):520-9.

Bidard et al 2022

Bidard F-C, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III EMERALD trial. J Clin Oncol. 2022;40(28):3246-56.

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. Science translational medicine. 2015;7(283):283ra51.

Brown and Banerji 2017

Brown JS, Banerji U. Maximising the potential of AKT inhibitors as anti-cancer treatments. Pharmacology & therapeutics. 2017;172:101-15.

Burman et al 2009

Burman C-F, Sonesson C, Guilbaud O. A recycling framework for the construction of Bonferroni-based multiple tests. Statistics in medicine. 2009;28(5):739-61.

Cardoso et al 2018

Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4)†. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2018;29(8):1634-57.

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 discovery. 2020;10(1):72-85.

Cristofanilli et al 2016

Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2016;17(4):425-39.

Curtis et al 2012

Curtis C, Shah SP, Chin S-F, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. Nature. 2012;486(7403):346-52.

Davies et al 2012

Davies BR, Greenwood H, Dudley P, Crafter C, Yu D-H, Zhang J, et al. Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background. Molecular cancer therapeutics. 2012;11(4):873-87.

Dean et al 2018

Dean E, Banerji U, Schellens JHM, Krebs MG, Jimenez B, van Brummelen E, et al. A Phase 1, open-label, multicentre study to compare the capsule and tablet formulations of AZD5363 and explore the effect of food on the pharmacokinetic exposure, safety and tolerability of AZD5363 in patients with advanced solid malignancies: OAK. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2018;81(5):873-83.

Di Leo et al 2018

Di Leo A, Johnston S, Lee KS, Ciruelos E, Lønning PE, Janni W, et al. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer progressing on or after mTOR inhibition (BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2018;19(1):87-100.

Elvin et al 2014

Elvin P, Palmer A, Womack C, Tall M, Swales KE, Garrett MD, et al. Pharmacodynamic activity of the AKT inhibitor AZD5363 in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 9];32 suppl 15:2541. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.2541.

EMA 2017

EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [Internet]. 2017 [cited 2022 Sep 30]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.

Engelman 2009

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

Faslodex SmPC

Faslodex (fulvestrant) [SmPC]. Luton, Bedfordshire, UK: AstraZeneca UK Ltd; 2021.

FDA 2018

FDA. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics [Internet] 2018 Dec [cited 2022 Jul 1]. Available from: https://www.fda.gov/media/71195/download.

Frogne et al 2005

Frogne T, Jepsen JS, Larsen SS, Fog CK, Brockdorff BL, Lykkesfeldt AE. Antiestrogen-resistant human breast cancer cells require activated protein kinase B/Akt for growth. Endocrine-related cancer. 2005;12(3):599-614.

Gennari et al 2021

Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2021;32(12):1475-95.

Ghayad et al 2010

Ghayad SE, Vendrell JA, Ben Larbi S, Dumontet C, Bieche I, Cohen PA. Endocrine resistance associated with activated ErbB system in breast cancer cells is reversed by inhibiting MAPK or PI3K/Akt signaling pathways. International journal of cancer. 2010;126(2):545-62.

GLOBOCAN 2020

GLOBOCAN. Breast cancer factsheet [Internet] 2020 Dec [cited 2022 Apr 25]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf.

Hortobagyi et al 2016

Hortobagyi GN, Chen D, Piccart M, Rugo HS, Burris HA 3rd, Pritchard KI, et al. Correlative analysis of genetic alterations and everolimus benefit in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from BOLERO-2. J Clin Oncol. 2016;34(5):419-26.

Hortobagyi et al 2021

Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2−) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). Ann Oncol [Internet]. 2021 [cited 2022 May 5];32 Suppl 5:S1283-S1346. Available from: https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2021/overall-survival-os-results-from-the-phase-iii-monaleesa-2-ml-2-trial-of-postmenopausal-patients-pts-with-hormone-receptor-positive-human-epi.

Howlader et al 2014

Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. Journal of the National Cancer Institute. 2014;106(5).

ICH E14 2005

ICH. E14 The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs [Internet]. 2005 May 12 [cited 2023 Mar 6]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E14_Guideline.pdf.

ICH E14 2015

ICH. E14 The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs, Questions and Answers (R3) [Internet]. 2015 Dec 10 [cited 2022 Oct 21]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E14_Q%26As_R3_Q%26As.pdf.

Im et al 2019

Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. The New England journal of medicine. 2019;381(4):307-16.

Jones et al 2016

Jones R, Howell S, Rugman P, Casbard A, Bongard E. FAKTION; Phase 1b/2 randomised placebo controlled trial of fulvestrant +/- AZD5363 in postmenopausal women with advanced breast cancer previously treated with a 3rd generation aromatase inhibibitor [Internet].2016 [cited 26 May 2022]. Available from: https://abstracts.ncri.org.uk/abstract/faktion-phase-1b2-randomised-placebo-controlled-trial-of-fulvestrant-azd5363-in-postmenopausal-women-with-advanced-breast-cancer-previously-treated-with-a-3rd-generation-aromatase-inhibibitor/.

Jones et al 2020

Jones RH, Casbard A, Carucci M, Cox C, Butler R, Alchami F, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2020;21(3):345-57.

Kalinsky et al 2022

Kalinsky K, Accordino MK, Chiuzan C, Mundi PS, Trivedi MS, Novik Y, et al. A randomized, phase II trial of fulvestrant or exemestane with or without ribociclib after progression on anti-estrogen therapy plus cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition (CDK 4/6i) in patients (pts) with unresectable or hormone receptor–positive (HR+), HER2-negative metastatic breast cancer (MBC): MAINTAIN trial. J Clin Oncol [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 20];40(17 Suppl):LBA1004. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1004.

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 discovery. 2022;12(2):356-71.

Lindeman et al 2021

Lindeman GJ, Bowen R, Jerzak KJ, Song X, Decker T, Boyle FM, et al. Results from VERONICA: A randomized, phase II study of second-/third-line venetoclax (VEN) + fulvestrant (F) versus F alone in estrogen receptor (ER)-positive, HER2-negative, locally advanced, or metastatic breast cancer (LA/MBC). J Clin Oncol [Internet]. 2021 [cited 2022 May 3];39(15 Supple):1004. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1004.

Lindsley 2010

Lindsley CW. The Akt/PKB family of protein kinases: a review of small molecule inhibitors and progress towards target validation: a 2009 update. Current topics in medicinal chemistry. 2010;10(4):458-77.

Liu et al 2009

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

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. The Journal of clinical investigation. 2010;120(7):2406-13.

Nathan and Schmid 2017

Nathan MR, Schmid P. A review of fulvestrant in breast cancer. Oncology and therapy. 2017;5(1):17-29.

NCCN 2023

NCCN. Clinical practice guidelines in oncology [Internet]. Version 3.2023 (March 3, 2023). Breast cancer. 2023 [cited 08 March 2023]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419.

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 research : BCR. 2020;22(1):89.

Pereira et al 2016

Pereira B, Chin S-F, Rueda OM, Vollan H-KM, Provenzano E, Bardwell HA, et al. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes. Nature communications. 2016;7:11479.

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. Molecular cancer therapeutics. 2015;14(9):2035-48.

Robertson et al 2019

Robertson JFR, Paridaens R, Bogaerts J, Lichfield J, Bradbury I, Campbell C. Meta-analyses of visceral versus non-visceral metastases treated by SERM, AI & SERD agents as first-line endocrine therapy (ET) for HR+ breast cancer (BC). Cancer Res [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 9];79 Suppl 4:Abstract P4-13-11. Available from: http://cancerres.aacrjournals.org/content/79/4_Supplement/P4-13-11.short?rss=1.

Robertson et al 2020

Robertson JFR, Coleman RE, Cheung K-L, Evans A, Holcombe C, Skene A, et al. Proliferation and AKT activity biomarker analyses after capivasertib (AZD5363) treatment of patients with ER(+) invasive breast cancer (STAKT). Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2020;26(7):1574-85.

Shi et al 2022

Shi Z, Wulfkuhle J, Nowicka M, Gallagher RI, Saura C, Nuciforo PG, et al. Functional mapping of AKT signaling and biomarkers of response from the FAIRLANE trial of neoadjuvant ipatasertib plus paclitaxel for triple-negative breast cancer. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2022;28(5):993-1003.

Siegel et al 2022

Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA: a cancer journal for clinicians. 2022;72(1):7-33.

Slamon et al 2020

Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. The New England journal of medicine. 2020;382(6):514-24.

Sledge et al 2020

Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: A randomized clinical trial. JAMA oncology. 2020;6(1):116-24.

Spiessens and Debois 2010

Spiessens B, Debois M. Adjusted significance levels for subgroup analyses in clinical trials. Contemporary clinical trials. 2010;31(6):647-56.

Spoerke et al 2016

Spoerke JM, Gendreau S, Walter K, Qiu J, Wilson TR, Savage H, et al. Heterogeneity and clinical significance of ESR1 mutations in ER-positive metastatic breast cancer patients receiving fulvestrant. Nature communications. 2016;7:11579.

Tolaney et al 2022

Tolaney SM, Chan A, Petrakova K, Delaloge S, Campone M, Iwata H, et al. AMEERA-3, a phase II study of amcenestrant (AMC) versus endocrine treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with endocrine-resistant ER+/HER2− advanced breast cancer (aBC). Ann Oncol [Internet]. 2022 Sep [cited 2022 Oct 25];33(7 Suppl):S634-S635. Available from: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)02102-0/fulltext.

van der Hage et al 2004

van der Hage JA, van den Broek LJCM, Legrand C, Clahsen PC, Bosch CJA, Robanus-Maandag EC, et al. Overexpression of P70 S6 kinase protein is associated with increased risk of locoregional recurrence in node-negative premenopausal early breast cancer patients. British journal of cancer. 2004;90(8):1543-50.

Vanhaesebroeck et al 2012

Vanhaesebroeck B, Stephens L, Hawkins P. PI3K signalling: the path to discovery and understanding. Nature reviews Molecular cell biology. 2012;13(3):195-203.

Wander et al 2020

Wander SA, Cohen O, Gong X, Johnson GN, Buendia-Buendia JE, Lloyd MR, et al. The genomic landscape of intrinsic and acquired resistance to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Cancer discovery. 2020;10(8):1174-93.

Yi and Lauring 2016

Yi KH, Lauring J. Recurrent AKT mutations in human cancers: functional consequences and effects on drug sensitivity. Oncotarget. 2016;7(4):4241-51.

2.5.8 付録

重要なベネフィットとリスクについて、Effects Table を用いて CAPItello-291 試験での投与群間のデータを比較し、本申請の対象患者集団におけるカピバセルチブ＋フルベストラント併用投与のベネフィット・リスクの構造分析を実施した（表 12 参照）。

重要なベネフィットとして、CAPItello-291 試験の共主要評価項目及び重要な副次評価項目を特定した。ただし、DCO1 時点での OS maturity が限られていたため、OS は除いた。完全性を期すために、治験実施計画書で定義し、かつ、探索的解析として事前に規定した変異なしの集団での PFS データも Effects Table に含めた。変異なしの集団は、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った。

重要なリスクである高血糖及び CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用は、医学的重要性、治験薬との関連性及び管理可能性（予測可能性、可逆性及び忍容性を含む）に対するエビデンスレベル、並びに個々の患者及び公衆衛生への影響を考慮に入れた上で、カピバセルチブ＋フルベストラント併用投与の全体的な安全性プロファイルに基づき特定された。

表 12　申請対象患者集団でのカピバセルチブとフルベストラントの併用投与の Effects Table

Effect	Short description	Capivasertib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant	Strength of evidence/ uncertainty	Source
Favourable Effects/Key Benefits [a]					
PFS in the Overall Population, Altered Population, and Non-altered Population	Median time from randomisation until progression per RECIST v1.1, as assessed by the investigator at the local site, or death due to any cause	Overall Population (*FAS; N = 355*): 7.2 months	Overall Population (*FAS; N = 353*): 3.6 months	In the pivotal CAPItello-291 study in combination with fulvestrant: • Statistically significant and clinically meaningful benefit in PFS in the Overall Population (hazard ratio: 0.60; 95% CI: 0.51, 0.71; p < 0.001). [b] • Statistically significant and clinically meaningful benefit in PFS in the Altered Population (hazard ratio: 0.50; 95% CI: 0.38, 0.65; p < 0.001). [b] • Clinically meaningful benefit in PFS in the Non-altered Population (hazard ratio: 0.70; 95% CI: 0.56, 0.88). [b] • Benefit consistent across clinically relevant subgroups. • Very consistent BICR results. • Baseline characteristics balanced between the 2 arms. • Control performance as expected overall, as well as in CDK4/6 pre-treated subgroup (70% of patients received prior treatment with CDK 4/6 inhibitors). • Time to censoring comparable for both arms.	Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.12, and Figure 14.2.1.24, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1
		Altered Population (*Altered Subgroup FAS; N = 155*): 7.3 months	Altered Population (*Altered Subgroup FAS; N = 134*): 3.1 months		
		Non-altered Population (*Non-altered Subgroup FAS; N = 200*): 7.2 months	Non-altered Population (*Non-altered Subgroup FAS; N = 219*): 3.7 months		
ORR in the Overall Population and Altered population	Percentage of patients with at least one complete response or partial response	Overall Population (*FAS; patients with measurable disease at baseline N = 310*): 22.9%	Overall Population (*FAS; patients with measurable disease at baseline N = 320*): 12.2%	• OR 2.19 (95% CI: 1.42, 3.36) favouring capivasertib + fulvestrant in the Overall Population. • OR 3.93 (95% CI: 1.93, 8.04) favouring capivasertib + fulvestrant in the Altered Population.	Table 14.2.4.1 and Table 14.2.4.2 CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1

表 12　申請対象患者集団でのカピバセルチブとフルベストラントの併用投与の Effects Table

Effect	Short description	Capivasertib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant	Strength of evidence/ uncertainty	Source
	(as assessed by the investigator, using RECIST v1.1 at the local site)	Altered Population (*Altered Subgroup FAS; patients with measurable disease at baseline N = 132*): 28.8%	Altered Population (*Altered Subgroup FAS; patients with measurable disease at baseline N = 124*): 9.7%	• Results consistent with PFS analysis but will be formally analysed only if OS is positive at DCO2 or DCO3.	
Unfavourable Effects/Key Risks					
Hyper-glycaemia	Incidence of any CTCAE grade events including PTs: hyperglycaemia and blood glucose increased	Safety analysis set (*SAS; N = 355*): 60 patients (16.9%)	Safety analysis set (*SAS; N = 350*): 14 patients (4.0%)	Hyperglycaemia is an on-target adverse effect of inhibition of PI3K/AKT/mTOR signalling pathway. It is an important identified risk in the core RMP and an expected ADR in the proposed label. It led to dose reduction in 2 patients (0.6%), dose interruption in 9 patients (2.5%), and discontinuation in 1 patient (0.3%) in the capivasertib + fulvestrant arm, as compared to dose reduction in no patients, dose interruption in 3 patients (0.9%), and discontinuation in 1 patient (0.3%) in the placebo + fulvestrant arm. CTCAE Grade 3 or above hyperglycaemia AEs were reported as follows: Grade 3 in 7 patients (2.0%) and Grade 4 in 1 patient (0.3%) in the capivasertib + fulvestrant arm, and Grade 3 in 1 patient (0.3%) in the placebo + fulvestrant arm. Acute complications of hyperglycaemia are considered as part of the key risk; however the incidence rate is very low. In CAPItello-291, only 1 patient (0.3%) reported diabetic ketoacidosis, which was confounded by concurrent infection and medical history of type 2 diabetes mellitus. One patient (0.3%) reported CTCAE Grade 4 hyperglycaemia and no fatal outcomes were reported to any of these events. The very low discontinuation rate and the current robust risk management for hyperglycaemia including dose	Table 14.3.9.6.1, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1

表 12　申請対象患者集団でのカピバセルチブとフルベストラントの併用投与の Effects Table

Effect	Short description	Capivasertib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant	Strength of evidence/ uncertainty	Source
				modification and toxicity management guideline in the proposed label ensures that hyperglycaemia is a manageable risk that will have no clinically relevant impact on adherence, therefore the overall benefit/ risk remains positive in the context of this key risk.	
Grade 3 or above skin ADRs	Incidence of CTCAE Grade ≥ 3 skin ADRs including PTs: erythema multiforme, rash, rash maculo-papular, rash papular, rash erythematous, rash macular, rash pruritic, erythema, drug eruption, and dermatitis exfoliative generalised	Safety analysis set (*SAS; N = 355*): 53 patients (14.9%)	Safety analysis set (*SAS; N = 350*): 1 patient (0.3%)	Grade 3 or above skin ADRs are related to rash, an expected ADR per the proposed label due to the inhibition of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathway. No fatal outcomes or CTCAE Grade 4 events have been reported. Grade 3 or above skin ADRs are considered a key risk as they may lead to treatment modification/discontinuation and require specific toxicity management guidelines including potential systemic corticosteroids use. Twenty-seven (27) out of the 53 patients who experienced Grade 3 or above skin ADRs, required systemic corticosteroids. In the capivasertib + fulvestrant arm, 17 patients (4.8%) had dose reductions, 39 patients (11.0%) had dose interruptions, and 13 patients (3.7%) had discontinuations due to Grade 3 or above skin ADRs. In comparison, in the placebo + fulvestrant arm, 1 patient experienced Grade 3 or above skin ADR, which did not lead to dose reduction/interruption or discontinuation. The current robust risk management including dose modification and toxicity management guidelines in the proposed label make Grade 3 or above skin ADRs a manageable key risk, therefore the overall benefit/risk remains positive in the context of this key risk.	Table IEMT121, Safety Appendices in Module 5.3.5.3

[a] Assessment of no OS detriment: treatment with capivasertib + fulvestrant did not appear to have a detrimental effect on survival compared with placebo + fulvestrant in the Overall Population (hazard ratio: 0.74; 95% CI: 0.56, 0.98) or the Altered Population (hazard ratio: 0.69; 95% CI: 0.45, 1.05) at the time of primary PFS analysis, acknowledging the limited OS maturity at DCO1 (27.5% in the Overall Population and 30.1% in the Altered Population). Formal analysis of the key secondary endpoint OS is planned at the next DCO.

[b] A treatment effect favouring capivasertib + fulvestrant was observed in all subpopulations of the Overall Population by *PIK3CA/AKT1/PTEN* alteration status: (a) Altered Population (n = 289; dual primary, hazard ratio: 0.50; 95% CI: 0.38, 0.65; 2-sided p < 0.001), (b) Non-altered Population (n = 419; exploratory, per protocol, hazard ratio: 0.70; 95% CI: 0.56, 0.88), (c) Known Non-altered Population (n = 313; exploratory, hazard ratio: 0.79; 95% CI: 0.61, 1.02), (d) No Result Population (n = 106; exploratory, post-hoc, hazard ratio: 0.52; 95% CI: 0.32, 0.83), where (c) and (d) are included in subgroup (b).

第 2 部　CTD の概要

一般名：カピバセルチブ

版番号：[redacted]

2.5　臨床に関する概括評価　補遺
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
本概括評価補遺の位置づけ 5
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 緒言 6
2.5.1.2 疾患背景及び現在の治療 6
2.5.1.2.1 HR+/HER2-進行乳癌 6
2.5.1.2.2 現在の治療選択肢及び医療上のアンメットニーズ 7
2.5.1.2.3 HR+/HER2-進行乳癌に対するカピバセルチブ開発の根拠 7
2.5.1.3 臨床開発プログラム 7
2.5.1.3.1 本承認申請に含めた臨床開発プログラム及び臨床エビデンスの概略 7
2.5.1.3.2 本承認申請に関する規制当局からのガイダンス及び助言 7
2.5.1.3.3 小児での開発 7
2.5.1.3.4 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の遵守 8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 8
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 8
2.5.4 有効性の概括評価 8
2.5.4.1 試験デザインの特徴：CAPItello-291 試験 8
2.5.4.2 有効性の評価：CAPItello-291 試験 8
2.5.4.2.1 患者の内訳 8
2.5.4.2.2 治験実施計画書からの逸脱及び試験の中断 12
2.5.4.2.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 12
2.5.4.2.4 無増悪生存期間 15
2.5.4.2.5 全生存期間 19
2.5.4.2.6 客観的奏効率 20
2.5.4.2.7 患者報告アウトカム 20
2.5.4.3 補足的な有効性の結果：FAKTION 試験 20
2.5.5 安全性の概括評価 20
2.5.5.1 安全性データの収集及び解析 20
2.5.5.2 安全性の評価：CAPItello-291 試験 20
2.5.5.2.1 曝露状況 20
2.5.5.2.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 21
2.5.5.2.3 有害事象及び副作用 21
2.5.5.2.3.1 有害事象 24
2.5.5.2.3.2 死亡 25
2.5.5.2.3.3 重篤な有害事象 26
2.5.5.2.3.4 投与中止に至った有害事象 26
2.5.5.2.3.5 用量変更に至った有害事象 26

2.5.5.2.3.6 注目すべき有害事象 27
2.5.5.2.3.7 副作用 29
2.5.5.2.4 特別な患者集団及び状況下における安全性 29
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 29
2.5.6.1 カピバセルチブによる治療 29
2.5.6.2 ベネフィット 29
2.5.6.3 リスク 30
2.5.6.4 ベネフィット・リスクの評価 31
2.5.7 参考文献 31

表目次

表 1 医薬品製造販売承認申請における効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案） 6
表 2 患者の内訳（CAPItello-291 試験、日本人集団及び変異ありの日本人集団） 10
表 3 人口統計学的特性及びベースライン特性の要約（CAPItello-291 試験、日本人集団及び変異ありの日本人集団、FAS） 13
表 4 RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間（CAPItello-291 試験、日本人集団及び変異ありの日本人集団、FAS） 15
表 5 全生存期間（CAPItello-291 試験、日本人集団及び変異ありの日本人集団、FAS） 19
表 6 有害事象の発現状況（CAPItello-291 試験、日本人集団及び変異ありの日本人集団、安全性解析対象集団） 22
表 7 最もよく見られた有害事象（カピバセルチブ＋フルベストラント群で発現割合 10%以上）（CAPItello-291 試験、日本人集団及び変異ありの日本人集団、安全性解析対象集団） 24
表 8 注目すべき有害事象（CAPItello-291 試験、日本人集団及び変異ありの日本人集団、安全性解析対象集団） 27

図目次

図 1 RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CAPItello-291 試験、日本人集団、FAS） 17
図 2 RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CAPItello-291 試験、変異ありの日本人集団、FAS） 18

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
AI	aromatase inhibitor：アロマターゼ阻害薬
AKT	AKT serine/threonine specific protein kinase (gene)
$AUC_{12h,ss}$	area under the curve for 12 hours at steady state：定常状態における投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CDK	cyclin-dependent kinase：サイクリン依存性キナーゼ
CI	confidence interval：信頼区間
$C_{max,ss}$	maximum plasma concentration at steady state：定常状態における最高血漿中濃度
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
DCO	data cut off：データカットオフ
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸癌臨床試験グループ
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
HER2	human epidermal growth factor receptor 2：ヒト上皮細胞成長因子受容体 2
HER2–	human epidermal growth factor receptor 2-negative：ヒト上皮細胞成長因子受容体 2 陰性
HR+	hormone receptor-positive：ホルモン受容体陽性
LH-RH	luteinizing hormone-releasing hormone：黄体形成ホルモン放出ホルモン
MedDRA	the Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医薬用語集
ORR	objective response rate：客観的奏効率
OS	overall survival：全生存期間
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
PIK3CA	phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, α polypeptide (gene)
PS	performance status
PTEN	phosphatase and tensin homologue (gene)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
WHO	World Health Organization：世界保健機関
全体集団	Overall population：CAPItteo-291 試験の全ての患者
日本人集団	Overall Japanese population：全体集団のうち日本人患者の部分集団
変異ありの集団	Altered population：全体集団のうち *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異がある部分集団

本概括評価補遺の位置づけ

臨床に関する概括評価 2.5 項補遺は、評価資料である CAPItello-291 試験（D3615C00001 試験）の日本人集団における臨床に関する概括評価について記載し、2.5.1.1 項の表 1 に示す「効能又は効果（案）」及び「用法及び用量（案）」にて使用するカピバセルチブ及びフルベストラントの、本邦における医薬品製造販売承認申請及び医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請のために、概括評価 2.5 項本体を補足するものである。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

カピバセルチブは新有効成分含有医薬品としての承認申請であり、併用予定のフルベストラントは用法及び用量を変更する一部変更承認申請である。各品目における効能又は効果（案）、用法及び用量（案）は表 1 に示すとおりである。

表 1 医薬品製造販売承認申請における効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）

	カピバセルチブ	フルベストラント[a]
効能又は効果（案）	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	乳癌
効能又は効果に関連する注意（案）	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。 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 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。 2 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。 3 臨床試験に組み入れられた患者の HER2 の発現状況等について、「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。
用法及び用量（案）	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。	通常、成人には本剤 2 筒（フルベストラントとして 500mg 含有）を、初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに 1 回、左右の臀部に 1 筒ずつ筋肉内投与する。なお、閉経前乳癌に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で他の抗悪性腫瘍剤 ~~CDK4/6 阻害剤~~と併用すること。

[a] 2022 年 4 月発行版に基づく。下線部及び取り消し線は変更箇所を示す。

本邦において、フルベストラントは平成 23 年 9 月 26 日に「閉経後乳癌」の効能又は効果で承認された。また、アストラゼネカ社は医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、平成 29 年 9 月 27 日にフルベストラントの効能又は効果を「乳癌」に変更の上、承認された。

2.5.1.2 疾患背景及び現在の治療

2.5.1.2.1 HR+/HER2-進行乳癌

HR+/HER2–進行乳癌については、本概括評価本体の 2.5.1.2.1 項を参照されたい。

本邦において、乳癌の 2019 年の新規罹患数は 97,812 人と報告されている。また、乳癌による女性の死亡者数は 2021 年に 14,803 人と報告されており、女性の癌による死亡原因の第 4 位であった（NCC 2022）。

2.5.1.2.2 現在の治療選択肢及び医療上のアンメットニーズ

本邦では、閉経後の手術不能又は転移性の HR+/HER2–乳癌に対する一次内分泌療法として強く推奨される治療選択肢は、CDK4/6 阻害薬＋AI であり、フルベストラント単剤又は AI 単剤の選択肢もある。閉経前女性乳癌患者と男性乳癌患者に対して本邦のガイドラインで推奨されているのは LH-RH アゴニストを追加した上で CDK4/6 阻害薬＋AI や LH-RH アゴニストとタモキシフェンもしくは AI との併用療法である（日本乳癌学会 2022）。

一次内分泌療法として CDK4/6 阻害薬＋AI を投与した場合の二次内分泌療法として最適な治療法は確立していない。なお、一次内分泌療法として AI 単剤を投与した場合の二次内分泌療法として、CDK4/6 阻害薬＋フルベストラントが推奨されている。三次以降の内分泌療法としては、エキセメスタン＋エベロリムス併用療法、又は一次及び二次治療で使用されていない内分泌療法薬が選択肢となる（日本乳癌学会 2022）。

このように、手術不能又は転移性の HR+/HER2–乳癌に対して CDK4/6 阻害薬＋AI を投与した後の治療選択肢は限られ、重要な医療上のアンメットニーズが存在し、手術不能又は転移性の HR+/HER2–乳癌患者に対する新たな治療法が強く求められている。

2.5.1.2.3 HR+/HER2-進行乳癌に対するカピバセルチブ開発の根拠

本概括評価本体の 2.5.1.2.3 項を参照されたい。

2.5.1.3 臨床開発プログラム

2.5.1.3.1 本承認申請に含めた臨床開発プログラム及び臨床エビデンスの概略

本邦で申請する臨床データパッケージでは、CAPItello-291 試験、D3610C00001 試験及び D3610C00004 試験を評価資料とし、2 つの患者対象試験（D3610C00002 試験及び D3610C00007 試験）、並びに 4 つの臨床薬理試験（D3614C00003 試験、D3614C00004 試験、D3614C00005 試験及び D3614C00007 試験）を参考資料として提出する。

本概括評価補遺では、CAPItello-291 試験の日本人集団の結果に焦点を当てて記述した。日本人集団とは、本邦の実施医療機関で組み入れられた患者からなる集団と定義した。

CAPItello-291 試験の全体集団、並びにその他の評価資料及び参考資料の詳細は、臨床概要 2.7.6 項及び CSR をそれぞれ参照されたい。

2.5.1.3.2 本承認申請に関する規制当局からのガイダンス及び助言

本邦では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した[redacted]（[redacted]）において、[redacted]、[redacted]について相談を行い、助言を得た。治験相談記録の写しは、第 1 部 13.2.1 項に添付する。

2.5.1.3.3 小児での開発

本邦では、小児での医薬品開発計画は予定されていない。

2.5.1.3.4 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の遵守

本概括評価本体の 2.5.1.3.4 項を参照されたい。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本概括評価本体の 2.5.2 項を参照されたい。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

CAPItello-291 試験を含む併合データを用いて母集団薬物動態解析を実施した（CAPI-MS-2022-005、臨床概要 2.7.2.1.1.2.3 項参照）。母集団薬物動態モデルに基づき推定した CAPItello-291 試験の日本人患者 37 例におけるカピバセルチブ 400 mg 1 日 2 回 4 日間投与 3 日間休薬したときの $AUC_{12h,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値（幾何変動係数%）は、それぞれ 8316.1 ng·h/mL（22.5%）及び 1448.1 ng/mL（27.2%）であった。

2.5.4 有効性の概括評価

本概括評価本体の 2.5.4 項を参照されたい。

2.5.4.1 試験デザインの特徴：CAPItello-291 試験

本概括評価本体の 2.5.4.1.9 項に以下の記載を追加する。

CAPItello-291 試験の日本人集団において、部分集団解析、感度解析及び患者報告アウトカムの解析は実施しなかった。

その他の項については、本概括評価本体の 2.5.4.1 項を参照されたい。

2.5.4.2 有効性の評価：CAPItello-291 試験

本項は、CAPItello-291 試験の日本人集団における有効性の結果に焦点を当てて記述した。全体集団の有効性の結果については、本概括評価本体の 2.5.4.2 項を参照されたい。

CAPItello-291 試験の日本人集団は例数が限られているため、全体集団との比較に際し、日本人集団の結果及びその解釈には注意が必要である。日本人集団の結果の詳細は第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output を参照されたい。

2.5.4.2.1 患者の内訳

CAPItello-291 試験には 87 例の日本人患者が組み入れられ、そのうち 78 例がカピバセルチブ＋フルベストラント群（37 例）又はプラセボ＋フルベストラント群（41 例）にランダム化され、全例が治験薬の投与を受けた。DCO1 時点で 26 例（33.3%）が治験薬の投与を継続していた（カピバセルチブ＋フルベストラント群 15 例［40.5%］、プラセボ＋フルベストラント群 11 例［26.8%］）。そのうち、DCO1 時点で 24 例（30.8%）がカピバセルチブ（13 例［35.1%］）又はプラセボ（11 例［26.8%］）の投与を継続し、25 例（32.1%）がフルベストラントの投与を継続していた（カピバセルチブ＋フルベストラント群 14 例［37.8%］、プラセボ＋フルベストラント群 11 例［26.8%］）。最もよく見られたカピバセルチブ又はプラセボの投与中止理由は、原疾患の悪化（42 例［53.8%］）及び有害事象（9 例［11.5%］）であった。最もよく見られたフルベストラントの投与中止理由は、原疾患の悪化（48 例［61.5%］）であった（表 2）。

日本人集団において、*PIK3CA/AKT/PTEN* 遺伝子変異を有する患者は 38 例（カピバセルチブ＋フルベストラント群 19 例、プラセボ＋フルベストラント群 19 例）（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.1.14j 参照）であった（以下「変異ありの日本人集団」と表記）。

表 2 患者の内訳（CAPItello-291 試験、日本人集団及び変異ありの日本人集団）

	Overall Population			Altered Subgroup		
	Capivasertib + Fulvestrant (N = 37)	Placebo + Fulvestrant (N = 41)	Total (N = 78)	Capivasertib + Fulvestrant (N = 19)	Placebo + Fulvestrant (N = 19)	Total (N = 38)
Patients enrolled [a]	-	-	87	-	-	-
Re-screened patients	-	-	8	-	-	-
Patients randomised	37 (100)	41 (100)	78 (100)	19 (100)	19 (100)	38 (100)
Patients who were not randomised [b]	-	-	9	-	-	-
Screen failure	-	-	9 (100)	-	-	-
Full analysis set [c]	37 (100)	41 (100)	78 (100)	-	-	-
Patients who received treatment	37 (100)	41 (100)	78 (100)	19 (100)	19 (100)	38 (100)
Patients who received Capivasertib / Placebo	37 (100)	41 (100)	78 (100)	19 (100)	19 (100)	38 (100)
Patients who received Fulvestrant	37 (100)	41 (100)	78 (100)	19 (100)	19 (100)	38 (100)
Patients ongoing treatment at data cut-off [d]	15 (40.5)	11 (26.8)	26 (33.3)	8 (42.1)	4 (21.1)	12 (31.6)
Patients ongoing Capivasertib / Placebo at data cut-off [d]	13 (35.1)	11 (26.8)	24 (30.8)	7 (36.8)	4 (21.1)	11 (28.9)
Patients who discontinued Capivasertib / Placebo [d]	24 (64.9)	30 (73.2)	54 (69.2)	12 (63.2)	15 (78.9)	27 (71.1)
Adverse event	9 (24.3)	0	9 (11.5)	5 (26.3)	0	5 (13.2)
Severe non-compliance to protocol	1 (2.7)	0	1 (1.3)	1 (5.3)	0	1 (2.6)
Condition under investigation worsened [e]	13 (35.1)	29 (70.7)	42 (53.8)	6 (31.6)	15 (78.9)	21 (55.3)
Subjective disease progression [f]	1 (2.7)	1 (2.4)	2 (2.6)	0	0	0
Patients ongoing Fulvestrant at data cut-off [d]	14 (37.8)	11 (26.8)	25 (32.1)	7 (36.8)	4 (21.1)	11 (28.9)
Patients who discontinued Fulvestrant [d]	23 (62.2)	30 (73.2)	53 (67.9)	12 (63.2)	15 (78.9)	27 (71.1)
Adverse event	2 (5.4)	0	2 (2.6)	1 (5.3)	0	1 (2.6)
Condition under investigation worsened [e]	19 (51.4)	29 (70.7)	48 (61.5)	11 (57.9)	15 (78.9)	26 (68.4)
Subjective disease progression [f]	2 (5.4)	1 (2.4)	3 (3.8)	0	0	0
Patients ongoing study	31 (83.8)	34 (82.9)	65 (83.3)	16 (84.2)	17 (89.5)	33 (86.8)
Patients who terminated study [g]	6 (16.2)	7 (17.1)	13 (16.7)	3 (15.8)	2 (10.5)	5 (13.2)
Death [h]	6 (16.2)	5 (12.2)	11 (14.1)	3 (15.8)	1 (5.3)	4 (10.5)
Withdrawal by patient	0	2 (4.9)	2 (2.6)	0	1 (5.3)	1 (2.6)

[a] Informed consent received.

[b] Percentages are calculated from number of patients not randomised. Includes patients enrolled still in screening.
[c] Full analysis set - all patients randomised regardless of study drug administration.
[d] Percentages are calculated from number of patients who received treatment.
[e] Used for radiological progression assessed by RECIST v1.1.
[f] Used for clinical disease progression i.e. progression with symptoms only without radiological evidence of progression.
[g] Percentages are calculated from number of patients randomised.
[h] Obtained from public records or survival follow-up.

Source: Module 5.3.5.3 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.1.1.1j and Table 14.1.1.2j

2.5.4.2.2 治験実施計画書からの逸脱及び試験の中断

日本人集団において、治験実施計画書からの重要な逸脱が報告された患者は 3 例（3.8%）（カピバセルチブ＋フルベストラント群 2 例［5.4%］、プラセボ＋フルベストラント群 1 例［2.4%］）であった。報告された治験実施計画書からの重要な逸脱の内訳は「選択・除外基準からの逸脱」（カピバセルチブ＋フルベストラント群 2 例）及び「フルベストラントの既定投与日から 4 日以上前の投与」（プラセボ＋フルベストラント群 1 例）であった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.1.3.1j 参照）。日本人集団 78 例全例が全ての解析対象集団に含められた（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.1.4j 参照）。

新型コロナウイルス感染症パンデミックによる試験の中断については、本概括評価本体の 2.5.4.2.2 項を参照されたい。

2.5.4.2.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

日本人集団において、人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は両投与群で概ね同様の傾向であった。年齢の中央値は 61.0 歳（範囲：37～84 歳）、性別は女性 78 例（100%）、WHO/ECOG PS は 0（89.7%）又は 1（10.3%）であった。78 例中 20 例（25.6%）は閉経前、58 例（74.4%）は閉経後の患者であった。

日本人集団と全体集団で、WHO/ECOG PS が 0 の割合（日本人集団 89.7%、全体集団 65.7%）、CDK4/6 阻害薬の投与歴がない患者の割合（日本人集団 83.3%、全体集団 29.9%）、及び局所進行性（手術不能）又は転移性疾患に対する前治療歴（内分泌療法又は化学療法を含む）のない患者の割合（日本人集団 34.6%、全体集団 12.6%）を除いて、人口統計学的特性及びその他のベースライン特性に明らかな差は認められなかった（表 3、第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.1.5.1j, Table 14.1.6.1j 及び CAPItello-291 試験 CSR Table 14.1.13.1 参照）。

78 例全例が AI の治療歴を有していた。16.7%の患者が CDK4/6 阻害薬、52.6%の患者が進行乳癌に対する化学療法を受けていた（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.1.8.1j 参照）。

表 3 人口統計学的特性及びベースライン特性の要約（CAPItello-291 試験、日本人集団及び変異ありの日本人集団、FAS）

	Overall Population			Altered Subgroup		
	Capivasertib + Fulvestrant (N = 37)	Placebo + Fulvestrant (N = 41)	Total (N = 78)	Capivasertib + Fulvestrant (N = 19)	Placebo + Fulvestrant (N = 19)	Total (N = 38)
Age (years)						
n	37	41	78	19	19	38
Mean	59.9	59.7	59.8	61.5	60.3	60.9
SD	10.07	10.95	10.47	9.40	10.27	9.73
Median	61.0	61.0	61.0	61.0	62.0	61.5
Min	4	3	3	4	3	3
Max	8	8	8	8	8	8
Age group (years), n (%)						
< 50	8 (21.6)	8 (19.5)	16 (20.5)	3 (15.8)	3 (15.8)	6 (15.8)
≥ 50 - < 65	15 (40.5)	22 (53.7)	37 (47.4)	9 (47.4)	11 (57.9)	20 (52.6)
≥ 65 - < 75	13 (35.1)	7 (17.1)	20 (25.6)	6 (31.6)	3 (15.8)	9 (23.7)
≥ 75	1 (2.7)	4 (9.8)	5 (6.4)	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (7.9)
Sex, n (%)						
Female	37 (100)	41 (100)	78 (100)	19 (100)	19 (100)	38 (100)
WHO/ECOG performance status, n (%)						
(0) Normal activity	35 (94.6)	35 (85.4)	70 (89.7)	19 (100)	18 (94.7)	37 (97.4)
(1) Restricted activity	2 (5.4)	6 (14.6)	8 (10.3)	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Overall disease classification, n (%)						
Metastatic [a]	35 (94.6)	39 (95.1)	74 (94.9)	19 (100)	19 (100)	38 (100)
Locally advanced [b]	2 (5.4)	2 (4.9)	4 (5.1)	-	-	-
Menopausal status (females only), n (%)						
Pre/Peri menopausal	8 (21.6)	12 (29.3)	20 (25.6)	4 (21.1)	5 (26.3)	9 (23.7)
Post menopausal	29 (78.4)	29 (70.7)	58 (74.4)	15 (78.9)	14 (73.7)	29 (76.3)
Type of endocrine resistance, n (%)						
Primary	15 (40.5)	14 (34.1)	29 (37.2)	10 (52.6)	6 (31.6)	16 (42.1)
Secondary	22 (59.5)	27 (65.9)	49 (62.8)	9 (47.4)	13 (68.4)	22 (57.9)

表 3 人口統計学的特性及びベースライン特性の要約（CAPItello-291 試験、日本人集団及び変異ありの日本人集団、FAS）

	Overall Population			Altered Subgroup		
	Capivasertib + Fulvestrant (N = 37)	Placebo + Fulvestrant (N = 41)	Total (N = 78)	Capivasertib + Fulvestrant (N = 19)	Placebo + Fulvestrant (N = 19)	Total (N = 38)
Prior CDK4/6 inhibitors, n (%)						
Yes	5 (13.5)	8 (19.5)	13 (16.7)	4 (21.1)	3 (15.8)	7 (18.4)
Locally advanced (inoperable)/metastatic treatment	5 (13.5)	8 (19.5)	13 (16.7)	4 (21.1)	3 (15.8)	7 (18.4)
No	32 (86.5)	33 (80.5)	65 (83.3)	15 (78.9)	16 (84.2)	31 (81.6)
Prior chemotherapy, n (%)						
(Neo)adjuvant treatment only	15 (40.5)	19 (46.3)	34 (43.6)	6 (31.6)	8 (42.1)	14 (36.8)
Locally advanced (inoperable)/metastatic treatment	3 (8.1)	4 (9.8)	7 (9.0)	1 (5.3)	4 (21.1)	5 (13.2)
Prior (neo)adjuvant chemotherapy, n (%)						
Yes	15 (40.5)	19 (46.3)	34 (43.6)	6 (31.6)	8 (42.1)	14 (36.8)
No	22 (59.5)	22 (53.7)	44 (56.4)	13 (68.4)	11 (57.9)	24 (63.2)
Prior lines of endocrine based therapy for locally advanced (inoperable) or metastatic disease, n (%)						
0	11 (29.7)	16 (39.0)	27 (34.6)	5 (26.3)	7 (36.8)	12 (31.6)
1	19 (51.4)	18 (43.9)	37 (47.4)	11 (57.9)	8 (42.1)	19 (50.0)
2	7 (18.9)	7 (17.1)	14 (17.9)	3 (15.8)	4 (21.1)	7 (18.4)
Prior lines of therapy for locally advanced (inoperable) or metastatic disease (includes endocrine or chemotherapy), n (%)						
0	11 (29.7)	16 (39.0)	27 (34.6)	5 (26.3)	7 (36.8)	12 (31.6)
1	17 (45.9)	16 (39.0)	33 (42.3)	10 (52.6)	6 (31.6)	16 (42.1)
2	8 (21.6)	7 (17.1)	15 (19.2)	4 (21.1)	4 (21.1)	8 (21.1)
3	1 (2.7)	2 (4.9)	3 (3.8)	0	2 (10.5)	2 (5.3)

[a] Metastatic disease – patient has any metastatic site of disease.

[b] Locally advanced – patient has only locally advanced sites of disease.

The number of subjects with data was used as the denominator for calculating percentages.

WHO/ECOG performance status, prior use of CDK4/6 inhibitor and prior chemotherapy collected at screening, and all other parameters are based at time of initial diagnosis.

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Max = maximum; Min = minimum; N = number of patients in treatment group; n = number of patients in category or analysis: SD = Standard deviation; WHO = World Health Organization.

Source: Module 5.3.5.3 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.1.5.1j, Table 14.1.5.3j, Table 14.1.13.1j and Table 14.1.13.2j

2.5.4.2.4 無増悪生存期間

日本人集団における DCO1 時点の PFS イベント発現例数は、カピバセルチブ＋フルベストラント群で 21 例（56.8%）、プラセボ＋フルベストラント群で 30 例（73.2%）であった。PFS の中央値は、プラセボ＋フルベストラント群（7.6 か月）と比較してカピバセルチブ＋フルベストラント群（13.9 か月）で長かった（表 4）。

PFS の中央値は、全体集団（カピバセルチブ＋フルベストラント群 7.2 か月、プラセボ＋フルベストラント群 3.6 か月）と比較して、日本人集団（カピバセルチブ＋フルベストラント群 13.9 か月、プラセボ＋フルベストラント群 7.6 か月）で長かった。これは予後の良好な患者及び内分泌療法の効果が得られやすい患者の割合が日本人集団で高かったためと考えられた。日本人集団の PFS のハザード比は 0.73（95% CI：0.40～1.28）、全体集団のハザード比は 0.60（95% CI：0.51～0.71）であり、日本人集団と全体集団で同様の結果が得られた（表 4 及び本概括評価本体の図 3 参照）。日本人集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 1 に示す。

変異ありの日本人集団における DCO1 時点の PFS イベント発現例数は、カピバセルチブ＋フルベストラント群で 12 例（63.2%）、プラセボ＋フルベストラント群で 15 例（78.9%）であった。PFS の中央値は、カピバセルチブ＋フルベストラント群で 13.9 か月、プラセボ＋フルベストラント群で 9.1 か月であった。両投与群の例数が少ないため、日本人集団（変異の有無を問わない）の結果との比較は困難であった（表 4）。PFS の中央値は、変異ありの全体集団（カピバセルチブ＋フルベストラント群 7.3 か月、プラセボ＋フルベストラント群 3.1 か月）と比較して変異ありの日本人集団で長かったが、これは予後の良好な患者及び内分泌療法の効果が得られやすい患者の割合が日本人集団で高かったためと考えられた。変異ありの日本人集団における PFS のハザード比は 0.65（95% CI：0.29～1.39）、変異ありの全体集団のハザード比は 0.50（95% CI：0.38～0.65）であり、変異ありの日本人集団と変異ありの全体集団で同様の結果が得られた（本概括評価本体の図 4 参照）。変異ありの日本人集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2 に示す。

表 4 RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間（CAPItello-291 試験、日本人集団及び変異ありの日本人集団、FAS）

	Overall Population		Altered Subgroup	
	Capivasertib + Fulvestrant (N = 37)	Placebo + Fulvestrant (N = 41)	Capivasertib + Fulvestrant (N = 19)	Placebo + Fulvestrant (N = 19)
Progression or death				
Total number of patients with events, n (%) [a]	21 (56.8)	30 (73.2)	12 (63.2)	15 (78.9)
RECIST progression	21 (56.8)	30 (73.2)	12 (63.2)	15 (78.9)
Target Lesions [b]	7 (18.9)	18 (43.9)	5 (26.3)	10 (52.6)
Non Target Lesions [b]	6 (16.2)	9 (22.0)	3 (15.8)	4 (21.1)
New Lesions [b]	13 (35.1)	12 (29.3)	6 (31.6)	6 (31.6)
Death in the absence of progression	0	0	0	0
Median progression-free survival (months) [c]	13.9	7.6	13.9	9.1
95% CI for median progression-free survival [c]	5.6 – 21.9	5.4 – 13.7	5.4 – NC	3.7 – 14.8

表 4 RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間（CAPItello-291 試験、日本人集団及び変異ありの日本人集団、FAS）

	Overall Population		Altered Subgroup	
	Capivasertib + Fulvestrant (N = 37)	Placebo + Fulvestrant (N = 41)	Capivasertib + Fulvestrant (N = 19)	Placebo + Fulvestrant (N = 19)
Comparison between groups				
2-sided p-value [d]	0.289		0.267	
Hazard ratio [e]	0.73		0.65	
95% CI for hazard ratio [e]	0.40 – 1.28		0.29 – 1.39	
No progression or death				
Censored patients, n (%)	16 (43.2)	11 (26.8)	7 (36.8)	4 (21.1)
Median (range) duration of follow-up in censored patients (months)	16.5 (0.0 – 22.1)	16.6 (10.8 – 22.3)	16.6 (12.7 – 22.1)	16.7 (10.8 – 22.3)

Progression determined by RECIST v1.1.

[a] Does not include RECIST progression events that occur after two or more missed visits or death after two visits of baseline where the patient has no evaluable visits or does not have a baseline assessment.

[b] Target Lesions, Non Target Lesions, and New Lesions are not necessarily mutually exclusive categories.

[c] Kaplan-Meier estimate.

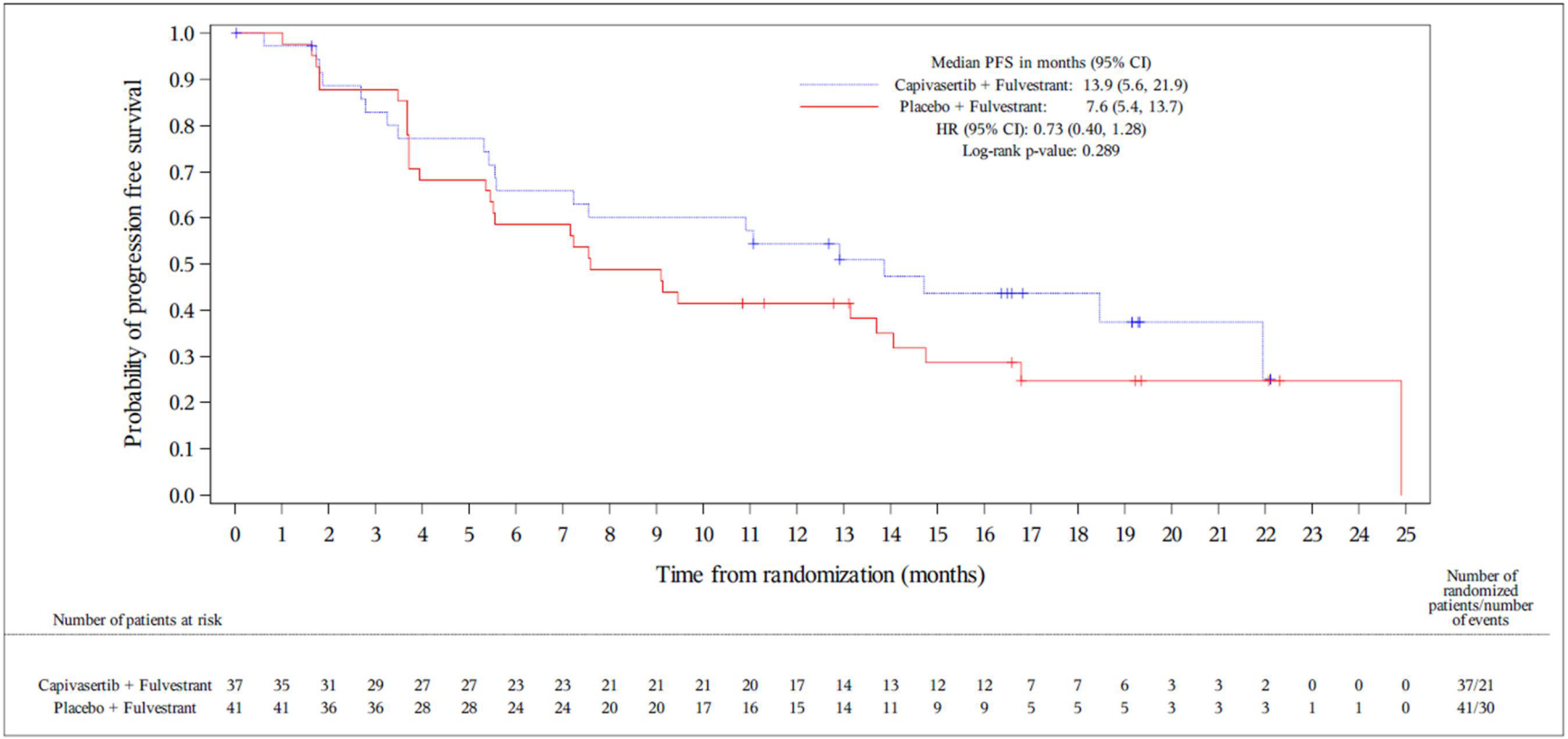
[d] For the Overall Population, stratified log-rank test. For the Altered Population, unstratified log-rank test.

[e] For the Overall Population, stratified Cox proportional hazards model. A hazard ratio < 1 favours capivasertib + fulvestrant. Log-rank test and Cox model stratified by prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no). For the Altered Population, unstratified Cox proportional hazards model. A hazard ratio < 1 favours capivasertib + fulvestrant to be associated with a longer progression-free survival than placebo + fulvestrant.

CI = confidence interval; N = number of patients in treatment group; n = number of patients in category or analysis.

Source: Module 5.3.5.3 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.2.1.1j and Table 14.2.1.12j

図 1　　RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CAPItello-291 試験、日本人集団、FAS）



+ indicates a censored observation. Progression determined by RECIST v1.1.

Does not include RECIST progression events that occur after two or more missed visits or death after two visits of baseline where the patient has no evaluable visits or does not have a baseline assessment. 2-sided p-value. HR calculated using stratified Cox proportional hazards model.

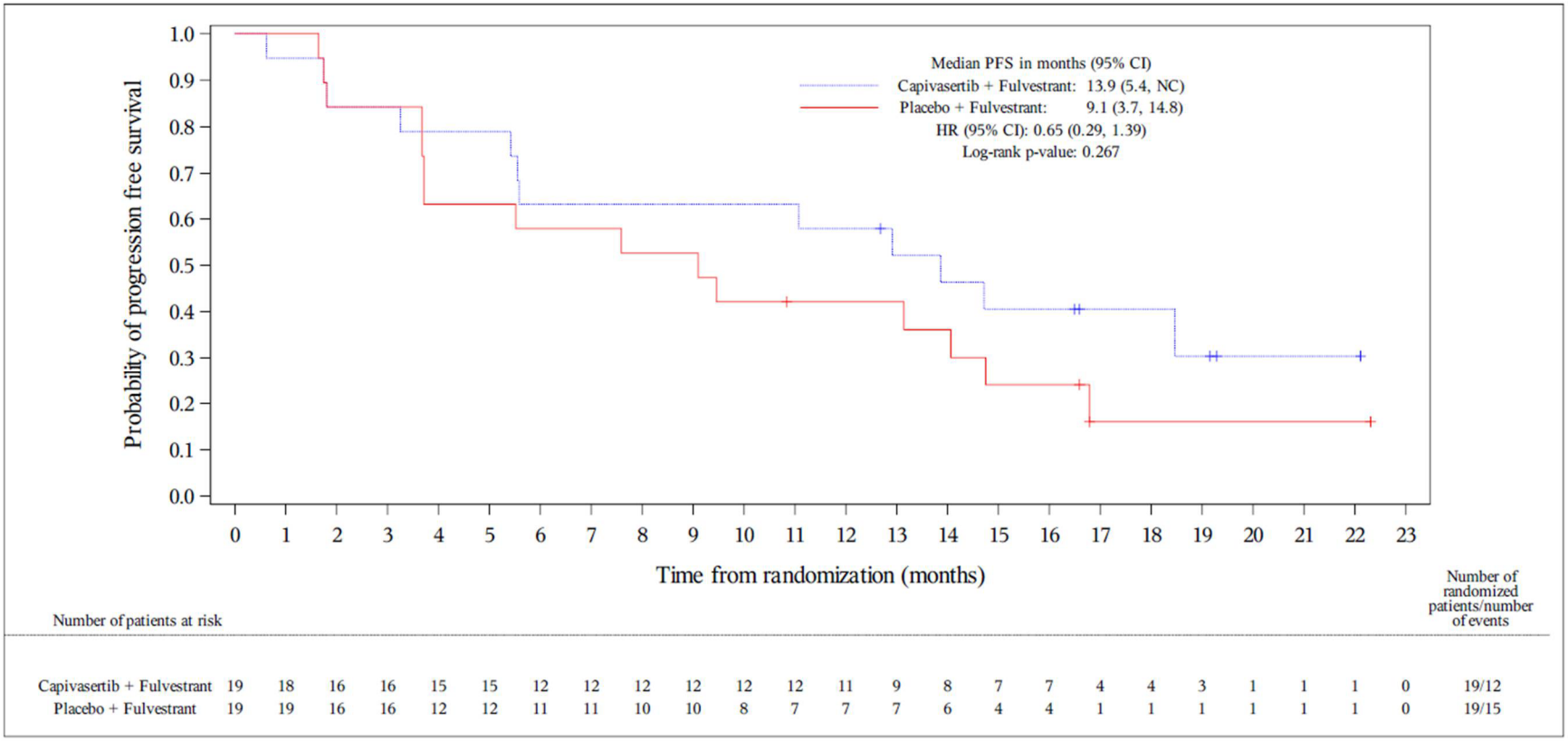
Log-rank test and Cox model were stratified by prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no).

A hazard ratio < 1 favours capivasertib + fulvestrant.

HR = hazard ratio; CI = confidence interval.

Source: Module 5.3.5.3 CAPItello-291 Japan Subset Output, Figure 14.2.1.2j

図 2　　RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CAPItello-291 試験、変異ありの日本人集団、FAS）



+ indicates a censored observation. Progression determined by RECIST v1.1.

Does not include RECIST progression events that occur after two or more missed visits or within two visits of baseline where the patient has no evaluable visits or does not have a baseline assessment. 2-sided p-value. HR calculated using stratified Cox proportional hazards model.

Unstratified log-rank test and unstratified Cox proportional hazards model were used.

A hazard ratio < 1 favours capivasertib + fulvestrant.

HR = hazard ratio; CI = confidence interval; NC = not calculable.

Source: Module 5.3.5.3 CAPItello-291 Japan Subset Output, Figure 14.2.1.13j

2.5.4.2.5 全生存期間

日本人集団における DCO1 時点の OS イベント発現例数は、カピバセルチブ＋フルベストラント群で 6 例（16.2%）、プラセボ＋フルベストラント群で 5 例（12.2%）であった。OS の中央値は両投与群とも算出不能であった（表 5）。

日本人集団において、DCO1 時点の OS イベント発現例数が少なかったため、日本人集団と全体集団の OS の結果を比較することはできなかった。

変異ありの日本人集団において、DCO1 時点の OS イベント発現例数は非常に少なかった（カピバセルチブ＋フルベストラント群 3 例［15.8%］、プラセボ＋フルベストラント群 1 例［5.3%］、表 5）。

表 5 全生存期間（CAPItello-291 試験、日本人集団及び変異ありの日本人集団、FAS）

	Overall Population		Altered Subgroup	
	Capivasertib + Fulvestrant (N = 37)	Placebo + Fulvestrant (N = 41)	Capivasertib + Fulvestrant (N = 19)	Placebo + Fulvestrant (N = 19)
Death, n (%)	6 (16.2)	5 (12.2)	3 (15.8)	1 (5.3)
Censored patients, n (%)	31 (83.8)	36 (87.8)	16 (84.2)	18 (94.7)
Still in survival follow up [a]	31 (83.8)	34 (82.9)	16 (84.2)	17 (89.5)
Terminated prior to death [b]	0	2 (4.9)	0	1 (5.3)
Withdrawn consent	0	2 (4.9)	0	1 (5.3)
Median overall survival (months) [c]	NC	NC	NC	NC
95% CI for median overall survival [c]	22.4 – NC	NC – NC	NC – NC	NC – NC
Overall survival rate at 18 months (%) [c]	86.5	89.2	84.2	94.7
95% CI for overall survival rate at 18 months [c]	70.5 – 94.1	73.5 – 95.8	58.7 – 94.6	68.1 – 99.2
Overall survival rate at 24 months (%) [c]	74.1	82.3	84.2	94.7
95% CI for overall survival rate at 24 months [c]	40.8 – 90.5	59.1 – 93.1	58.7 – 94.6	68.1 – 99.2
Overall survival rate at 30 months (%) [c]	NC	NC	NC	NC
95% CI for overall survival rate at 30 months [c]	NC – NC	NC – NC	NC – NC	NC – NC
2-sided p-value [d]	NA		NA	
Hazard ratio [d]	NA		NA	
95% CI for hazard ratio [d]	NA – NA		NA – NA	
Median (range) duration of follow-up in censored patients (months)	17.9 (11.2 – 26.4)	18.0 (11.0 – 26.0)	19.0 (11.2 – 24.6)	18.1 (11.0 – 26.0)

[a] Includes patients known to be alive at data cut-off date.

[b] Includes patients with unknown survival status or patients who were lost to follow-up.

[c] Kaplan-Meier estimate. CI for median overall survival is derived based on Brookmeyer-Crowley method.

[d] Analysis results not presented due to less than 20 events across both treatment groups recorded.

CI = confidence interval; N = number of patients in treatment group; n = number of patients in category or analysis; NC = not calculable; NA = not applicable.

Source: Module 5.3.5.3 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.2.2.1j and Table 14.2.2.8j

2.5.4.2.6 客観的奏効率

日本人集団における DCO1 時点の ORR は、カピバセルチブ＋フルベストラント群で 29.4%（10/34 例）、プラセボ＋フルベストラント群で 22.0%（9/41 例）であった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.2.4.1j 参照）。

日本人集団における ORR の結果は、全体集団（カピバセルチブ＋フルベストラント群 22.9%［71/310 例］、プラセボ＋フルベストラント群 12.2%［39/320 例］）と比較して高かった（CAPItello-291 試験 CSR Table 14.2.4.1 参照）。

変異ありの日本人集団における DCO1 時点の ORR は、カピバセルチブ＋フルベストラント群で 27.8%（5/18 例）、プラセボ＋フルベストラント群で 15.8%（3/19 例）であり、日本人集団（変異の有無を問わない）の結果と同様の傾向が認められた（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.2.4.2j 参照）。

2.5.4.2.7 患者報告アウトカム

日本人集団において、患者報告アウトカムの解析は実施されなかった。

2.5.4.3 補足的な有効性の結果：FAKTION 試験

本概括評価本体の 2.5.4.3 項を参照されたい。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

本概括評価本体の 2.5.5.1 項を参照されたい。

2.5.5.2 安全性の評価：CAPItello-291 試験

本項は、CAPItello-291 試験の日本人集団における安全性の結果に焦点を当てて記述した。全体集団の安全性の結果については、本概括評価本体の 2.5.5.2 項を参照されたい。

CAPItello-291 試験の日本人集団は例数（合計 78 例［カピバセルチブ＋フルベストラント群 37 例、プラセボ＋フルベストラント群 41 例］）が限られているため、全体集団との比較に際し、日本人集団の結果及びその解釈には注意が必要である。日本人集団の結果の詳細は第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output を参照されたい。

2.5.5.2.1 曝露状況

日本人集団において、治験薬（カピバセルチブ又はプラセボ）の総投与期間の中央値は、プラセボ＋フルベストラント群（9.07 か月）と比較してカピバセルチブ＋フルベストラント群（7.49 か月）で短かった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.1.1.1j 参照）。

治験薬（カピバセルチブ又はプラセボ）の総投与期間の中央値は、全体集団（カピバセルチブ＋フルベストラント群 5.42 か月、プラセボ＋フルベストラント群 3.58 か月）と比較して日本人集団で長かった（CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.1.1.1 参照）。

変異ありの日本人集団において、治験薬（カピバセルチブ又はプラセボ）の総投与期間の中央値は、カピバセルチブ＋フルベストラント群（7.49 か月）、プラセボ＋フルベストラント群

（9.07 か月）であった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.1.1.2j 参照）。

2.5.5.2.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

2.5.4.2.3 項を参照されたい。

2.5.5.2.3 有害事象及び副作用

日本人集団における有害事象の発現割合は、プラセボ＋フルベストラント群（82.9%）と比較してカピバセルチブ＋フルベストラント群（100%）で高かった。治験薬（カピバセルチブ又はプラセボ）に関連すると判断された有害事象は、カピバセルチブ＋フルベストラント群の 35 例（94.6%）、プラセボ＋フルベストラント群の 14 例（34.1%）で報告された（表 6）。

日本人集団における有害事象の発現割合は、全体集団と比較して全般的に同程度であった。有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった（表 6 及び CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.2.1.1 参照）。

変異ありの日本人集団において、CTCAE Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬（カピバセルチブ又はプラセボ）の投与中止／休薬／減量に至った有害事象の発現例数は少なかった（表 6）。変異ありの日本人集団で報告された有害事象の詳細は第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output を参照されたい。

表 6 有害事象の発現状況（CAPItello-291 試験、日本人集団及び変異ありの日本人集団、安全性解析対象集団）

	Number (%) of Patients [a]			
	Overall Population		Altered Subgroup	
	Capivasertib + Fulvestrant (N = 37)	Placebo + Fulvestrant (N = 41)	Capivasertib + Fulvestrant (N = 19)	Placebo + Fulvestrant (N = 19)
Any AE	37 (100)	34 (82.9)	19 (100)	15 (78.9)
Any AE possibly related to Capivasertib/Placebo only [b]	35 (94.6)	14 (34.1)	18 (94.7)	5 (26.3)
Any AE possibly related to Fulvestrant only [b]	8 (21.6)	9 (22.0)	3 (15.8)	4 (21.1)
Any AE possibly related to both Capivasertib/Placebo and Fulvestrant [b]	11 (29.7)	10 (24.4)	5 (26.3)	6 (31.6)
Any AE of CTCAE grade 3 or higher	20 (54.1)	6 (14.6)	10 (52.6)	5 (26.3)
Any AE of CTCAE grade 3 or higher, possibly related to Capivasertib/Placebo only [b]	18 (48.6)	2 (4.9)	9 (47.4)	1 (5.3)
Any AE of CTCAE grade 3 or higher, possibly related to Fulvestrant only [b]	1 (2.7)	1 (2.4)	0	1 (5.3)
Any AE of CTCAE grade 3 or higher, possibly related to both Capivasertib/Placebo and Fulvestrant [b]	2 (5.4)	1 (2.4)	1 (5.3)	1 (5.3)
Any SAE with outcome of death	0	0	0	0
Any SAE with outcome of death, possibly related to Capivasertib/Placebo only [b]	0	0	0	0
Any SAE with outcome of death, possibly related to Fulvestrant only [b]	0	0	0	0
Any SAE with outcome of death, possibly related to both Capivasertib/Placebo and Fulvestrant [b]	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome of death)	5 (13.5)	2 (4.9)	3 (15.8)	2 (10.5)
Any SAE (including events with outcome of death), possibly related to Capivasertib/Placebo only [b]	2 (5.4)	0	1 (5.3)	0
Any SAE (including events with outcome of death), possibly related to Fulvestrant only [b]	1 (2.7)	0	0	0
Any SAE (including events with outcome of death), possibly related to both Capivasertib/Placebo and Fulvestrant [b]	1 (2.7)	1 (2.4)	1 (5.3)	1 (5.3)
Any SAE (including events with outcome of death), leading to discontinuation of Capivasertib/Placebo only	1 (2.7)	0	1 (5.3)	0
Any SAE (including events with outcome of death), leading to discontinuation of Fulvestrant only	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome of death), leading to discontinuation of both Capivasertib/Placebo and Fulvestrant	2 (5.4)	0	1 (5.3)	0

表 6 有害事象の発現状況（CAPItello-291 試験、日本人集団及び変異ありの日本人集団、安全性解析対象集団）

	Number (%) of Patients [a]			
	Overall Population		Altered Subgroup	
	Capivasertib + Fulvestrant (N = 37)	Placebo + Fulvestrant (N = 41)	Capivasertib + Fulvestrant (N = 19)	Placebo + Fulvestrant (N = 19)
Any AE leading to discontinuation of Capivasertib/Placebo only	7 (18.9)	0	4 (21.1)	0
Any AE leading to discontinuation of Fulvestrant only	0	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of both Capivasertib/Placebo and Fulvestrant	2 (5.4)	0	1 (5.3)	0
Any AE leading to dose interruption of Capivasertib/Placebo only	21 (56.8)	5 (12.2)	10 (52.6)	2 (10.5)
Any AE leading to dose interruption of Fulvestrant only	1 (2.7)	1 (2.4)	1 (5.3)	0
Any AE leading to dose interruption of both Capivasertib/Placebo and Fulvestrant	2 (5.4)	0	1 (5.3)	0
Any SAE leading to dose interruption of Capivasertib/Placebo only	0	0	0	0
Any SAE leading to dose interruption of Fulvestrant only	1 (2.7)	0	1 (5.3)	0
Any SAE leading to dose interruption of both Capivasertib/Placebo and Fulvestrant	0	0	0	0
Any AE leading to dose reduction of Capivasertib/Placebo only	10 (27.0)	2 (4.9)	5 (26.3)	0
Any SAE leading to dose reduction of Capivasertib/Placebo only	0	0	0	0

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] As assessed by the investigator.

Note: AEs with an onset date on/after date of first dose; AEs with onset date prior to dosing which worsen after dosing; AEs occurring up to 30 days (+7 days) following date of last dose are reported.

CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 5 23SEP2018).

MedDRA version 25.0.

AE = adverse event; SAE = serious adverse event.

Source: Module 5.3.5.3 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.2.1.1j and Table 14.3.2.1.2j

2.5.5.2.3.1 有害事象

日本人集団のカピバセルチブ＋フルベストラント群で最もよく見られた有害事象は、下痢（73.0%）、斑状丘疹状皮疹（37.8%）、口内炎（29.7%）、発熱（24.3%）、嘔吐（24.3%）及び悪心（21.6%）であり、全体集団の結果と概ね同様であった（表 7 及び CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.2.4.1 参照）。

日本人集団のカピバセルチブ＋フルベストラント群において、斑状丘疹状皮疹（注目すべき有害事象「発疹」に含まれる基本語）の発現割合が、全体集団（16.1%）と比較して日本人集団（37.8%）で高かったが、発疹（基本語）の発現割合は、全体集団（22.0%）と比較して日本人集団（8.1%）で低かった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.2.4.1j、表 7 及び CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.2.4.1 参照）。

変異ありの日本人集団において、有害事象の発現割合及び最もよく見られた有害事象は、日本人集団の結果と同様の傾向が認められた（表 7）。

表 7 最もよく見られた有害事象（カピバセルチブ＋フルベストラント群で発現割合 10%以上）（CAPItello-291 試験、日本人集団及び変異ありの日本人集団、安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred term	Number (%) of Patients [a]			
	Overall Population		Altered Subgroup	
	Capivasertib + Fulvestrant (N = 37)	Placebo + Fulvestrant (N = 41)	Capivasertib + Fulvestrant (N = 19)	Placebo + Fulvestrant (N = 19)
Patients with any AE	37 (100)	34 (82.9)	19 (100)	15 (78.9)
下痢	27 (73.0)	9 (22.0)	16 (84.2)	3 (15.8)
斑状丘疹状皮疹	14 (37.8)	3 (7.3)	10 (52.6)	0
口内炎	11 (29.7)	6 (14.6)	7 (36.8)	3 (15.8)
発熱	9 (24.3)	5 (12.2)	3 (15.8)	3 (15.8)
嘔吐	9 (24.3)	1 (2.4)	3 (15.8)	0
悪心	8 (21.6)	5 (12.2)	6 (31.6)	1 (5.3)
皮膚乾燥	7 (18.9)	3 (7.3)	4 (21.1)	1 (5.3)
頭痛	7 (18.9)	7 (17.1)	3 (15.8)	1 (5.3)
膀胱炎	6 (16.2)	1 (2.4)	4 (21.1)	0
高血糖	6 (16.2)	2 (4.9)	2 (10.5)	0
倦怠感	6 (16.2)	6 (14.6)	3 (15.8)	1 (5.3)
不眠症	5 (13.5)	1 (2.4)	2 (10.5)	0
そう痒症	5 (13.5)	4 (9.8)	3 (15.8)	2 (10.5)
背部痛	4 (10.8)	2 (4.9)	2 (10.5)	1 (5.3)
薬疹	4 (10.8)	0	2 (10.5)	0
味覚不全	4 (10.8)	1 (2.4)	3 (15.8)	0

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted in descending frequency of preferred term in the Capivasertib + Fulvestrant treatment group.

Patients with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.

Note: AEs with an onset date on/after date of first dose; AEs with onset date prior to dosing which worsen after dosing; AEs occurring up to 30 days (+7 days) following date of last dose are reported.
MedDRA version 25.0.
AE = adverse event; N = number of patients in treatment group.
Source: Module 5.3.5.3 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.2.4.1j and Table 14.3.2.4.2j

治験薬に関連すると判断された有害事象

カピバセルチブ又はプラセボのみに関連すると判断された有害事象の発現割合は、プラセボ＋フルベストラント群（34.1%）と比較してカピバセルチブ＋フルベストラント群（94.6%）で高かった。カピバセルチブ＋フルベストラント群で最もよく見られたカピバセルチブ又はプラセボのみに関連すると判断された有害事象（発現割合 5%以上）は、下痢（54.1%）、斑状丘疹状皮疹（24.3%）、口内炎（18.9%）、嘔吐（13.5%）、高血糖、味覚不全、悪心、薬疹、倦怠感、発熱（各 10.8%）、多形紅斑（8.1%）、食欲減退、皮膚乾燥、上腹部痛及び発疹（各 5.4%）であった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.2.10.1j 参照）。

フルベストラントのみに関連すると判断された有害事象の発現割合は、カピバセルチブ＋フルベストラント群（21.6%）とプラセボ＋フルベストラント群（22.0%）で同程度であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められたフルベストラントのみに関連すると判断された有害事象は、ほてり（カピバセルチブ＋フルベストラント群 1 例［2.7%］、プラセボ＋フルベストラント群 2 例［4.9%］）、関節痛（プラセボ＋フルベストラント群 2 例［4.9%］）及び注射部位反応（カピバセルチブ＋フルベストラント群 2 例［5.4%］、プラセボ＋フルベストラント群 1 例［2.4%］）であった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.2.10.2j 参照）。

CTCAE Grade 3 以上の有害事象

CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、プラセボ＋フルベストラント群（14.6%）と比較してカピバセルチブ＋フルベストラント群（54.1%）で高かった。カピバセルチブ＋フルベストラント群で最もよく見られた CTCAE Grade 3 以上の有害事象（発現割合 10%以上）は、斑状丘疹状皮疹（16.2%）、下痢及び薬疹（各 10.8%）であった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.2.8.1j 参照）。

2.5.5.2.3.2 死亡

DCO1 時点で、カピバセルチブ＋フルベストラント群の 6 例（16.2%）及びプラセボ＋フルベストラント群の 5 例（12.2%）に死亡が認められた。カピバセルチブ＋フルベストラント群の全ての死亡及びプラセボ＋フルベストラント群の 5 例中 4 例の死亡は、原疾患のみに関連する死亡であった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.5.1.1j 参照）。死亡に至った有害事象は報告されなかった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.5.3.1j 参照）。

カピバセルチブ＋フルベストラント群において、死亡の割合は全体集団（24.5%）と比較して日本人集団（16.2%）で低かった（CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.5.1.1 参照）。これは、患者背景の違いに起因し、全体集団に比べて日本人集団において比較的予後の良好な二次治療の患者を多く組み入れていたことに関連すると考えられる。

カピバセルチブ＋フルベストラント群において、死亡の割合は日本人集団（16.2%）と変異ありの日本人集団（15.8%）で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.5.1.2j 参照）。

2.5.5.2.3.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、カピバセルチブ＋フルベストラント群の 5 例（13.5%）（感染性胸水、アナフィラキシー反応、薬物過敏症、脳梗塞及び薬疹［各 1 例（2.7%）］）、プラセボ＋フルベストラント群の 2 例（4.9%）（血小板数減少及び前腕骨折［各 1 例（2.4%）］）で報告された（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.4.1.1j 参照）。

2.5.5.2.3.4 投与中止に至った有害事象

カピバセルチブ又はプラセボのみの投与中止に至った有害事象は、カピバセルチブ＋フルベストラント群の 7 例（18.9%）に認められ、プラセボ＋フルベストラント群では認められなかった。カピバセルチブのみの投与中止に至った有害事象は、薬疹（2 例［5.4%］）、過敏症、悪心、嘔吐、発疹、斑状丘疹状皮疹、蕁麻疹及び発熱（各 1 例［2.7%］）であった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.6.1.1j 参照）。

カピバセルチブ＋フルベストラント群において、カピバセルチブのみの投与中止に至った有害事象の発現割合は、全体集団（9.3%）と比較して日本人集団（18.9%）で高く（CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.6.1.1 参照）、日本人集団（18.9%）と変異ありの日本人集団（21.1%）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.6.1.4j 参照）。

いずれの投与群でも、フルベストラントのみの投与中止に至った有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.6.1.2j 参照）。

2.5.5.2.3.5 用量変更に至った有害事象

カピバセルチブ又はプラセボの用量変更（休薬及び減量を含む）に至った有害事象の発現割合は、プラセボ＋フルベストラント群（12.2%）と比較してカピバセルチブ＋フルベストラント群（64.9%）で高かった。カピバセルチブ＋フルベストラント群で最もよく見られたカピバセルチブの用量変更に至った有害事象（発現割合 5%以上）は、斑状丘疹状皮疹（24.3%）、下痢、嘔吐、薬疹、多形紅斑（各 8.1%）、高血糖及び発熱（各 5.4%）であった。プラセボ＋フルベストラント群では、プラセボの用量変更に至った有害事象の発現はいずれも 1 例（2.4%）であった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.2.13.3j 参照）。

カピバセルチブの用量変更に至った有害事象の発現割合は、全体集団（43.9%）と比較して日本人集団（64.9%）で比較的高かった（CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.2.13.3 及び第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.2.13.3j 参照）。

休薬に至った有害事象

カピバセルチブ又はプラセボのみの休薬に至った有害事象の発現割合は、プラセボ＋フルベストラント群（12.2%）と比較してカピバセルチブ＋フルベストラント群（56.8%）で高かった。2 例以上に認められたカピバセルチブのみの休薬に至った有害事象は、斑状丘疹状皮疹（7 例［18.9%］）、薬疹、多形紅斑、下痢（各 3 例［8.1%］）、嘔吐及び高血糖（各 2 例［5.4%］）であった。2 例以上に認められたプラセボのみの休薬に至った有害事象はなかった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.2.12.1j 参照）。

カピバセルチブ＋フルベストラント群において、カピバセルチブのみの休薬に至った有害事象の発現割合は、全体集団（34.9%）と比較して日本人集団（56.8%）で高く（CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.2.12.1 及び第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.2.12.1j 参照）、日本人集団（56.8%）と変異ありの日本人集団（52.6%）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.2.12.1j 及び Table 14.3.2.12.4j 参照）。

フルベストラントのみの休薬に至った有害事象は、両投与群で 1 例に認められた（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.2.12.2j 参照）。

減量に至った有害事象

カピバセルチブ又はプラセボのみの減量に至った有害事象の発現割合は、プラセボ＋フルベストラント群（4.9%）と比較してカピバセルチブ＋フルベストラント群（27.0%）で高かった。2 例以上に認められたカピバセルチブのみの減量に至った有害事象は薬疹（3 例［8.1%］）であった。2 例以上に認められたプラセボのみの減量に至った有害事象はなかった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.2.13.1j 参照）。

カピバセルチブ＋フルベストラント群において、カピバセルチブのみの減量に至った有害事象の発現割合は、全体集団（19.7%）と比較して日本人集団（27.0%）で高く（CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.2.13.1 及び第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.2.13.1j 参照）、日本人集団（27.0%）と変異ありの日本人集団（26.3%）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.2.13.1j 及び Table 14.3.2.13.2j 参照）。

2.5.5.2.3.6 注目すべき有害事象

日本人集団のカピバセルチブ＋フルベストラント群で最もよく見られた注目すべき有害事象は、非感染性下痢（グループ化事象名）（73.0%）及び発疹（グループ化事象名）（48.6%）であった。プラセボ＋フルベストラント群で最もよく見られた注目すべき有害事象は、非感染性下痢（グループ化事象名）（24.4%）であった（表 8）。

発疹

カピバセルチブ＋フルベストラント群において、発疹（グループ化事象名）の発現割合は全体集団（38.0%）と比較して日本人集団（48.6%）で高かった（表 8 及び CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.3.2.1 参照）。

カピバセルチブ＋フルベストラント群で報告された発疹（グループ化事象名）のうち、斑状丘疹状皮疹（基本語）の発現割合が、全体集団（16.1%）と比較して日本人集団（37.8%）で高かったが、発疹（基本語）の発現割合は、全体集団（22.0%）と比較して日本人集団（8.1%）で低かった（表 8 及び CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.2.4.1 参照）。

薬疹（基本語）は、注目すべき有害事象の発疹（グループ化事象名）には含まれていないが、日本人集団のカピバセルチブ＋フルベストラント群でのみ認められた（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.2.3.1j 及び CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.2.3.1 参照）。

表 8 注目すべき有害事象（CAPItello-291 試験、日本人集団及び変異ありの日本人集団、安全性解析対象集団）

AESI grouped term/MedDRA preferred term	Number (%) of Patients [a]			
	Overall population		Altered subgroup	
	Capivasertib + Fulvestrant (N = 37)	Placebo + Fulvestrant (N = 41)	Capivasertib + Fulvestrant (N = 19)	Placebo + Fulvestrant (N = 19)
Patients with AESI of any CTCAE grade	33 (89.2)	13 (31.7)	17 (89.5)	3 (15.8)
高血糖	6 (16.2)	2 (4.9)	2 (10.5)	0
高血糖	6 (16.2)	2 (4.9)	2 (10.5)	0

表 8 注目すべき有害事象（CAPItello-291 試験、日本人集団及び変異ありの日本人集団、安全性解析対象集団）

AESI grouped term/MedDRA preferred term	Number (%) of Patients [a]			
	Overall population		Altered subgroup	
	Capivasertib + Fulvestrant (N = 37)	Placebo + Fulvestrant (N = 41)	Capivasertib + Fulvestrant (N = 19)	Placebo + Fulvestrant (N = 19)
感染性肺炎	0	1 (2.4)	-	-
肺炎	0	1 (2.4)	-	-
非感染性下痢	27 (73.0)	10 (24.4)	16 (84.2)	3 (15.8)
下痢	27 (73.0)	9 (22.0)	16 (84.2)	3 (15.8)
消化管運動過剰	0	1 (2.4)	-	-
発疹	18 (48.6)	3 (7.3)	12 (63.2)	0
斑状丘疹状皮疹	14 (37.8)	3 (7.3)	10 (52.6)	0
発疹	3 (8.1)	0	2 (10.5)	0
そう痒性皮疹	1 (2.7)	0	-	-
口内炎	11 (29.7)	6 (14.6)	7 (36.8)	3 (15.8)
口内炎	11 (29.7)	6 (14.6)	7 (36.8)	3 (15.8)
尿路感染	7 (18.9)	1 (2.4)	4 (21.1)	0
膀胱炎	6 (16.2)	1 (2.4)	4 (21.1)	0
尿道炎	1 (2.7)	0	-	-

[a] Number (%) of patients with AESIs of any CTCAE grade sorted by AESI grouped term alphabetically and descending frequency for preferred term (Capivasertib + Fulvestrant group). Patients with multiple AESIs are counted once for each preferred term.

AESIs with an onset date on/after date of first dose; AESIs with onset date prior to dosing which worsen after dosing; AESIs occurring up to 30 days (+7 days) following date of last dose are reported.

CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 5 23SEP2018).

MedDRA version 25.0.

AESI = adverse event of special interest; N = number of patients in treatment group.

Source: Module 5.3.5.3 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.3.2.1j and Table 14.3.3.2.2j

日本人集団のカピバセルチブ＋フルベストラント群で報告された注目すべき有害事象を以下に要約する。

高血糖

カピバセルチブ＋フルベストラント群の 6 例（16.2%）に認められた高血糖はいずれも非重篤、1 例を除き CTCAE Grade 1 又は 2 であった。2 例（5.4%）がカピバセルチブの休薬、1 例（2.7%）が減量に至った（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.3.9.1j 参照）。

非感染性下痢

カピバセルチブ＋フルベストラント群の 27 例（73.0%）に認められた非感染性下痢は、4 例を除き CTCAE Grade 1 又は 2 であり、ほとんどの事象で治験薬に対する処置は不要であった。約半

数の患者で下痢（基本語）が 2 件以上認められた。下痢（基本語）はいずれも非重篤であった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.3.7.1j 参照）。

発疹

カピバセルチブ＋フルベストラント群の 18 例（48.6%）に認められた発疹はいずれも非重篤、7 例を除き CTCAE Grade 1 又は 2 であり、約半数の事象で治験薬に対する処置が必要であった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.2.8.1j, Table 14.3.2.13.4j 及び Table 14.3.4.1.1j 参照）。

QT 延長

日本人集団では、QT 延長は認められなかった（表 8 参照）。

感染性肺炎

感染性肺炎は、プラセボ＋フルベストラント群の 1 例（2.4%）のみで認められた。報告された事象は肺炎（基本語）であり、当該事象によりプラセボの休薬に至った（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.2.12.1j 参照）。

口内炎

カピバセルチブ＋フルベストラント群の 11 例（29.7%）に認められた口内炎は、いずれも CTCAE Grade 1 又は 2 であり、治験薬に対する処置を必要とした事象はなかった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.2.8.1j, Table 14.3.2.13.4j, Table 14.3.6.1.2j 及び Table 14.3.2.12.2j 参照）。

尿路感染

カピバセルチブ＋フルベストラント群の 7 例（18.9%）に認められた尿路感染はいずれも非重篤、かつ CTCAE Grade 1 又は 2 であり、カピバセルチブの休薬に至った 1 例を除き治験薬に対する処置は不要であった（第 5 部 3.5.3 項 CAPItello-291 Japan Subset Output, Table 14.3.4.1.1j, Table 14.3.2.8.1j, Table 14.3.6.1.1j, Table 14.3.2.12.1j 及び Table 14.3.2.13.1j 参照）。

2.5.5.2.3.7 副作用

本概括評価本体の 2.5.5.2.3 項「カピバセルチブの副作用」を参照されたい。

2.5.5.2.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

本概括評価本体の 2.5.5.2.4 項を参照されたい。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 カピバセルチブによる治療

2.5.1.2.2 項での記載のとおり、手術不能又は転移性の HR+/HER2–乳癌に対して CDK4/6 阻害薬＋AI を投与した後の治療選択肢は限られており、重要な医療上のアンメットニーズが存在する。

2.5.6.2 ベネフィット

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 試験の日本人集団での有効性の結果の要約を以下に示す。

- 日本人患者 78 例がカピバセルチブ＋フルベストラント群（37 例）又はプラセボ＋フルベストラント群（41 例）にランダム化され、全例が治験薬の投与を受けた。
- 日本人集団における PFS のハザード比（0.73、95% CI：0.40～1.28）は、全体集団のハザード比（0.60、95% CI：0.51～0.71）と概ね同様であった。PFS の中央値は、プラセボ＋フルベストラント群（7.6 か月）と比較してカピバセルチブ＋フルベストラント群（13.9 か月）で長かった。
- 変異ありの日本人集団における PFS については、両投与群の例数が少ないため、日本人集団（変異の有無を問わない）の結果との比較は困難であった。PFS の中央値は、変異ありの全体集団（カピバセルチブ＋フルベストラント群 7.3 か月、プラセボ＋フルベストラント群 3.1 か月）と比較して変異ありの日本人集団（カピバセルチブ＋フルベストラント群 13.9 か月、プラセボ＋フルベストラント群 9.1 か月）で長かった。
- 日本人集団における DCO1 時点の OS イベント発現例数は、カピバセルチブ＋フルベストラント群で 6 例（16.2%）、プラセボ＋フルベストラント群で 5 例（12.2%）であった。OS の中央値は両投与群とも算出不能であった。
- 日本人集団における DCO1 時点の ORR は、カピバセルチブ＋フルベストラント群で 29.4%（10/34 例）、プラセボ＋フルベストラント群で 22.0%（9/41 例）であった。日本人集団における ORR の結果は、全体集団（カピバセルチブ＋フルベストラント群 22.9%［71/310 例］、プラセボ＋フルベストラント群 12.2%［39/320 例］）と比較して高かった。変異ありの日本人集団における DCO1 時点の ORR は、カピバセルチブ＋フルベストラント群で 27.8%（5/18 例）、プラセボ＋フルベストラント群で 15.8%（3/19 例）であり、日本人集団（変異の有無を問わない）の結果と同様の傾向が認められた。

2.5.6.3 リスク

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。

- 日本人集団における有害事象の発現割合は、全体集団と比較して全般的に同程度であった。
- 日本人集団のカピバセルチブ＋フルベストラント群で最もよく見られた有害事象は、下痢、斑状丘疹状皮疹、口内炎、発熱、嘔吐及び悪心であり、全体集団の結果と概ね同様であった。
- 日本人集団における重篤な有害事象は、カピバセルチブ＋フルベストラント群の 5 例（13.5%）、プラセボ＋フルベストラント群の 2 例（4.9%）で報告された。カピバセルチブ又はプラセボのみの投与中止に至った有害事象は、カピバセルチブ＋フルベストラント群の 7 例（18.9%）に認められ、プラセボ＋フルベストラント群では認められなかった。
- 変異ありの日本人集団における有害事象の発現割合及び最もよく見られた有害事象は、日本人集団の結果と同様の傾向が認められ、CTCAE Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬（カピバセルチブ又はプラセボ）の投与中止／休薬／減量に至った有害事象の発現例数は少なかった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスクの評価

近年、本邦でも海外と同様に乳癌に対する治療の進歩が見られるものの、手術不能又は転移性の HR+/HER2–乳癌患者に対する治療選択肢は限られており、予後が不良な疾患として、医療上のアンメットニーズが存在する。

CAPItello-291 試験における日本人集団の有効性及び安全性の結果は、全体集団の結果と概ね同様であった。したがって、CAPItello-291 試験の全体集団である手術不能又は転移性の HR+/HER2–乳癌患者で認められたカピバセルチブとフルベストラント併用投与の良好なベネフィット・リスクプロファイルは、同疾患を有する日本人患者でも同様に期待できると考えられた。

以上より、カピバセルチブとフルベストラント併用投与は、本邦でも手術不能又は転移性の HR+/HER2–乳癌患者に対する重要な治療選択肢となり得ると考え、カピバセルチブとフルベストラント併用投与に関する医薬品製造販売承認申請（カピバセルチブ）及び医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（フルベストラント）を行う。

2.5.7 参考文献

NCC 2022

国立がん研究センター、2022 年のがん統計予測（がん種別統計情報）
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/14_breast.html（閲覧日 2023 年 1 月 17 日）

日本乳癌学会 2022

乳癌診療ガイドライン 2022 年版、日本乳癌学会
https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/（閲覧日 2023 年 1 月 17 日）