第 2 部　CTD の概要

一般名：カピバセルチブ

版番号：[redacted]

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
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
生物薬剤学試験及び関連する分析法で参照した試験 6
2.7.1.1 背景及び概観 7
2.7.1.1.1 緒言 7
2.7.1.1.1.1 カピバセルチブの生物薬剤学的特性 7
2.7.1.1.1.2 カピバセルチブの製剤開発及び臨床試験で使用した製剤 7
2.7.1.1.2 カピバセルチブの *in vitro* 試験 8
2.7.1.1.2.1 *In vitro* 溶出試験法の開発 8
2.7.1.1.2.2 カピバセルチブの第 I 相試験用カプセル剤及び第 II 相試験用錠剤の溶出試験の比較 9
2.7.1.1.2.3 カピバセルチブの第 II 相試験用錠剤及び第 III 相試験用／市販用製剤の溶出試験の比較 9
2.7.1.1.3 第 I 相生物薬剤学試験 9
2.7.1.1.4 分析法 10
2.7.1.1.4.1 カピバセルチブの分析法 10
2.7.1.1.4.2 生体試料分析法 10
2.7.1.1.4.2.1 カピバセルチブ及び AZ14102143 の生体試料分析法 10
2.7.1.1.4.2.2 ミダゾラム濃度測定の生体試料分析法 15
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.1.2.1 生物薬剤学の要約で薬物動態を評価した個々の試験の記述 16
2.7.1.2.1.1 ADME 試験（D3614C00007） 18
2.7.1.2.1.2 製剤／食事の影響試験（D3610C00007） 18
2.7.1.2.1.3 食事／PPI の影響試験（D3614C00005） 19
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.1.3.1 カピバセルチブ製剤のバイオアベイラビリティ 20
2.7.1.3.1.1 カピバセルチブの生物薬剤学的特性 20
2.7.1.3.1.1.1 カピバセルチブの溶解度 20
2.7.1.3.1.1.2 カピバセルチブの膜透過性 20
2.7.1.3.1.2 臨床試験結果 20
2.7.1.3.1.3 Biopharmaceutics Classification System 20
2.7.1.3.1.4 第 I 相試験用カプセル剤、第 II 相試験用錠剤及び市販用製剤のブリッジング 21
2.7.1.3.1.5 カピバセルチブの相対バイオアベイラビリティ 21
2.7.1.3.2 バイオアベイラビリティに対する食事の影響 24
2.7.1.4 付録 25
2.7.1.4.1 すべての第 I 相生物薬剤学的試験の表による要約 25
2.7.1.4.2 生体試料分析法の要約 26

表目次

表 1　臨床開発プログラムに使用したカピバセルチブ製剤 8
表 2　カピバセルチブ及び AZ14102143 生体試料分析法 11
表 3　ヒト血漿中カピバセルチブ濃度測定法の真度及び精度の要約、並びに安定性の結果 13
表 4　ヒト尿中カピバセルチブ濃度測定法の真度及び精度の要約、並びに安定性の結果 14
表 5　ヒト血漿中カピバセルチブ及び AZ14102143 濃度測定法の真度及び精度の要約、並びに安定性の結果 15
表 6　本概要で薬物動態を評価した臨床試験の要約と CTD での記載場所 17
表 7　製剤／食事の影響試験：第 I 相試験用カプセル剤に対する第 II 相試験用錠剤の幾何平均比及びその 90% CI－製剤間の比較（D3610C00007、パート A、薬物動態解析対象集団） 22
表 8　食事／PPI の影響試験：主要な薬物動態パラメータの統計学的比較（D3614C00005、薬物動態解析対象集団） 25
表 9　治験実施計画書ごとに使用した生体試料分析法とバリデーション報告書の概要 26
表 10　臨床試験ごとの QC サンプルの結果の要約 27
表 11　ISR 結果の要約 28
表 12　ミダゾラム生体試料分析法 29
表 13　ヒト血漿中ミダゾラム濃度測定法の真度及び精度の概要、並びに安定性の結果 29

図目次

図 1　製剤／食事の影響試験：製剤ごとの血漿中カピバセルチブ濃度の経時的推移－対数表示（幾何平均値 ± 標準偏差、D3610C00007、パート A、薬物動態解析対象集団） 23

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 elimination：吸収、分布、代謝及び排泄
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from zero to t hours：投与後0時間からt時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
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
AUCτ	area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval：投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
BCS	Biopharmaceutics Classification System
BD	twice daily：1日2回
CI	confidence interval：信頼区間
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
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CTD	common technical document：コモン･テクニカル･ドキュメント
CV	coefficient of variation：変動係数
DDI	drug-drug interaction：薬物相互作用
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid：エチレンジアミン四酢酸
ESR	externally sponsored research, ie, research that is initiated and 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
FTIH	first time in human：ヒトへの最初の投与
GMR	geometric mean ratio：幾何平均比
ID	identification：番号
IS	internal standard：内部標準
ISR	incurred sample reanalysis
IV	intravenous administration：静脈内投与
LC-MS/MS	liquid chromatography with mass spectrometric detection：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LLOQ	lower limit of quantification：定量下限
LS	least squares：最小二乗

略語及び専門用語	用語の説明
PD	pharmacodynamic(s)：薬力学
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PPI	proton pump inhibitor：プロトンポンプ阻害薬
QC	quality control：品質管理
RoW	rest of world：その他の国／地域
t_{max}	time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
$t_{max,ss}$	time to maximum plasma concentration at steady state：定常状態における最高血漿中濃度到達時間
UK	United Kingdom：英国
一晩絶食	投与 8 時間前から投与 4 時間後までの絶食
短時間絶食	投与 2 時間前から投与 1 時間後までの絶食

生物薬剤学試験及び関連する分析法で参照した試験

In vitro 溶出試験の要約については第 3 部 3.2.P.2.2 項参照。

本概要で参照した試験一覧及び第 5 部での記載場所

Study	Title	Location in Module 5
ADME study (D3614C00007)	A Phase I Study to Investigate the Absolute Bioavailability, Absorption, Metabolism, Distribution and Excretion of [^{14}C]AZD5363 (Capivasertib) in Healthy Male Subjects	5.3.3.1
Formulation/food study (OAK, D3610C00007)	A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Compare Two Dosage Formulations of AZD5363 and to Establish the Effect of Food on the Pharmacokinetic Exposure, Safety and Tolerability of AZD5363 in Patients with Advanced Solid Malignancies (OAK)	5.3.1.2
Food/PPI study (D3614C00005)	An Open-label, Randomized, Crossover Study in Healthy Subjects to Evaluate the Effect of Food and Acid Reducing Agent(s) on the Pharmacokinetics of Capivasertib	5.3.3.4

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 緒言

本概要では、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）又は転移性のホルモン受容体陽性（HR+）／ヒト上皮細胞成長因子受容体 2 陰性（HER2-）（免疫組織化学 0 又は 1+、若しくは免疫組織化学 2+ / *in situ* ハイブリダイゼーション–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（AZD5363）とフルベストラントの併用投与における申請効能又は効果を裏付けるための生物薬剤学データを示す。フルベストラント併用のカピバセルチブの推奨用量及び用法は、食事の有無を問わず 400 mg（200 mg 錠を 2 錠）を 1 日 2 回、4 日間経口投与し 3 日間休薬する。病勢進行又は許容できない毒性の発現までカピバセルチブの投与を継続する。

承認申請する市販予定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（楕円形）又は 160 mg（円形）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）。

カピバセルチブの市販用製剤開発の目標製品品質プロファイルは、即放錠の品質特性と一致している。

2.7.1.1.1.1 カピバセルチブの生物薬剤学的特性

カピバセルチブは、現在得られている溶解度、膜透過性及び絶対バイオアベイラビリティの結果から BCS クラス IV（低溶解性、低膜透過性）に分類されている。しかし、*in vitro* 及び *in vivo* の製品特性の結果から、カピバセルチブ錠の生物薬剤学的なリスクは低く、高溶解性及び高膜透過性の薬剤と同程度であることが示されている。カピバセルチブの生物薬剤学的特性を更に 2.7.1.3.1 項で考察した。

2.7.1.1.1.2 カピバセルチブの製剤開発及び臨床試験で使用した製剤

製剤開発プログラムは、カピバセルチブの物理的化学的特性情報及び即放錠の目標製品品質プロファイルにより設定した。製剤開発プログラムの過程で、3 種類の異なる即放性製剤を採用した。それらの製剤の組成及び更なる情報は、製剤開発の経緯－製剤（第 3 部 3.2.P.2.2 項参照）に詳述した。

初期第 I 相試験及び第 II 相試験の一部は、カプセル剤（第 I 相試験用カプセル剤）を用いて実施し、カピバセルチブ原薬 [redacted] mg を充填した白色の[redacted]硬カプセル剤である。

第 I 相試験のうち 1 試験、第 II 相試験、及び相対バイオアベイラビリティ試験用に[redacted]（第 II 相試験用錠剤）を開発した。カピバセルチブを [redacted]を使用し、投与用の 80、200 及び 320 mg の錠剤を調製した。

第 III 相試験用／市販用製剤は最適化したフィルムコーティング錠の製剤である。市販用のカピバセルチブフィルムコーティング錠は、含量として第 III 相試験用フィルムコーティング錠と同一であるが刻印の使用で異なり、臨床試験用錠剤には刻印がなく、市販用錠剤には刻印が入る予定である。

臨床開発プログラムに使用したカピバセルチブ製剤の要約を表 1 に示す。

表 1 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
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) and BEECH (D3610C00002) received Phase III/commercial tablets after data cut-off.

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 data cut-off.

All tablet formulations are film-coated.

2.7.1.1.2 カピバセルチブの *in vitro* 試験

2.7.1.1.2.1 *In vitro* 溶出試験法の開発

カピバセルチブフィルムコーティング錠は目標製品品質プロファイルの基準を満たすように開発した（第 3 部製剤開発の経緯 3.2.P.2.1 項 表 1 参照）。

製剤処方及び製法開発では、複数の溶出試験法を使用し、製品性能を評価し、比較した。

カピバセルチブフィルムコーティング錠の市販用溶出試験法は、900 mL の 0.1 w/v%臭化セチルトリメチルアンモニウムを含む 50 mmol/L リン酸緩衝液 pH 6.8 を用い、apex ベッセルを使用し

パドル法で 50 rpm の条件で行う。本溶出試験法を開発し、カピバセルチブフィルムコーティング錠の出荷時及び製品の有効期間を通して品質の確認を行った（第 3 部製剤開発の経緯 3.2.P.2 項 添付 1 参照）。

2.7.1.1.2.2 カピバセルチブの第 I 相試験用カプセル剤及び第 II 相試験用錠剤の溶出試験の比較

カピバセルチブの第 II 相試験用錠剤の *in vitro* での溶出速度を複数の試験液及び条件で評価し、第 I 相試験用カプセル剤と比較した（第 3 部製剤開発の経緯 3.2.P.2.2 項 製剤参照）。第 I 相試験用カプセル剤及び第 II 相試験用錠剤は *in vitro* での溶出挙動がかなり異なっており、第 I 相試験用カプセル剤は、第 II 相試験用錠剤と比較して複数の試験液（pH 1.2、pH 4.5 及び pH 6.8）で溶出が遅かった。しかし、この 2 種の製剤は *in vivo* で同程度の曝露量を示した（製剤／食事の影響試験［D3610C00007］、パート A［2.7.1.2.1.2 項参照］）。

2.7.1.1.2.3 カピバセルチブの第 II 相試験用錠剤及び第 III 相試験用／市販用製剤の溶出試験の比較

カピバセルチブの第 III 相試験用／市販用製剤の *in vitro* での溶出速度を複数の試験液で評価し、第 II 相試験用錠剤と比較した（第 3 部製剤開発の経緯 3.2.P.2.2 項 製剤参照）。両製剤ともすべての試験液で同等の溶出挙動を示した。第 III 相試験用製剤は、すべての主要な試験で使用され、市販用錠剤と質的及び量的に同一な組成を有し、サイズ及び形状も同一である。しかし、臨床試験用錠剤には表裏とも刻印がなく、市販用錠剤には刻印が入る（第 3 部製剤開発の経緯 3.2.P.2.2 項 製剤参照）。

2.7.1.1.3 第 I 相生物薬剤学試験

カピバセルチブの生物薬剤学的特性は、健康被験者を対象とした 2 試験（ADME 試験［D3614C00007］及び食事／PPI の影響試験［D3614C00005］）及び進行固形悪性腫瘍患者を対象とした 1 試験（製剤／食事の影響試験［D3610C00007］）の合計 3 試験の第 I 相試験から得られた情報に基づき説明できる。

ADME 試験（D3614C00007）では、[^{14}C]-カピバセルチブを用いてカピバセルチブの絶対バイオアベイラビリティ、吸収、代謝、分布及び排泄を検討した。パート 1 で 400 mg のカピバセルチブ錠剤を単回経口投与したとき、カピバセルチブの t_{max} の中央値は 1.74 時間であり、絶対バイオアベイラビリティは 29%であった。パート 2 でカピバセルチブの経口用液を単回経口投与したとき、カピバセルチブの t_{max} の中央値は 2.07 時間であった。

製剤／食事の影響試験（D3610C00007）では、進行固形悪性腫瘍患者を対象に第 II 相試験用錠剤を投与したときと第 I 相試験用カプセル剤を投与したときのカピバセルチブの曝露量を比較した（パート A）。パート B では第 II 相試験用錠剤を投与し、カピバセルチブの曝露量に及ぼす食事の影響を検討した。パート A でカピバセルチブ 480 mg を間欠投与（BD 4 日間投与 3 日間休薬［以下、BD 4 on/3 off］）スケジュールで投与したときの薬物動態プロファイル及び曝露量は、第 II 相試験用錠剤と第 I 相試験用カプセル剤で同程度であった。パート B で第 II 相試験用錠剤を投与したときのカピバセルチブの曝露量（AUC_{ss}）は、標準食後投与と一晩絶食後（以下、「空腹時」とする）投与で同程度であったと考えられる。食後投与したとき、吸収は遅延し緩やかになった。

食事／PPI の影響試験（D3614C00005）では、健康被験者を対象にカピバセルチブの薬物動態に及ぼす食事と PPI の影響を検討した。カピバセルチブの第 III 相試験用／市販用製剤を高脂

肪・高カロリー食摂取後に投与したときの AUC 及び C_{max} は、空腹時に投与したときと比較して高かったが、投与 2 時間前から投与 1 時間後までの絶食時（以下、「短時間絶食時」とする）（詳細は 2.7.1.2.1.3 項参照）に投与したときと比較すると同程度であった。カピバセルチブの第 III 相試験用／市販用製剤を低脂肪・低カロリー食摂取後に投与したときの C_{max} は、空腹時及び短時間絶食時に投与したときと比較して同程度であり、AUC は生物学的同等性の基準をほぼ満たしていた。

上記の生物薬剤学試験でカピバセルチブの絶対バイオアベイラビリティは 29%であり、カピバセルチブ錠剤は経口用液を投与したときと同等の速やかな吸収を示した。また、カピバセルチブの薬物動態は食事及び胃酸分泌抑制薬とともに投与しても大きな影響を受けないことが示された。

上記の生物薬剤学試験に加えて、臨床概要 2.7.2 項では、更に用量比例性、乳癌及び進行固形悪性腫瘍患者での曝露量、並びに薬物相互作用及び薬物動態に及ぼすその他の外因性及び内因性要因の影響についての結果を記載した。臨床薬理試験の一覧は臨床概要 2.7.2 項 表 2 参照。臨床試験の一覧は第 5 部 5.2 項を参照。

2.7.1.1.4　分析法

2.7.1.1.4.1　カピバセルチブの分析法

製剤中のカピバセルチブの分析法は本承認申請の品質に関する文書に詳述した（第 3 部 3.2.P.5.2 項 製剤の試験方法参照）。カピバセルチブの分析法は医薬品規制調和国際会議（ICH）Q2（R1）に従いバリデートした。溶出試験については、開発中に追加の分析法を用い、使用目的に合致するよう適切にバリデートした。上記の分析法の詳細については、第 3 部製剤開発の経緯 3.2.P.2.2 項 製剤及び 3.2.P.2 項 添付 1 参照。

2.7.1.1.4.2　生体試料分析法

すべての生体試料分析法は適切にバリデートし、臨床試験に使用した。

2.7.1.1.4.2.1　カピバセルチブ及び AZ14102143 の生体試料分析法

ヒト血漿及び尿中のカピバセルチブ及び代謝物である AZ14102143 濃度測定法は、アストラゼネカ社からの委託により [redacted] 社（[redacted]、オランダ）で開発しバリデートした。その後、当該分析法を [redacted] 社（[redacted] 社）（[redacted]、中国及び[redacted]、[redacted]、英国）に技術移管した。

表 2 にカピバセルチブ及び AZ14102143 生体試料分析法の要約を示す。

表 2　　カピバセルチブ及び AZ14102143 生体試料分析法

Method	Analyte	Matrix	Report No. [a]	LLOQ ng/mL	Linear range ng/mL
AZE416EL-104163B	Capivasertib	Plasma	AZE416EL-104163B/ AZE416EL-104163B Amendment 1	1	1 to 1000
AZE418EL-104183A	Capivasertib	Urine	AZE418EL-104183A/ AZE418EL-104183A Amendment 1	500	500 to 500,000
HB-12-042	Capivasertib	Plasma (K_2-EDTA)	8263055	1	1 to 1000
AZ5HPP	Capivasertib	Plasma (K_2-EDTA)	8256397	1	1 to 1000
AZ63HPP	Capivasertib	Plasma, EDTA	8406064	1	1 to 1000
	AZ14102143	Plasma, EDTA		5	5 to 5000
HB-12-042/ASZ5HPP	Capivasertib	Plasma, EDTA	8422313 [b]/8421328 [c]	1	1 to 1000
AZ536HUP	Capivasertib	Urine	8493535	550	550 to 440,000

[a] Refers to Method Validation Report, located in Module 5.3.1.4.

[b] Reference laboratory report for the HB-12-042 method.

[c] Cross-validation of methods HB-12-042 ([redacted], [redacted], UK) and ASZ5HPP ([redacted], [redacted], China).

それぞれの臨床試験に使用した生体試料分析法の概要を付録の表 9 に示す。臨床試験に使用した分析法の測定時の性能は、測定バッチごとに臨床試験サンプルとともに測定した QC サンプルにより管理した。個別の QC サンプルの測定値は、それぞれの臨床試験の CSR の付録に記載し、QC サンプルの結果の要約は付録の表 10 に示す。また、ISR を評価している場合、CSR の付録に結果を記載し、付録の表 11 に結果の要約を示す。

すべての LC-MS/MS で、検量線サンプル、QC サンプル及び臨床試験サンプル（10～50 μL）に、IS として[$^{13}C_6$]-AZD5363（[$^{13}C_6$]-AZ12886380 とも称する）を添加した後、血漿の場合は固相抽出又は除タンパクにより、尿の場合は希釈により前処理を行った。サンプル中カピバセルチブ及び AZ14102143 を LC-MS/MS により測定した。検量線サンプルでの IS に対する測定対象のピーク面積比を $1/x^2$の重み付けで直線回帰（カピバセルチブ）又は二次回帰（AZ14102143）し、検量線を作成した。各測定対象の濃度は、臨床試験サンプルでの IS に対する測定対象のピーク面積比から該当する検量線により定量した。

すべての分析法のバリデーションで、各測定対象の保持時間に、分析に重大な影響を与えるマトリックス由来の内因性物質の妨害ピークは認められなかった。すべての分析法がマトリックス中での選択性及びマトリックス効果を含め、すべての許容基準を満たした。

マトリックスの凍結融解（設定温度：-10°C～-30°C 及び-60°C～-80°C）を 5 回繰り返しても、カピバセルチブ及び AZ14102143 ともに許容範囲の安定性を示した。バリデーションでの真度及び精度の要約、並びに安定性の結果を表 3、表 4 及び表 5 に示す。

表 3　　ヒト血漿中カピバセルチブ濃度測定法の真度及び精度の要約、並びに安定性の結果

	Plasma Method AZE416EL-104163-B	Plasma Method HB-12-042	Plasma Method ASZ5HPP	Plasma Method AZ5HPP
Between-run accuracy (%)	-4.2 to 5.1	-	2.6 to 7.5	-3.3 to 6.8
Between-run precision (%)	0.0 to 7.1	-	1.0 to 5.0	6.5 to 12.4
Within-run accuracy (%)	-6.2 to 14.3	-13.1 to 3.8	-5.4 to 7.7	-14.6 to 12.8
Within-run precision (%)	3.2 to 7.5	2.5 to 9.3	1.4 to 9.0	2.6 to 10.2
Short-term stability in matrix acceptable up to:	At least 95 hours at room temperature	-	24 hours at room temperature	At least 95 hours at room temperature
Stability of standard stock solution	At least 114 days at 4ºC	-	-	AZD5363: At least 40 days at room temperature and at least 63 days at 2 to 8°C. [$^{13}C_6$]-AZD5363: At least 22 hours at room temperature.
Freeze-thaw stability in matrix acceptable up to:	At least 4 times at -20ºC and -70°C	-	5 cycles at -10°C to -30°C 5 cycles at -60°C to -80°C	At least 5 times at -10°C to -30°C
Long-term stability in matrix acceptable up to:	At least 365 days at -20°C and -70°C	-	68 days at -10°C to -30°C 68 days at -60°C to -80°C	At least 365 days at -20°C and -70°C
Processed sample stability	At least 123 hours at 10°C	At least 97 hours stored at nominal 5°C	336 hours at 2°C to 8°C	At least 258 hours at 2°C to 8°C
Stability in whole blood	At least 4 hours at 0°C and at room temperature	-	2 hours at room temperature 2 hours on wet ice	At least 2 hours at room temperature and on wet ice

表 4　　ヒト尿中カピバセルチブ濃度測定法の真度及び精度の要約、並びに安定性の結果

	Urine Method AZE418EL-104183-A	Urine Method AZ536HUP
Between-run accuracy (%)	citric acid:urine, 1:10 v/v: 3.8 to 13.3	-2.4 to 1.8 (-2.9) [a]
Between-run precision (%)	citric acid:urine, 1:10 v/v: 0.0 to 11.3	4.0 to 22.7 (12.4) [a]
Within-run accuracy (%)	citric acid:urine, 1:10 v/v: -1.7 to 22.2 citric acid:urine, 1:1 v/v: -0.4 to 4.3	-4.5 to 10.5 (-3.6) [a]
Within-run precision (%)	citric acid:urine, 1:10 v/v: 1.1 to 7.6 citric acid:urine, 1:1 v/v: 2.1 to 7.2	1.7 to 32.2 (9.7) [a]
Short-term stability in matrix acceptable up to:	At least 24 hours at room temperature for urine diluted in citric acid in both 1:10 and 1:1 ratios	96 hours at room temperature 96 hours refrigerated (2°C to 8°C)
Stability of standard stock solution	At least 52 days at 4ºC	-
Freeze-thaw stability in matrix acceptable up to:	At least 4 times at -20ºC for urine diluted in citric acid in both 1:10 and 1:1 ratios	-
Long-term stability in matrix acceptable up to:	At least 397 days at -20°C for urine diluted in citric acid in both 1:10 and 1:1 ratios	-
Processed sample stability	At least 150 hours at 10ºC for urine diluted in citric acid in both 1:10 and 1:1 ratios	Not established
Stability in urine	At least 48 hours at 4ºC for urine diluted in citric acid in both 1:10 and 1:1 ratios	72 hours at room temperature and refrigerated (2°C to 8°C) in untreated urine

[a] Statistics presented in parentheses exclude a confirmed Grubbs' outlier.

表 5　　ヒト血漿中カピバセルチブ及び AZ14102143 濃度測定法の真度及び精度の要約、並びに安定性の結果

	Method AZ63HPP Capivasertib	Method AZ63HPP AZ14102143
Between-run accuracy (%)	2.9 to 16.0 (8.0) [a]	0.6 to 20.6 (4.8) [a]
Between-run precision (%)	3.7 to 37.3 (11.4) [a]	5.5 to 43.6 (10.3) [a]
Within-run accuracy (%)	-1.3 to 42.0 [a]	-4.6 to 68.2 [a]
Within-run precision (%)	1.8 to 59.2 [a]	2.4 to 55.4 [a]
Matrix bench-top stability	6 hours at room temperature 24 hours on wet ice	
Matrix freeze-thaw stability	4 cycles at nominal -20°C 4 cycles at nominal -80°C	
Processed sample stability	96 hours refrigerated	72 hours refrigerated
Stability in blood	2 hours at room temperature 2 hours on wet ice	
Long term stability acceptable up to:	364 days at -20°C and -80°C	364 days at -20°C and -80°C

[a] One run did not meet the acceptance criteria. A variable LC-MS/MS response was observed during Run 4 due to the instrument not being fully optimised. The LLOQ data were impacted during Run 4; however, all other QC levels met the acceptance criteria. Additional QC sample data met the acceptance criteria. Between-run statistics in parentheses exclude LLOQ in Run 4.

2.7.1.1.4.2.2　ミダゾラム濃度測定の生体試料分析法

ヒト血漿中ミダゾラムの濃度測定法（AZMMHPP、バリデーション報告書 8453622 及び 8453622, Addendum 1）は、アストラゼネカ社からの委託により [redacted] 社（[redacted] 社）（[redacted]、米国）で開発しバリデートした。

本 LC-MS/MS では、検量線サンプル、QC サンプル及び臨床試験サンプル（50 µL）に IS として midazolam-d4 を添加した後、液－液抽出法により前処理を行った。検量線サンプルでの IS に対する測定対象のピーク面積比を $1/x^2$の重み付けで直線回帰し、検量線（定量範囲：0.05～50 ng/mL、定量下限：0.05 ng/mL）を作成した。ミダゾラム濃度は、臨床試験サンプルでの IS に対する測定対象のピーク面積比から上記検量線により定量した。

測定対象の保持時間に、分析に重大な影響を与えるマトリックス由来の内因性物質の妨害ピークは認められなかった。分析法はマトリックス中での選択性、マトリックス効果、キャリーオーバー、抽出による回収率、並びに溶血及び高脂血症の影響を含め、すべての許容基準を満たした。

マトリックスの凍結融解（-10°C～-30°C 及び-60°C～-80°C）を 5 回繰り返しても、ミダゾラムは許容範囲の安定性を示した。バリデーションデータ（バリデーション時及び測定時）を付録の表 9～表 13 に示す。

2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

本項の要約では、生物薬剤学試験における重要なデザインの特徴及び主要な結果を記述する。全 CSR は第 5 部に示し、CSR の要約は臨床概要 2.7.6 項に含める。*In vitro* での溶出試験の要約は、第 3 部 3.2.P.2.2 項を参照。

2.7.1.2.1 生物薬剤学の要約で薬物動態を評価した個々の試験の記述

本項では、生物薬剤学に直接関連する患者及び健康被験者を対象とした試験（ADME 試験［D3614C00007］は 2.7.1.2.1.1 項、製剤／食事の影響試験［D3610C00007］は 2.7.1.2.1.2 項、食事／PPI の影響試験［D3614C00005］は 2.7.1.2.1.3 項参照）の薬物動態について記載する。その他の薬物動態、薬力学又は内因性要因の影響を検討する生物薬剤学評価を目的としない試験は、臨床概要 2.7.2 項で詳細に考察する。

本項で記載する臨床試験 3 試験の一覧を表 6 に示す。

表 6　　本概要で薬物動態を評価した臨床試験の要約と CTD での記載場所

Study CSR Location	Study Design	Treated Subjects Type, N	Treatments Dosage Form, Dose, Route, Duration
ADME study (D3614C00007) CSR Location: 5.3.3.1	Phase I, open-label study to investigate the absolute bioavailability, absorption, metabolism, distribution and excretion of [^{14}C]-capivasertib.	Healthy male volunteers, 6	Part 1: capivasertib Phase III/commercial tablets, dose of 400 mg, single, oral dose, with an IV microtracer containing 100 µg [^{14}C]-capivasertib and ≤ 37.0 kBq/5 mL. Part 2: single oral administration of a solution containing 400 mg [^{14}C]-capivasertib (≤ 4.8 MBq).
Formulation/food study (D3610C00007) CSR Location: 5.3.1.2	Phase I, open-label, multicentre study to compare Phase II tablet and Phase I capsule formulations of capivasertib and to explore the effect of food on PK exposure, safety and tolerability. Part A: comparability of Phase II tablet versus Phase I capsule formulation. Part B: effect of food on PK, safety and tolerability of the Phase II tablet formulation.	Patients with advanced solid malignancies, Part A: 18 Part B: 12	Part A: oral Phase I capsule, 480 mg BD and oral Phase II tablet BD (variable dosing to establish comparable PK to 480 mg Phase I capsule), intermittent dosing schedule of 4 days on, 3 days off, until confirmed disease progression or another criterion for discontinuation was met. Part B: oral Phase II tablet BD, intermittent dosing schedule (480 mg BD) for 4 days on, 3 days off, until confirmed disease progression or another criterion for discontinuation was met.
Food/PPI study (D3614C00005) CSR Location: 5.3.3.4	Phase I, open-label, randomised, crossover study in healthy subjects to evaluate the effect of food and acid reducing agent(s) on the PK of capivasertib. 2-part study (adaptive design), each part 3-way crossover.	Healthy volunteers, Part 1: 23 Part 2: 24	Capivasertib Phase III/commercial tablet, 3 single doses of 400 mg per part: Part 1: capivasertib overnight fasted; capivasertib with high-fat, high-calorie breakfast; capivasertib + rabeprazole. Part 2: capivasertib overnight fasted; capivasertib with low-fat, low-calorie breakfast; capivasertib partially fasted.

2.7.1.2.1.1 ADME 試験（D3614C00007）

臨床試験の記述については臨床概要 2.7.2.2.1.2.3 項参照。

2.7.1.2.1.2 製剤／食事の影響試験（D3610C00007）

本試験は、カピバセルチブの 2 種類の製剤を比較し、カピバセルチブの曝露量に及ぼす食事の影響を検討する進行固形悪性腫瘍患者を対象とした非盲検多施設共同第 I 相試験である。パート A では 18 例、パート B では 12 例にカピバセルチブを投与した。

パート A では、Cycle 1 Week 1 に第 II 相試験用錠剤（2.7.1.1.1.2 項参照）を投与し、Cycle 1 Week 2 及び 3 に第 I 相試験用カプセル剤を投与した。Cycle 2 以降は、引き続き第 I 相試験用カプセル剤を投与したが、第 II 相試験用錠剤の曝露量が第 I 相試験用カプセル剤と同程度であることを確認した時点で、第 I 相試験用カプセル剤ではなく第 II 相試験用錠剤を選択できることとした。下記の結果が示すように、第 II 相試験用錠剤と第 I 相試験用カプセル剤は同程度の曝露量を示した。カピバセルチブ 480 mg は、第 I 相試験用カプセル剤及び第 II 相試験用錠剤として間欠投与（BD 4 on/3 off）スケジュールで投与した。血漿中濃度測定用の血液サンプルは、Cycle 1 の Day 4 及び 11 に採取した。

パート B では、Cycle 1 Week 1（Day 4 を除く）に標準的な食事制限である短時間絶食（投与 2 時間前から投与 1 時間後までの絶食）を行い、第 II 相試験用錠剤を投与した。Day 4 では最低 8 時間の絶食後、その日 1 回目の投与を行い、その後 4 時間は食事を禁止した。Cycle 1 Week 2（Day 11［Week 2 の間欠投与 4 日目］を除く）では、Week 1 と同じスケジュールで同一の食事制限を行い、第 II 相試験用錠剤を投与した。Day 11 では最低 8 時間の絶食後、標準的な食事（605kcal、タンパク質 24%［36g］、脂肪 26%［18g］及び炭水化物 50%［76g］）開始後 30 分にその日 1 回目の投与を行った。その後 4 時間は食事を禁止した。Cycle 1 Week 3 以降は、標準的な食事制限である短時間絶食で第 II 相試験用錠剤を投与した。血漿中濃度測定用の血液サンプルは、Cycle 1 の Day 1、4、8 及び 11 に採取した。

試験デザインでは、BD 4 on/3 off スケジュールの代わりに探索用に 2 日間投与 5 日間休薬の代替投与スケジュールも可能としたが、その代替投与スケジュールで投与された患者はいなかった。

結果

パート A：カピバセルチブの曝露量は、第 II 相試験用錠剤と第 I 相試験用カプセル剤とで同程度であった。$t_{max,ss}$ の中央値は、第 II 相試験用錠剤と比較して第 I 相試験用カプセル剤でわずかに遅く（カプセル剤 2.00 時間、錠剤 1.03 時間）、錠剤の溶出が速やかであった結果と一致していた。第 I 相試験用カプセル剤に対する第 II 相試験用錠剤の AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の GMR（90% CI）は、それぞれ 0.90（0.77～1.06）及び 1.02（0.86～1.20）であり、90% CI は事前に設定した基準範囲（0.75～1.33）内であった。

パート B：第 II 相試験用錠剤を投与したときのカピバセルチブの曝露量は、食後投与と空腹時投与で同程度であり、空腹時投与に対する食後投与の AUC_{ss} の GMR（90% CI）は 0.89（0.76～1.05）であった。$t_{max,ss}$ の中央値は、空腹時投与と比較して食後投与で遅かった（食後投与 2.00 時間、空腹時投与 0.57 時間）。吸収は、血漿中濃度プロファイルから明らかなように、食後投与により遅延し、緩やかになり、C_{max} までの時間が延長し、空腹時投与に対する食後投与の $C_{max,ss}$ の GMR（90% CI）は低く、0.67（0.55～0.82）であった。

残差変動に基づく、患者における曝露量の個体内変動は、中程度で一貫していた。両パートでAUC_{ss}及び$C_{max,ss}$の変動係数（CV）は約 20%であった。

2.7.1.2.1.3　食事／PPI の影響試験（D3614C00005）

本試験は、健康被験者を対象とした第 I 相、2 期、アダプティブ、非盲検、ランダム化、クロスオーバー試験であり、カピバセルチブの薬物動態に及ぼす食事及び胃酸分泌抑制薬の影響を検討し、合計 24 例の健康被験者に投与を行った。

パート 1 では、被験者を ABC、ACB、BAC、BCA、CAB 又は CBA の 6 つの投与順のうちの 1 つにランダムに割り付けた。投与 A では空腹時にカピバセルチブ 400 mg を単独で単回経口投与、投与 B では食後（高脂肪・高カロリー食摂取後）にカピバセルチブ 400 mg を単独で単回経口投与、投与 C では PPI のラベプラゾール 20 mg を BD 3 日間（Day -3～Day -1）経口投与し、Day 1 は朝にラベプラゾール 20 mg（単回経口投与）を併用し、空腹時にカピバセルチブ 400 mg を単回経口投与した。血漿中濃度測定用の血液サンプルは投与後 48 時間まで採取した。

パート 2 では、被験者を DEF、DFE、EDF、EFD、FDE 又は FED の 6 つの投与順のうちの 1 つにランダムに割り付けた。投与 D では空腹時にカピバセルチブ 400 mg を単回経口投与、投与 E では食後（低脂肪・低カロリー食摂取後）にカピバセルチブ 400 mg を単回経口投与、投与 F では短時間絶食時（投与 2 時間前から投与 1 時間後までの絶食）にカピバセルチブ 400 mg を単回経口投与した。血漿中濃度測定用の血液サンプルは、投与後 48 時間まで採取した。

結果

<u>食事の影響</u>

高脂肪・高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増加し、C_{max}、AUC_{inf}及びAUC_{0-t}の GMR（90% CI）は、それぞれ 1.233（1.078～1.410）、1.323（1.223～1.431）及び 1.327（1.226～1.436）であった。

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、C_{max}は同程度であり、AUC は生物学的同等性の基準をほぼ満たしていた。C_{max}、AUC_{inf}及びAUC_{0-t}の GMR（90% CI）は、それぞれ 1.208（0.9864～1.479）、1.144（1.048～1.249）及び 1.150（1.050～1.260）であった。

高脂肪・高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、短時間絶食時と比較して同程度であった。C_{max}、AUC_{inf}及びAUC_{0-t}の GMR（90% CI）は、それぞれ 0.8536（0.6977～1.044）、1.132（0.9917～1.293）及び 1.134（0.9919～1.297）であった。

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、短時間絶食時と比較して、C_{max}は同程度であり、AUC_{inf}及びAUC_{0-t}は生物学的同等性の基準を満たしていた。C_{max}、AUC_{inf}及びAUC_{0-t}の GMR（90% CI）は、それぞれ 0.8647（0.7024～1.064）、0.9590（0.8760～1.050）及び 0.9578（0.8719～1.052）であった。

<u>胃酸分泌抑制薬の影響</u>

PPI のラベプラゾール投与下で空腹時投与したときのカピバセルチブの曝露量は、ラベプラゾールの投与なしで空腹時投与したときと比較して、C_{max}は低下し、AUC_{inf}及びAUC_{0-t}は生物学的同等性の基準を満たしていた。C_{max}、AUC_{inf}及びAUC_{0-t}の GMR（90% CI）は、それぞれ 0.7323（0.6393～0.8389）、0.9378（0.8658～1.016）及び 0.9316（0.8597～1.010）であった。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 カピバセルチブ製剤のバイオアベイラビリティ

2.7.1.3.1.1 カピバセルチブの生物薬剤学的特性

カピバセルチブの生物薬剤学的特性は、主にカピバセルチブの第 I 相試験用カプセル剤及び錠剤（市販用製剤を代表する製剤）の投与により評価した。

カピバセルチブの生物薬剤学的特性を以下で考察する（第 3 部 3.2.P.2.1 項も併せて参照のこと）。

2.7.1.3.1.1.1 カピバセルチブの溶解度

カピバセルチブは弱い塩基であり、生理的な pH 範囲内で pH 依存的な溶解度プロファイルを示し、中性の pH では低溶解性である。カピバセルチブの pH による溶解度データについては第 3 部 3.2.P.2.1 項 表 3 を参照。カピバセルチブの溶解度は、37°C の消化管内の生理的な pH 範囲（pH 1～6.8）の緩衝液 250 mL 中で推奨開始用量（400 mg）を溶解するには十分ではない。したがって、カピバセルチブは BCS で低溶解性に分類される。

2.7.1.3.1.1.2 カピバセルチブの膜透過性

カピバセルチブの *in vitro* での膜透過性は、ヒト結腸腺癌由来の細胞株（Caco-2）での双方向輸送を測定することにより評価した。見かけの膜透過性は 10.3×10^{-6} cm/s であり、中程度の膜透過性を示した。しかし、高膜透過性であるモデル薬物（メトプロロール：18×10^{-6} cm/s）より低かった。また、カピバセルチブ 400 mg の経口投与後の絶対バイオアベイラビリティは 29%であった（2.7.1.3.1.2 項参照）。したがって、カピバセルチブは BCS で低膜透過性に分類される。

2.7.1.3.1.2 臨床試験結果

FTIH 試験（D3610C00001）でカピバセルチブの曝露量（AUC 及び C_{max}）は、単独で単回及び反復投与したとき 80～800 mg の範囲でほぼ用量に比例し（臨床概要 2.7.2.3.1.4 項参照）、カピバセルチブの吸収は溶解律速ではないことが示された。

臨床試験ですべての臨床試験用及び市販用製剤は速やかな吸収を示し、t_{max} の中央値は概ね投与後 1 から 2 時間であったことから、*in vivo* での吸収は膜透過律速ではないと考えられた。

カピバセルチブ 400 mg の経口投与での絶対バイオアベイラビリティは 29%（90% CI：24%～34%）であった（ADME 試験［D3614C00007］CSR Table 12 参照）。

2.7.1.3.1.3 Biopharmaceutics Classification System

カピバセルチブは、BCS に従い現在得られている溶解度、*in vitro* 膜透過性及び絶対バイオアベイラビリティの結果から、BCS クラス IV（低溶解性、低膜透過性）に該当すると考えられる。しかし、*in vitro* 及び *in vivo* の結果から、製品性能が原薬及び製剤の品質特性に大きな影響を受けないことが示されている。したがって、カピバセルチブの錠剤は、高溶解性及び高膜透過性の薬剤と同様に生物薬剤学的なリスクは少ないと考えられる（第 3 部 3.2.P.2.1 項参照）。

2.7.1.3.1.4 第 I 相試験用カプセル剤、第 II 相試験用錠剤及び市販用製剤のブリッジング

カピバセルチブ [redacted]mg を含有する白色の[redacted]硬カプセル剤を初期第 I 相試験に使用した。第 I 相試験用カプセル剤は、開発中、第 II 相試験用に第 II 相試験用錠剤に置き換えた。

第 I 相試験用カプセル剤及び第 II 相試験用フィルムコーティング錠剤は、*in vitro* での溶出挙動がかなり異なっており、第 I 相試験用カプセル剤は第 II 相試験用錠剤と比較して複数の試験液（pH 1.2、pH 4.5 及び pH 6.8）で溶出速度が遅かった（第 3 部 3.2.P.2.2 項 図 5～図 8 参照）。第 I 相試験用カプセル剤及び第 II 相試験用フィルムコーティング錠剤のブリッジングを、*in vivo* での相対バイオアベイラビリティ試験（製剤／食事の影響試験［D3610C00007］）により確認した。その試験により第 I 相試験用カプセル剤と第 II 相試験用錠剤の薬物動態プロファイル及び曝露量が同程度であることが示された（2.7.1.3.1.5 項参照）。

第 II 相試験用錠剤は第 III 相試験用／市販用製剤に置き換えた。第 II 相試験用錠剤及び第 III 相試験用／市販用製剤のブリッジングは *in vitro* の溶出試験で行った。カピバセルチブの第 II 相試験用錠剤及び第 III 相試験用／市販用製剤の *in vitro* 溶出挙動を複数の試験液（pH 1.2、pH 4.5、pH 6.8 及び空腹時人工腸液［FaSSIF］）で比較した。同等の溶出挙動がすべての試験液で確認でき、15 分以内の溶出率が 85%超（pH 1.2 及び pH 4.5）又は f2 関数が 50 超（pH 6.8 及び FaSSIF）であった（第 3 部 3.2.P.2.2 項 図 9～図 12 参照）。

2.7.1.3.1.5 カピバセルチブの相対バイオアベイラビリティ

製剤／食事の影響試験（D3610C00007）では、第 II 相試験用錠剤及び第 I 相試験用カプセル剤を反復投与したとき、カピバセルチブは速やかな吸収を示し、$t_{max,ss}$ の中央値は 0.6～2.0 時間であった。

短時間絶食時にカピバセルチブ 480 mg BD を経口投与したとき、カピバセルチブの曝露量は、第 II 相試験用錠剤と第 I 相試験用カプセル剤で同程度であった（製剤／食事の影響試験［D3610C00007］、パート A、図 1）。t_{max} の中央値（範囲）は、第 II 相試験用錠剤及び第 I 相試験用カプセル剤で、それぞれ 1.0 時間（0.6～2.0 時間）及び 2.0 時間（1.0～4.0 時間）であった。

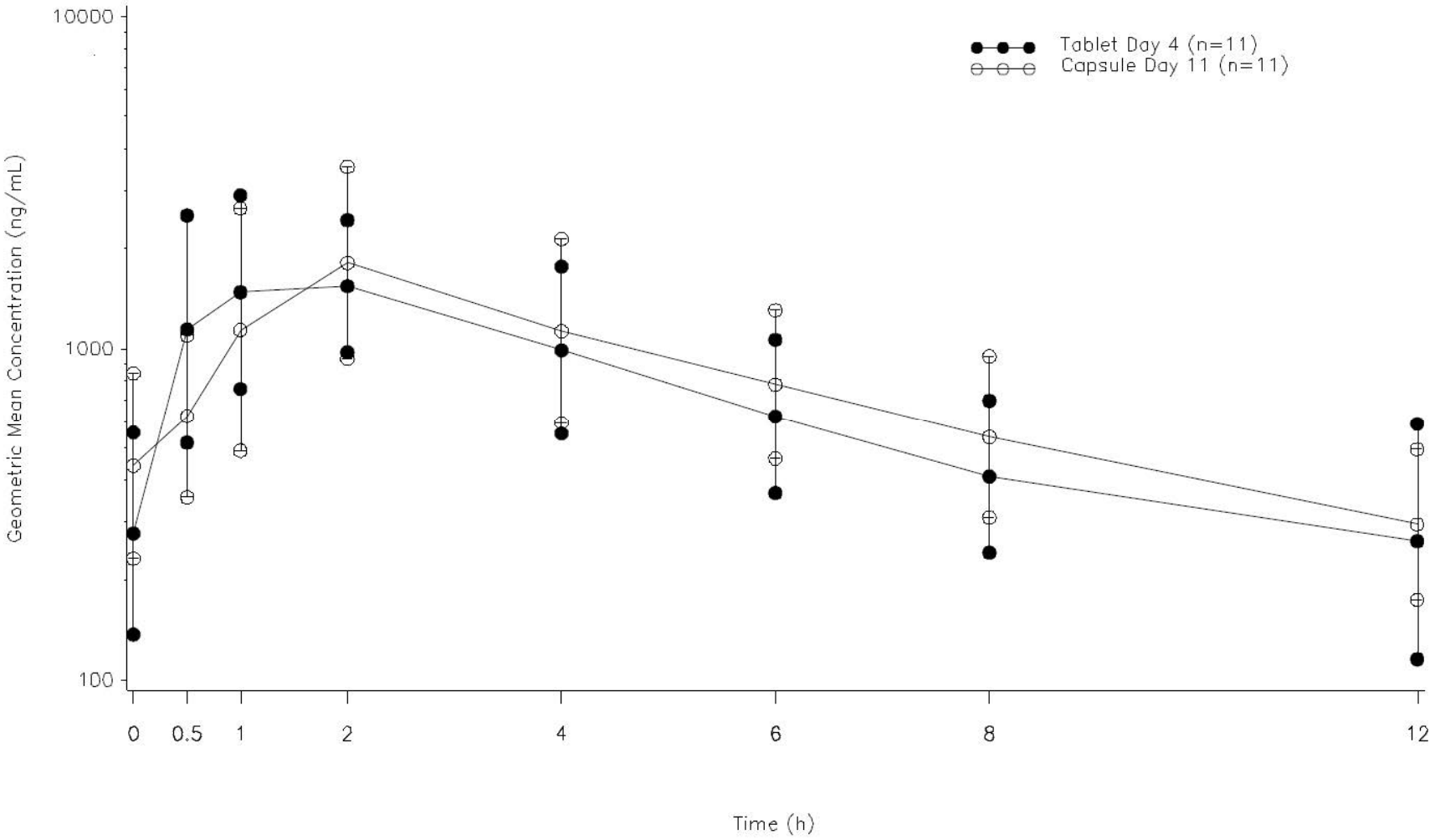
$C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} について、第 I 相試験用カプセル剤に対する第 II 相試験用錠剤の GMR の点推定値は、1 に近く（それぞれ 1.02 及び 0.90）、90% CI が 1 を含み、事前に設定した範囲（0.75～1.33）内であった（表 7）。したがって、本解析により第 II 相試験用錠剤と第 I 相試験用カプセル剤の曝露量が同等であるとの結論が裏付けられた。

表 7 製剤／食事の影響試験：第 I 相試験用カプセル剤に対する第 II 相試験用錠剤の幾何平均比及びその 90% CI－製剤間の比較（D3610C00007、パート A、薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic parameter	LS mean		Point estimate of geometric mean ratio Phase II tablet to Phase I capsule	90% CI of geometric mean ratio of Phase II tablet to Phase I capsule	Intra-patient variability (%)
	Tablet N=11	Capsule N=11			
AUC_{ss} (h•ng/mL)	8536	9445	0.90	0.77, 1.06	20.29
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	1779	1745	1.02	0.86, 1.20	21.75

Source: Table 11.2.2.6a, formulation/food Study CSR, Module 5.3.1.2.

図 1　　製剤／食事の影響試験：製剤ごとの血漿中カピバセルチブ濃度の経時的推移－対数表示（幾何平均値 ± 標準偏差、D3610C00007、パート A、薬物動態解析対象集団）



Source: Figure 9, formulation/food study CSR, Module 5.3.1.2.

2.7.1.3.2　バイオアベイラビリティに対する食事の影響

開発初期に実施した進行固形悪性腫瘍患者 9 例を対象とした探索的な食事の影響試験（製剤／食事の影響試験［D3610C00007］）の結果から、食事の影響の可能性を排除することができなかった。この試験では、食後投与のカピバセルチブの曝露量を空腹時投与と比較した。錠剤を標準食後に投与したとき、空腹時投与と比較してカピバセルチブの吸収にラグが生じ、吸収速度が低下した。その結果、C_{max} は低くなり、t_{max} は遅延した。空腹時投与に対する食後投与の AUC_{τ} 及び C_{max} の GMR は、それぞれ 0.89（90% CI：0.76～1.05）及び 0.67（90% CI：0.55～0.82）であった。これは、カピバセルチブの空腹時投与と比較して食後投与では、C_{max} は低くなるものの、AUC_{τ} は同程度であることを示している。しかしながら、ノンコンパートメント解析による薬物動態パラメータの算出の正確性にいくつかの限界がある可能性も認められた。食後投与で $t_{max,ss}$ が遅延し、$t_{max,ss}$ 付近での採血間隔が広いために $C_{max,ss}$ を適切に評価できていない可能性があり、結果的に $C_{max,ss}$、AUC_{ss} ともに過小評価され、かつ $C_{max,ss}$ に比べ AUC_{ss} の方が過小評価の程度が小さい可能性が考えられた。また、$C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} は、カピバセルチブが BD 4 on/3 off スケジュールの Day 1～3 に短時間絶食時に投与され、Day 4 のみ空腹時又は食後に投与されるため、わずかにバイアスがかかっていた可能性がある。短時間絶食時に投与したときと比較して、薬物動態に対して空腹時又は食後投与の影響がある場合は、薬物動態評価を行った Day 4 での定常状態に影響があった可能性がある。以上を踏まえ、臨床試験においては、患者は可能な限り短時間絶食時にカピバセルチブを服用することが推奨された。

健康被験者 48 例を対象に、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］）。C_{max}、AUC_{inf} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の GMR を表 8 に示す。高脂肪・高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（一晩絶食後）と比較してわずかに増加したが、短時間絶食（投与 2 時間前から投与 1 時間後までの絶食）時投与と比較して同程度であった。短時間絶食の状態が、ほとんどの臨床試験（第 III 相試験である CAPItello-291 試験［D3615C00001］など）で用いられている条件であることを考慮すると、この結果がもっとも臨床的に意義あるものと考えられる。低脂肪・低カロリー食摂取後に投与したとき、その曝露量は空腹時及び短時間絶食時に投与したときと比較して、AUC_{inf} は生物学的同等性の基準を満たし、C_{max} は同程度であった。概して、カピバセルチブの薬物動態の変動は食後投与で増加しなかった。もっともよく見られた有害事象は下痢であり、その頻度は、被験者が食後又は短時間絶食時に投与されたときと比較して、空腹時に投与されたとき高くなると考えられた。しかしながら、有害事象の件数が少ないことを考慮すると、その差について結論付けることはできなかった。

表 8 食事／PPI の影響試験：主要な薬物動態パラメータの統計学的比較
（D3614C00005、薬物動態解析対象集団）

Treatment comparison	GMR (90% CI)		
	AUC_{inf}	AUC_{0-t}	C_{max}
Part 1: High-fat, high-calorie meal versus overnight fast	1.323 (1.223, 1.431)	1.327 (1.226, 1.436)	1.233 (1.078, 1.410)
Part 1 and Part 2: High-fat, high-calorie meal versus partially fasted	1.132 (0.9917, 1.293)	1.134 (0.9919, 1.297)	0.8536 (0.6977, 1.044)
Part 2: Low-fat, low-calorie meal versus overnight fast	1.144 (1.048, 1.249)	1.150 (1.050, 1.260)	1.208 (0.9864, 1.479)
Part 2: Low-fat, low-calorie meal versus partially fasted	0.9590 (0.8760, 1.050)	0.9578 (0.8719, 1.052)	0.8647 (0.7024, 1.064)

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

食事の影響を検討した 2 試験の結果から、食事はカピバセルチブの薬物動態に臨床的に重要な影響を与えないことが示され、カピバセルチブの錠剤は食事の有無を問わず投与できることが示唆された。

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 すべての第 I 相生物薬剤学的試験の表による要約

すべての臨床試験から得られた薬物動態パラメータの一覧を臨床概要 2.7.2.6 項に示す。

In vitro 溶出試験及び関連する結果の要約は品質に関する文書（第 3 部製剤開発の経緯 3.2.P.2.2 項 製剤参照）に示す。

2.7.1.4.2　　生体試料分析法の要約

表 9　　治験実施計画書ごとに使用した生体試料分析法とバリデーション報告書の概要

Study number	Analyte	Matrix	Method	Method validation report [a]
D3615C00001	Capivasertib	EDTA plasma	LC-MS/MS	[redacted] Study No. 8263055, [redacted] Study No. 8421328, and [redacted] Study No. 8422313
D3610C00001	Capivasertib	Plasma (K_2-EDTA)	LC-MS/MS	PBRL-RD-1237/AZE416EL-104163-B and its Amendment 01
	Capivasertib	Urine diluted in 0.250 M Citric Acid, Monohydrate (10 : 1 v/v)	LC-MS/MS	PBRL-RD-1238/AZE418EL-104183-A
D3610C00002	Capivasertib	Plasma (K_2-EDTA)	LC-MS/MS	[redacted] Study No. 8263055
D3610C00004	Capivasertib	Plasma (K_2-EDTA)	LC-MS/MS	PBRL-RD-1237/AZE416EL-104163-B and its Amendment 01
		Urine diluted in 0.250 M Citric Acid, Monohydrate (10 : 1 v/v)		PBRL-RD-1238/AZE418EL-104183-A and its Amendment 01
D3610C00007	Capivasertib	Plasma (K_2-EDTA)	LC-MS/MS	[redacted] Study No. 8263055
D3614C00003	Capivasertib	EDTA plasma	LC-MS/MS	[redacted] Study No. 8406064
	AZ14102143			
	Midazolam			[redacted] Study No. 8453622
D3614C00004	Capivasertib	EDTA plasma	LC-MS/MS	[redacted] Study No. 8263055 and [redacted] Studies AZE416EL-104163-B and AZE560EL-105603-A
	AZ14102143			[redacted] Study No. 8406064
D3614C00005	Capivasertib	EDTA plasma	LC-MS/MS	[redacted] Study No. 8263055 and [redacted] Studies AZE416EL-104163-B and AZE560EL-105603-A
D3614C00007	Capivasertib	EDTA plasma	LC-MS/MS	[redacted] Study No. 8263055 and [redacted] Studies AZE416EL-104163-B and AZE560EL-105603-A
		Urine treated with 0.250 M Citric Acid, Monohydrate (10 : 1 v/v)	LC-MS/MS	[redacted] Study No. 8493535

[a] Refer to Method Validation Reports, located in Module 5.3.1.4.

表 10　　臨床試験ごとの QC サンプルの結果の要約

Study number	Analyte	Matrix	Nominal QC concentration Plasma: ng/mL Urine: µg/mL	Accuracy (%)	Precision (%)
D3615C00001	Capivasertib	EDTA plasma	Samples from RoW: 3.00, 50.0, 800 Samples from China: 3.00, 40.0, 400, 800 and 8000	Samples from RoW: -0.3 to 5.6 Samples from China: -3.0 to 2.0	Samples from RoW: 6.4 to 6.9 Samples from China: 3.3 to 5.7
D3610C00001	Capivasertib	Plasma (K_2-EDTA)	3.00, 30.0, 800	-1.0 to 1.7	3.7 to 6.8
	Capivasertib	Urine diluted in 0.250 M Citric Acid, Monohydrate (10 : 1 v/v)	1.50, 15.0, 400	-1.3 to 2.0	3.6 to 4.9
D3610C00002	Capivasertib	Plasma (K_2-EDTA)	3.00, 50.0, 800, 80000	-1.9 to 3.0	3.8 to 6.8
D3610C00004	Capivasertib	Plasma (K_2-EDTA)	3.00, 30.0, 800	-1.6 to 54.0 [a]	7.0 to 242.4 [a]
	Capivasertib	Urine diluted in 0.250 M Citric Acid, Monohydrate (10 : 1 v/v)	1.50, 15.0, 400	-3.3 to 3.8	0.0 to 4.2
D3610C00007	Capivasertib	Plasma (K_2-EDTA)	3.00, 50.0, 800, 80000	-2.4 to 2.3	2.9 to 4.9
D3614C00003	Capivasertib	EDTA plasma	3.00, 35.0, 400, 800	-7.0 to -2.9	4.3 to 10.3
	AZ14102143	EDTA plasma	15.0, 175, 2000, 4000	-5.5 to -0.5	4.6 to 8.6
	Midazolam	Plasma (K_2-EDTA)	0.1500, 2.0000, 25.0000, 40.0000	-4.9 to 4.8	3.9 to 4.6
D3614C00004	Capivasertib	EDTA plasma	3.00, 50.0, 800	-2.0 to 0.5	2.5 to 7.4
	AZ14102143	EDTA plasma	15.0, 175, 2000, 4000	0.5 to 5.7	5.4 to 7.5
D3614C00005	Capivasertib	EDTA plasma	3.00, 50.0, 800	-2.0 to 1.0	6.9 to 8.8
D3614C00007	Capivasertib	EDTA plasma	3.00, 50.0, 800	-3.1 to 61.7 (-0.7) [b]	1.9 to 94.4 (2.9) [b]
		Urine treated with 0.250 M Citric Acid, Monohydrate (10 : 1 v/v)	1.65, 22.0, 220, 440	-4.1 to 2.7	2.1 to 6.4

[a] The overall bias and/or CV was >15.0%. This was caused by the last QC sample in batch ID 3.

[b] The statistical calculations in parentheses exclude an outlier value.

表 11　　ISR 結果の要約

Study number	Analyte	Matrix	Number of ISR Samples	Results within Acceptable Limits # Passing/Total #; %
D3615C00001	Capivasertib	EDTA plasma	Not required [a]	Not required [a]
D3610C00001	Capivasertib	Plasma (K_2-EDTA)	189	Yes (187/189; 98.9)
	Capivasertib	Urine diluted in 0.250 M Citric Acid, Monohydrate (10 : 1 v/v)	53	Yes (50/53; 94.3)
D3610C00002	Capivasertib	Plasma (K_2-EDTA)	58	Yes (54/58; 93.1)
D3610C00004	Capivasertib	Plasma (K_2-EDTA)	78	Yes (76/78; 97.4)
	Capivasertib	Urine diluted in 0.250 M Citric Acid, Monohydrate (10 : 1 v/v)	24	Yes (24/24; 100)
D3610C00007	Capivasertib	Plasma (K_2-EDTA)	48	Yes (47/48; 97.9)
D3614C00003	Capivasertib	EDTA plasma	Not required	Not required
	AZ14102143		Not required	Not required
	Midazolam		81	Yes (80/81; 98.8)
D3614C00004	Capivasertib	EDTA plasma	38	Yes (36/38; 94.7)
	AZ14102143		38	Yes (38/38; 100)
D3614C00005	Capivasertib	EDTA plasma	168	Yes (158/168; 94.0)
D3614C00007	Capivasertib	EDTA plasma	24	Yes (23/24; 95.8)
		Urine treated with 0.250 M Citric Acid, Monohydrate (10 : 1 v/v)	16	Yes (16/16; 100)

[a] Not required as ISR was performed for the RoW assay in other studies. For samples from China, ISR was performed in Study D3614C00002.

表 12 ミダゾラム生体試料分析法

Method	Analyte	Matrix	Report No. [a]	LLOQ ng/mL	Linear range ng/mL
AZMMHPP	Midazolam	Plasma (K_2-EDTA)	8453622/ 8453622 Addendum 1	0.0500	0.0500 to 50.0

[a] Refers to Method Validation Report, located in Module 5.3.1.4.

表 13 ヒト血漿中ミダゾラム濃度測定法の真度及び精度の概要、並びに安定性の結果

	Method AZMMHPP Midazolam
Between-run accuracy (%)	-3.0 to 0.3
Between-run precision (%)	2.3 to 5.2
Within-run accuracy (%)	-4.5 to 4.0
Within-run precision (%)	1.0 to 6.3
Solution stability - stored	Intermediate solutions Midazolam at 4000 ng/mL prepared in methanol: 28 days at 2°C to 8°C
Solution stability – bench-top	Intermediate solutions Midazolam at 4000 ng/mL prepared in methanol: 20 hours at room temperature Internal standard working solution Midazolam-d4 at 5.00 ng/mL prepared in methanol:water (50:50) 20 hours at room temperature
Matrix bench-top stability	24 hours at room temperature
Matrix frozen stability	27 days at -10°C to -30°C and -60°C to -80°C
Processed sample stability	262 hours at 2°C to 8°C
Stability in blood	2 hours at room temperature 2 hours on wet ice
Long-term stability acceptable up to:	500 days at -10°C to -30°C 500 days at -60°C to -80°C

第 2 部　CTD の概要

一般名：カピバセルチブ

版番号：[redacted]

2.7.2　臨床薬理試験
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
本概要で参照している試験 8
本概要で参照している解析 11
2.7.2.1 背景及び概観 12
2.7.2.1.1 臨床薬理試験及び非臨床試験の概要 12
2.7.2.1.1.1 ヒトの生体試料を用いた非臨床試験の概要 12
2.7.2.1.1.2 臨床薬理試験の概要 12
2.7.2.1.1.2.1 健康被験者及び進行悪性腫瘍患者又は乳癌患者を対象とした臨床薬理試験の概要 12
2.7.2.1.1.2.2 PBPK モデル解析の概要 19
2.7.2.1.1.2.3 母集団薬物動態解析の概要 19
2.7.2.1.1.2.4 曝露－反応解析の概要 19
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 20
2.7.2.2.1 個々の試験の説明 20
2.7.2.2.1.1 検証試験 21
2.7.2.2.1.1.1 CAPItello-291 試験 21
2.7.2.2.1.2 その他の試験 22
2.7.2.2.1.2.1 FTIH 試験（D3610C00001）（パート A～F） 22
2.7.2.2.1.2.2 日本人の安全性／薬物動態試験（D3610C00004） 25
2.7.2.2.1.2.3 ADME 試験（D3614C00007） 26
2.7.2.2.1.2.4 製剤／食事の影響試験（D3610C00007） 27
2.7.2.2.1.2.5 食事／PPI の影響試験（D3614C00005） 27
2.7.2.2.1.2.6 イトラコナゾールとの DDI 試験（D3614C00004） 27
2.7.2.2.1.2.7 ミダゾラムとの DDI 試験（D3614C00003） 27
2.7.2.2.1.2.8 STAKT 試験 28
2.7.2.2.1.2.9 BEECH 試験（D3610C00002） 28
2.7.2.2.1.2.10 RE-AKT 試験 29
2.7.2.2.1.2.11 FAKTION 試験 29
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 29
2.7.2.3.1 カピバセルチブの薬物動態 29
2.7.2.3.1.1 吸収 33
2.7.2.3.1.2 分布 34
2.7.2.3.1.3 消失 34
2.7.2.3.1.3.1 代謝 34
2.7.2.3.1.3.2 排泄 36
2.7.2.3.1.4 用量比例性 36
2.7.2.3.1.5 反復投与 39
2.7.2.3.2 カピバセルチブの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 39

2.7.2.3.2.1 人種 39
2.7.2.3.2.2 年齢 40
2.7.2.3.2.3 腎機能障害 40
2.7.2.3.2.4 肝機能障害 40
2.7.2.3.2.5 性別 41
2.7.2.3.2.6 体重 41
2.7.2.3.3 カピバセルチブの薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 41
2.7.2.3.3.1 食事 41
2.7.2.3.3.2 喫煙又は他のニコチン製品の使用 41
2.7.2.3.3.3 薬物相互作用 42
2.7.2.3.3.3.1 カピバセルチブに及ぼす他の医薬品の影響 43
2.7.2.3.3.3.2 他の医薬品に及ぼすカピバセルチブの影響 46
2.7.2.3.3.3.3 カピバセルチブ＋フルベストラントの相互作用 47
2.7.2.3.4 カピバセルチブの薬力学、薬物動態－薬力学関係及び曝露－反応関係 48
2.7.2.3.4.1 薬力学及び薬物動態－薬力学関係 48
2.7.2.3.4.2 患者を対象とした試験における曝露－反応関係 50
2.7.2.3.4.2.1 有効性の結果に及ぼす曝露の影響 50
2.7.2.3.4.2.2 安全性の結果に及ぼす用量及び曝露の影響 51
2.7.2.3.4.2.3 QT に及ぼす曝露の影響 52
2.7.2.4 カピバセルチブの投与根拠 52
2.7.2.4.1 カピバセルチブの単独投与 53
2.7.2.4.2 カピバセルチブ＋フルベストラントの併用投与 53
2.7.2.5 特別な試験 54
2.7.2.6 付録 54

表目次

表 1 薬物動態及び薬力学データに関連する試験 14
表 2 2.7.2.2.1.1 項及び 2.7.2.2.1.2 項に示した臨床薬理試験の記載箇所 21
表 3 FTIH 試験（D3610C00001）：検討した投与スケジュール及び結果の要約 24
表 4 *In vitro* 試験成績及び静的薬物速度論モデルに基づくカピバセルチブの臨床薬物相互作用の評価 42
表 5 FAKTION 試験：フルベストラントの平均最低濃度（C_{min}）の薬物動態解析 47
表 6 FTIH 試験（D3610C00001）：フルベストラント併用投与患者（パート E 及び F）及びフルベストラント非併用投与患者（パート C 及び D）における用量（400 mg まで）で補正した血漿中カピバセルチブ濃度 48
表 7 CAPItello-291 試験：薬物動態パラメータ 55
表 8 進行固形悪性腫瘍患者にカピバセルチブを単回投与したときの薬物動態パラメータ 56

表 9 進行固形悪性腫瘍患者にカピバセルチブを反復投与したときの薬物動態パラメータ 58
表 10 内因性要因：日本人進行固形悪性腫瘍患者にカピバセルチブを単回投与したときの薬物動態パラメータ 60
表 11 内因性要因：日本人進行固形悪性腫瘍患者にカピバセルチブを反復投与したときの薬物動態パラメータ 62
表 12 健康被験者：カピバセルチブの薬物動態パラメータ 64
表 13 外因性要因：進行固形悪性腫瘍患者にカピバセルチブの異なる製剤並びに非絶食及び空腹時に反復投与したときの薬物動態パラメータ（製剤及び食事の影響試験） 66
表 14 外因性要因：食事及び胃内 pH（薬物相互作用試験） 67
表 15 外因性要因：健康被験者にカピバセルチブを単回で単独投与及びイトラコナゾールと併用投与したときの薬物動態パラメータ（薬物相互作用試験） 69
表 16 外因性要因：進行固形腫瘍患者にミダゾラムを単回で単独投与及びカピバセルチブと併用投与したときの薬物動態パラメータ（薬物相互作用試験） 71

図目次

図 1 健康被験者及び進行固形悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相試験におけるカピバセルチブの曝露量 30
図 2 FTIH 試験（D3610C00001）パート A：単回経口投与後の血漿中カピバセルチブ濃度（幾何平均値 ± SD） 33
図 3 カピバセルチブ（反復投与、400 mg BD）経口投与後の $AUC_{(0\text{-}10h)}$ ヒト血漿プール抽出物及び尿（0～24 時間）の UHPLC-MS 分析による代謝物の一覧 35
図 4 単回投与後のカピバセルチブの曝露量と用量との関係 37
図 5 反復投与後のカピバセルチブの曝露量と用量との関係 38
図 6 400 mg BD（4 日間投与 3 日間休薬）投与時の確率論的シミュレーションによるカピバセルチブ濃度－時間推移 39
図 7 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 44
図 8 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 46
図 9 FTIH 試験（D3610C00001）パート A 及び日本人の安全性／薬物動態試験（D3610C00004）：腫瘍のペア生検における pGSK3β 及び pPRAS40 の H スコアに対する影響 49
図 10 STAKT 試験：（A）pGSK3β、（B）pPRAS40 及び（C）Ki67 の実測値とモデルによる予測の用量－反応及び濃度－反応関係（ベースラインからの変化量［%］） 50
図 11 用量と AEDD、AEDM、Grade 3 以上の有害事象、下痢、発疹、重篤な有害事象、高血糖及び血糖値の増加との関係 51

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
4EBP1	eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1
ABCB1	ATP-binding cassette transporter B1：ATP 結合カセット輸送体 B1
ABCG2	ATP-binding cassette transporter G2：ATP 結合カセット輸送体 G2
ADME	absorption, distribution, metabolism and elimination：吸収、分布、代謝及び排泄
AEDD	adverse event leading to dose discontinuation：投与中止に至った有害事象
AEDM	adverse event leading to dose modification：用量変更に至った有害事象
AEGE3	adverse event Grade ≥ 3：Grade 3 以上の有害事象
AI	aromatase inhibitor：アロマターゼ阻害薬
AKT	serine/threonine specific protein kinase：セリン／スレオニンプロテインキナーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}10h)}$	area under the plasma concentration-time curve from zero to 10 hours：投与後 0 時間から 10 時間までの血漿中濃度－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 plasma concentration-time 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
CDK	cyclin-dependent kinase：サイクリン依存性キナーゼ
CI	confidence interval：信頼区間
CL	clearance：クリアランス
CL_{ss}/F	apparent oral clearance at steady state：定常状態における経口クリアランス
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
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
C_{trough}	trough plasma concentration：血漿中トラフ濃度
CV	coefficient of variation：変動係数
CxDx	Cycle x Day x
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
DLT	dose limiting toxicity：用量制限毒性
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁

略語及び専門用語	用語の説明
ER	estrogen receptor：エストロゲン受容体
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FOXO	forkhead box
FTIH	first time in human：ヒトへの最初の投与
$f_{u,p}$	fraction unbound in human plasma
GMR	geometric mean ratio：幾何平均比
HER2	human epidermal growth factor receptor 2：ヒト上皮細胞成長因子受容体 2
HR	hormone receptor：ホルモン受容体
HRQoL	health related quality of life：健康関連の Quality of Life
IC_{50}	concentration giving 50% of the drug-induced inhibitory effect：50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
IHC	immunohistochemistry：免疫組織化学
$I_{in,max}$	maximal total liver inlet concentration
IM	intramuscular administration：筋肉内投与、筋注
$I_{max,u\ ss}$	unbound steady-state maximum plasma concentration
ISH	*in situ* hybridization
IV	intravenous administration：静脈内投与、静注
Ki	inactivator concentration that results in half the maximal rate of inactivation：阻害定数
LC-MS/MS	liquid chromatography with mass spectrometric detection：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
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
MDCKII-MDR1	Madin-Darby canine kidney type 2 cell-multidrug resistance 1
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare：厚生労働省
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
MWTD	maximum well tolerated dose
NTD	non-tolerated dose：不耐用量
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT2	organic cation transporter2：有機カチオントランスポーター2
OD	once daily：1 日 1 回
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
pAKT	phosphorylated serine/threonine specific protein kinase：リン酸化 AKT
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
P-gp	P-glycoprotein：P-糖タンパク質
pGSK3β	phospho-glycogen synthase kinase-3-beta
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase (gene)

略語及び専門用語	用語の説明
PIK3CA	phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, α polypeptide (gene)
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PoM	Proof of mechanism
PPI	proton pump inhibitor：プロトンポンプ阻害薬
pPRAS40	phospho-proline-rich AKT substrate of 40 kilo Daltons
PRAS40	proline-rich AKT substrate of 40 kilo Daltons
PRP	platelet-rich plasma：多血小板血漿
pS6	phosphorylated S6 (biomarker)
PTEN	phosphatase and tensin homolog (gene)
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
RD	recommended dose：推奨用量
RP2D	recommended Phase II dose：第 II 相試験での推奨用量
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SD	standard deviation：標準偏差
tAKT	total serine/threonine specific protein kinase：全 ATK
TCP	temporal change parameter
t_{max}	time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
TR	total radioactivity：総放射能
total 4EBP1	total eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1
tS6	total S6
UGT	uridine di-phospho-glucuronosyl transferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of the normal range：基準値上限
V_{ss}	volume of distribution at steady state：定常状態における分布容積
一晩絶食	投与 8 時間前から投与 4 時間後までの絶食
短時間絶食	投与 2 時間前から投与 1 時間後までの絶食
変異ありの集団	解析対象集団のうち *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異がある部分集団

本概要で参照している試験

本概要で参照している試験及び第 5 部の記載箇所一覧

Study	Title	Location in Module 5
Pivotal study		
CAPItello-291 (D3615C00001)	A Phase III, Double-blind, Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following Recurrence or Progression On or After Treatment with an Aromatase Inhibitor (CAPItello-291)	5.3.5.1
Supportive studies		
FTIH study (D3610C00001)	A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Anti-Tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 under Adaptable Dosing Schedules in Patients with Advanced Solid Malignancies	5.3.3.2
Japanese safety/PK study (D3610C00004)	A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 under Adaptable Dosing Schedules in Japanese Patients with Advanced Solid Malignancies	5.3.3.2
ADME study (D3614C00007)	A Phase I Study to Investigate the Absolute Bioavailability, Absorption, Metabolism, Distribution and Excretion of [^{14}C]AZD5363 (Capivasertib) in Healthy Male Subjects	5.3.3.1
Formulation/food study (OAK, D3610C00007)	A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Compare Two Dosage Formulations of AZD5363 and to Establish the Effect of Food on the Pharmacokinetic Exposure, Safety and Tolerability of AZD5363 in Patients with Advanced Solid Malignancies (OAK)	5.3.1.2
Food/PPI study (D3614C00005)	An Open-label, Randomized, Crossover Study in Healthy Subjects to Evaluate the Effect of Food and Acid Reducing Agent(s) on the Pharmacokinetics of Capivasertib	5.3.3.4
Itraconazole DDI study (D3614C00004)	An Open-label, Fixed Sequence Study in Healthy Subjects to Assess the Pharmacokinetics of Capivasertib When Administered Alone and In Combination with Itraconazole	5.3.3.4
Midazolam DDI study (D3614C00003)	An Open-label, Fixed-sequence Study to Assess the Effect of Repeated Doses of Capivasertib on the Pharmacokinetics of Oral Midazolam (a CYP450 3A Probe) in Patients with Advanced Solid Tumours	5.3.3.4
STAKT NCT02077569 (ESR)	The Short Term Effects of an AKT Inhibitor (AZD5363) on Biomarkers of the AKT Pathway and Anti-tumour Activity in a Breast Cancer Paired Biopsy Study	5.4
BEECH (D3610C00002)	A Phase I/II, Multicentre Study Comprising a Safety Run-In of AZD5363 when Combined with Paclitaxel in Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer; Followed by a Randomised Expansion of AZD5363 when Combined with Paclitaxel vs. Paclitaxel plus Placebo in Patients with ER-Positive Advanced or Metastatic Breast Cancer, Stratified by *PIK3CA* Mutation Status (BEECH)	5.3.3.2
RE-AKT NCT02525068 (ESR)	A Randomised Phase II Study of Enzalutamide (MDV3100) in Combination with AZD5363 in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (RE-AKT)	5.4

Study	Title	Location in Module 5
FAKTION NCT01992952 (ESR)	A Phase Ib/II Randomised Placebo-controlled Trial of Fulvestrant +/- Capivasertib in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Previously Treated With a Third Generation Aromatase Inhibitor	5.4
Non-clinical studies utilising human biomaterials		
BE000747-32	AZD5363: Summary permeability assessment across human jejunum using the Ussing chamber technique	5.3.2.3
KPJ011	AZD5363: The in vitro binding of [^{14}C]-AZD5363 to the plasma proteins from mouse, rat, dog and human and determination of binding in human albumin and alpha 1-acid glycoprotein and plasma/blood cell partitioning in human	5.3.2.1
BS003919-61	The determination of the in vitro protein binding of AZ14102143 to human plasma	5.3.2.1
BS002913-71	The determination of the in vitro protein binding of AZD5363 (AZ12952302) to human liver microsomes	5.3.2.2
BS003400-59	The determination of the in vitro protein binding of AZD5363 (AZ12952302) to human hepatocytes	5.3.2.2
KMN010	Metabolism of [^{14}C]-AZD5363 in rat, dog and human hepatocytes	5.3.2.2
KMX013	Determination of the human enzymes involved in the In Vitro metabolism of [^{14}C]-AZD5363	5.3.2.2
DMPKTrax_079	AZD5363: The Preliminary Investigation of Metabolites in Plasma and Urine after Oral Dosing to Man in Clinical Study D3610C00001	5.3.2.3
BS000901-99	Identification of human UDP-glucuronosyl-transferases (UGTs) involved in the metabolism of AZD5363 (AZ12952302)	5.3.2.2
BS002337-75	AZD5363: Determination of the relative contribution of human cytochrome P450 isoforms to the metabolism of AZD5363	5.3.2.2
BS002337-76	AZD5363: Assessing the Phase 1 and 2 enzyme contribution to the in vitro metabolism of AZD5363 in human hepatocytes	5.3.2.2
BE002560-11	AZD5363: Semi-quantification of AZD5363 ether glucuronide metabolite (M2) in human urine from clinical study D3610C00001	5.3.2.2
KMX009	Assessment of the Cytochrome P450 inhibition potential of AZD5363 in human liver microsomes	5.3.2.2
KMX004	Assessment of the CYP3A4/5 time dependent inhibition potential of AZD5363 in human liver microsomes	5.3.2.2
AZM100108-02	Evaluation of the potential of AZD5363 to activate human PXR in a reporter gene assay	5.3.2.2
KMX014	In vitro assessment of human CYP3A4/5 time-dependent inhibition potential of AZD5363 in human hepatocytes	5.3.2.2
KMX018	Evaluation of the potential induction of cytochrome P450 isoforms by AZD5363 in cultured human hepatocytes	5.3.2.2
ONC5363-0001 PK CYP	AZD5363: Evaluation of the induction potential of AZD5363 on CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 in qualified human cryopreserved hepatocytes	5.3.2.2
KMN025	Assessment whether AZD5363 is a substrate and/or inhibitor of the human transporter protein OCT2	5.3.2.2
Pgp inhib_28Jun12_ AZ12952302	Assessment of the Human P-gp (P-glycoprotein, ABCB1) Inhibition Potential of AZ12952302 (AZD5363) in MDCKII-MDR1 Cells	5.3.2.2

Study	Title	Location in Module 5
05102012_OATP1B1_inhib_AZ12952302	Assessment of the OATP1B1 (SLC01B1) Inhibition Potential of AZ12952302 (AZD5363) in HEK293-OATP1B1 Cells	5.3.2.2
BE000458-19_AZ12952302	Assessment of the Human BCRP (Breast cancer resistance protein, ABCG2) Inhibition Potential of AZ12952302 (AZD5363) in Caco-2 Cells	5.3.2.2
BS001265-62	Assessment of UGT1A1 and UGT2B7 inhibition potential of AZD5363 in human liver microsomes	5.3.2.2
16AZTrP3	Assessment of AZD5363 as a Substrate of Human Transporters P-gp and BCRP, and as an Inhibitor of Human Transporters OAT1, OAT3, OATP1B3, MATE1, and MATE2K	5.3.2.2
BS001265-84	Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZD5363 (AZ12952302) in Human Liver Microsomes for CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5	5.3.2.2
BS001265-85	Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZD5363 (AZ12952302) in Human Liver Microsomes for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5	5.3.2.2
BS001705-69	AZD5363: Assessing the potential of AZD5363 to inhibit UGT1A9	5.3.2.2
BS003400-56	Assessment of UGT1A4 inhibition potential of AZD5363 (AZ12952302) in human liver microsomes	5.3.2.2
BE000901-57	Interplay of Transport and Metabolism of AZD5363 in Human Hepatocytes in Presence and Absence of Rifamycin SV and 1-Aminobenztriazole	5.3.2.2
BS001884-52	Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ14102143 (Metabolite of AZD5363) in Human Liver Microsomes for CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5	5.3.2.2
BS001884-58	Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ14102143 (Metabolite of AZD5363) in Human Liver Microsomes for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5	5.3.2.2
BS001884-49	Assessment of the Human P-gp (P-glycoprotein, ABCB1) Inhibition Potential of AZ14102143 (Metabolite of AZD5363) in MDCKII-MDR1 Cells	5.3.2.2
BS001884-50	Assessment of the Human BCRP (Breast Cancer Resistance Protein, ABCG2) Inhibition Potential of AZ14102143 (Metabolite of AZD5363) in Caco-2 Cells	5.3.2.2
BS001884-51	Assessment of the OATP1B1 (SLCO1B1) Inhibition Potential of AZ14102143 (Metabolite of AZD5363) in HEK293-OATP1B1 Cells	5.3.2.2
19AZTrP7	In Vitro Substrate Identification Studies of AZD5363 with Human OATP1B1 and OATP1B3 Transporters	5.3.2.2

本概要で参照している解析

本概要で参照している解析及び第 5 部の記載箇所一覧

Study	Title	Location in Module 5
PBPK report	Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling using Simcyp (version 21) for Predicting Drug-Drug Interactions of Capivasertib	5.3.3.4
Population PK reports	CAPI-MS-2022-002: Population Pharmacokinetics of Capivasertib from Pooled Phase 1 and Phase 2 Trials in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumours Treated with Capivasertib	5.3.3.5
	CAPI-MS-2022-005: Population Pharmacokinetics of Capivasertib from Pooled Phase 1, Phase 2 and Phase 3 (CAPItello-291) Trials in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumours Treated with Capivasertib	5.3.3.5
Exposure-response reports	CAPI-MS-2022-004: Exposure-Response Analysis of Safety from Pooled Phase 1 Trials in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumours Treated with Capivasertib as Monotherapy	5.3.4.2
	CAPI-MS-2022-006: Exposure-Response Analysis of Efficacy and Safety from Pooled Phase 1 and Phase 3 (CAPItello-291) trials in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumours treated with Capivasertib and Fulvestrant	5.3.4.2
	Exposure-Response Analysis Report to Evaluate QT/QTc Interval Prolongation for Capivasertib (AZD5363) based on digital ECG Data Collected from Phase I Study	5.3.4.2

2.7.2.1 背景及び概観

本概要では、内分泌療法による治療中／治療後に再発又は病勢進行が認められた局所進行又は転移性 HR 陽性、HER2 陰性（IHC 0 又は 1+、若しくは IHC2+/ISH-）乳癌の成人患者を対象として、カピバセルチブ（AZD5363）とフルベストラントの併用投与における申請効能又は効果を裏付ける臨床薬理データを要約する。フルベストラントとの併用投与におけるカピバセルチブの推奨投与スケジュールは、400 mg（200 mg 錠×2 錠）を食事の有無を問わず、1 日 2 回（BD、約 12 時間間隔）、4 日間経口投与 3 日間休薬である。フルベストラントの RD は 500 mg を Day 1、15 及び 29 に投与し、その後は月 1 回投与としている。病勢進行又は許容できない毒性が発現するまでカピバセルチブの投与を継続する。

カピバセルチブの臨床薬理は、*in vitro* 試験、患者及び健康被験者を対象とした臨床薬理試験、主にカピバセルチブの有効性及び安全性／忍容性の評価を目的とした臨床試験から収集したデータの PBPK モデル解析、母集団薬物動態解析、曝露－反応解析の結果を組み合わせて検討した。

2.7.2.1.1 臨床薬理試験及び非臨床試験の概要

2.7.2.1.1.1 ヒトの生体試料を用いた非臨床試験の概要

カピバセルチブの血漿タンパク結合、動物種間の代謝、CYP 及び UGT との相互作用、並びにトランスポーターとの相互作用を検討するため、複数の *in vitro* 試験を実施した。

ヒト生体試料を用いて実施した非臨床試験の一覧は、「本概要で参照している試験及び第 5 部の記載箇所一覧」に示す。

主要な結果は 2.7.2.3 項に示す。ヒト生体試料を用いて実施した非臨床試験の詳細は、薬物動態試験の概要文 2.6.4 を参照のこと。

2.7.2.1.1.2 臨床薬理試験の概要

2.7.2.1.1.2.1 健康被験者及び進行悪性腫瘍患者又は乳癌患者を対象とした臨床薬理試験の概要

関連する薬物動態及び薬力学データを取得した試験の概要を表 1 に示す。

本承認申請の検証試験は CAPItello-291 試験（D3615C00001）である。

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単回及び反復投与の第 I 相 FTIH 試験（D3610C00001）のパート A 及びパート B について、ノンコンパートメント解析を行いて評価した。ADME 試験（D3614C00007）の代謝物同定パートについては現在進行中である。カピバセルチブの母集団薬物動態パラメータは、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/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。母集団薬物動態モデルは CAPItello-291 試験のデータを用いて更新した。

カピバセルチブの薬物動態に及ぼす内因性要因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）、カピバセルチブ+エンザルタミドを併用投与した RE-AKT 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、カピバセルチブの *in vitro* データ及び第 I 相試験の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 試験で検討した。

カピバセルチブの QT/QTc 延長は、FTIH 試験（D3610C00001）から得た心電図データの曝露－反応解析により評価した。進行固形悪性腫瘍患者を対象としてカピバセルチブを単独投与した第 I 相試験の併合データを用いた曝露－反応解析により、カピバセルチブ曝露と安全性の結果との関係を評価した。CAPItello-291 試験のデータを組み込んだ曝露－反応解析により、カピバセルチブ＋フルベストラント併用投与の患者の部分集団におけるカピバセルチブの曝露と有効性及び安全性の結果との関係を検討した。

臨床試験では、カピバセルチブ及びその主代謝物 AZ14102143 の血漿中及び尿中濃度を、バリデーションされた LC-MS/MS を用いた生体試料分析法により測定した（血漿：AZE416EL-104163B、HB-12-042、AZ5HPP、AZ63HPP 及び ASZ5HPP の方法、尿：AZE418EL-104183A 及び AZ536HUP の方法）。生体試料分析法に関する詳細については、臨床概要 2.7.1.1.4 項を参照のこと。

表 1　　薬物動態及び薬力学データに関連する試験

Study number (name) Study title	DCO date	Objectives of the study	Study design and type of control	Route of administration and dosing regimen	Location in Module 5
D3615C00001 (CAPItello-291) A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following Recurrence or Progression On or After Treatment with an Aromatase Inhibitor (CAPItello-291)	Ongoing DCO1: 15 August 2022	Efficacy, safety, PK, HRQoL	Double-blind, randomised, placebo-controlled	Capivasertib/placebo 400 mg oral BD Days 1 to 4 in each week of a 28-day treatment cycle. Fulvestrant 500 mg on Day 1 of Weeks 1 and 3 of Cycle 1, and then on Day 1, Week 1 of each cycle.	5.3.5.1
FTIH Study (D3610C00001) A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Anti-Tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 under Adaptable Dosing Schedules in Patients with Advanced Solid Malignancies	Part A and Part B: [redacted] 20[redacted] Part C: [redacted] 20[redacted] Part D: [redacted] 20[redacted] Part E: [redacted] 20[redacted] Part F: 26 April 2019	Safety, tolerability, efficacy, PK	Open-label	Parts A and B: Schedule 1: continuous dosing, starting dose 80 mg BD. Dose range: 80 mg to 600 mg BD. Schedule 2: intermittent dosing, 4 days on, 3 days off (480 and 640 mg BD) OR 2 days on, 5 days off (640 and 800 mg BD) Schedule 3 (optional; not conducted): alternative intermittent schedule. Parts C and D: Intermittent dosing 480 mg BD 4 days on, 3 days off. Parts E and F: Intermittent dosing 400 mg BD 4 days on, 3 days off in combination with fulvestrant at 500 mg IM on Days 1, 15, 29, and once monthly thereafter.	5.3.3.2

表 1　　薬物動態及び薬力学データに関連する試験

Study number (name) Study title	DCO date	Objectives of the study	Study design and type of control	Route of administration and dosing regimen	Location in Module 5
Japanese safety/PK study (D3610C00004) A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Anti-Tumour Activity of Ascending Doses of AZD5363 under Adaptable Dosing Schedules in Japanese Patients with Advanced Solid Malignancies	[redacted] July 2014	Safety, tolerability, efficacy, PK	Open-label	Part A Schedule 1: continuous dosing, starting dose 80 mg BD. Part A Schedule 2: intermittent dosing, starting dose 480 mg BD 4 days on, 3 days off and with starting dose 640 mg BD 2 days on, 5 days off.	5.3.3.2
ADME study (D3614C00007) A Phase I Study to Investigate the Absolute Bioavailability, Absorption, Metabolism, Distribution and Excretion of [^{14}C]AZD5363 (Capivasertib) in Healthy Male Subjects	12 July 2022	Absolute bioavailability, ADME, PK, TR, mass balance, safety, tolerability	Non-randomised, 2-part, sequential dose, open-label	Part 1: capivasertib single dose of 400 mg as two 200 mg tablets with an IV microtracer containing 100 µg [^{14}C] capivasertib and ≤ 37.0 kBq/5 mL. Part 2: single oral administration of a solution containing 400 mg [^{14}C] capivasertib (≤ 4.8 MBq).	5.3.3.1
Formulation/food study (D3610C00007) A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Compare Two Dosage Formulations of AZD5363 and to Establish the Effect of Food on the Pharmacokinetic Exposure, Safety and Tolerability of AZD5363 in Patients with Advanced Solid Malignancies (OAK)	22 July 2015	Effect of formulation and food on capivasertib PK, safety, tolerability	Open-label	Part A: oral capsule 480 mg BD and oral tablet BD, intermittent dosing schedule of 4 days on, 3 days off. Part B: oral tablet BD, intermittent dosing schedule (480 mg BD) for 4 days on, 3 days off.	5.3.1.2
Food/PPI study (D3614C00005) An Open-label, Randomized, Crossover Study in Healthy Subjects to Evaluate the Effect of Food and Acid Reducing Agent(s) on the Pharmacokinetics of Capivasertib	04 May 2022	Effect of food and PPI on capivasertib PK, safety, tolerability	Open-label, randomised, crossover	Capivasertib tablet, 3 single doses of 400 mg per part: Part 1: capivasertib overnight fasted; capivasertib after high-fat, high-calorie breakfast;	5.3.3.4

表 1　　薬物動態及び薬力学データに関連する試験

Study number (name) Study title	DCO date	Objectives of the study	Study design and type of control	Route of administration and dosing regimen	Location in Module 5
				capivasertib fasted + rabeprazole. Part 2: capivasertib overnight fasted; capivasertib after low-fat, low-calorie breakfast; capivasertib partially fasted.	
Itraconazole DDI study (D3614C00004) An Open-label, Fixed Sequence Study in Healthy Subjects to Assess the Pharmacokinetics of Capivasertib When Administered Alone and In Combination with Itraconazole	25 March 2021	Effect of itraconazole on capivasertib PK	Open-label, fixed sequence	Capivasertib 80 mg single dose on Day 1 and Day 6. Itraconazole 200 mg BD on Day 3, followed by OD doses in morning for 4 days.	5.3.3.4
Midazolam DDI study (D3614C00003) An Open-label, Fixed-sequence Study to Assess the Effect of Repeated Doses of Capivasertib on the Pharmacokinetics of Oral Midazolam (a CYP450 3A Probe) in Patients with Advanced Solid Tumours	[redacted] 20[redacted]	Effect of capivasertib on midazolam PK	Open-label, fixed sequence	Part A: C1D1: single oral dose of midazolam (1 mg); C1D2 to C1D7: capivasertib 400 mg BD, 4 days on, 3 days off; C1D8 to C1D15: single oral doses of midazolam (1 mg, C1D8 and C1D12) during intermittent capivasertib treatment (400 mg BD, C1D9 to C1D12 on, C1D13 to C1D15 off). Part B: capivasertib 400 mg BD, 4 days on, 3 days off with or without standard of care treatment.	5.3.3.4
STAKT NCT02077569 (ESR) The Short Term Effects of an AKT Inhibitor (AZD5363) on Biomarkers of the AKT	Not available	PD, tolerability	Two-stage, double-blind,	Stage 1: patients randomised 1:1, capivasertib (480 mg BD) versus placebo.	5.4

表 1　　薬物動態及び薬力学データに関連する試験

Study number (name) Study title	DCO date	Objectives of the study	Study design and type of control	Route of administration and dosing regimen	Location in Module 5
Pathway and Anti-tumour Activity in a Breast Cancer Paired Biopsy Study (STAKT Trial)			randomised, placebo-controlled	Stage 2: patients randomised 1:1 to 2 dose levels of capivasertib (360 mg BD and 240 mg BD).	
BEECH (D3610C00002) A Phase I/II, Multicentre Study Comprising a Safety Run-In of AZD5363 when Combined with Paclitaxel in Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer; Followed by a Randomised Expansion of AZD5363 when Combined with Paclitaxel vs. Paclitaxel plus Placebo in Patients with ER-Positive Advanced or Metastatic Breast Cancer, Stratified by *PIK3CA* Mutation Status (BEECH)	Part A: [redacted] 20[redacted] Part B: 28 January 2017	Safety, tolerability, PK, PD, efficacy	Part A: safety run-in with capivasertib + paclitaxel Followed by Part B: randomised expansion component, capivasertib + paclitaxel or placebo + paclitaxel for multiple cycles.	Part A: capivasertib oral capsule BD either 560 mg or 640 mg 2 days on, 5 days off (Schedule 1) or 360 mg, 400 mg, or 480 mg 4 days on, 3 days off (Schedule 2), plus weekly single IV infusion of paclitaxel 90 mg/m^2 for 3 consecutive weeks followed by 1 week off treatment. Part B: capivasertib or placebo oral capsule or tablet BD (at RD/schedule from Part A, ie, 400 mg BD 4 days on, 3 days off), plus weekly single IV infusion paclitaxel 90 mg/m^2 for 3 consecutive weeks followed by 1 week off treatment.	5.3.3.2
RE-AKT NCT02525068 (ESR) A Randomised Phase II Study of Enzalutamide (MDV3100) in Combination With AZD5363 in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (RE-AKT)	[redacted] 20[redacted]	Safety/ tolerability, PK, efficacy	Phase I safety run-in, followed by randomised Phase II study	Capivasertib 320, 400 and 480 mg given BD on a 4 days on, 3 days off schedule in combination with enzalutamide 160 mg daily.	5.4
FAKTION NCT01992952 (ESR) A Phase Ib/II Randomised Placebo-controlled Trial of Fulvestrant +/-	Phase Ib: not available	Safety, efficacy, PK	Randomised, placebo-controlled.	Capivasertib/placebo 400 mg oral BD 4 days on, 3 days off, starting on C1D15. In Phase Ib,	5.4

表 1　　薬物動態及び薬力学データに関連する試験

Study number (name) Study title	DCO date	Objectives of the study	Study design and type of control	Route of administration and dosing regimen	Location in Module 5
Capivasertib in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Previously Treated With a Third Generation Aromatase Inhibitor (FAKTION)	Phase II: [redacted] 2019		Safety run-in followed by randomised Phase II study of capivasertib + fulvestrant versus placebo + fulvestrant.	dose could have been escalated to 480 mg BD if 400 mg was tolerated by first cohort, but the 480 mg dose was not administered. Fulvestrant 500 mg IM on Days 1, 15, and 29, and once monthly thereafter.	

個々の試験で得られた薬物動態、薬力学及び安全性データは 2.7.2.2 項に要約する。

2.7.2.1.1.2.2 PBPK モデル解析の概要

カピバセルチブの PBPK モデル解析は、[redacted]（[redacted]）を用いて、カピバセルチブの物理化学的特性、吸収、分布、代謝及び排泄の特性を組み込んで行った。PBPK モデルの構築には、*in vitro* データ並びに FTIH 試験（D3610C00001）の患者、ADME 試験（D3614C00007）及び食事／PPI の影響試験（D3614C00005）の健康被験者のカピバセルチブ単回投与後の臨床薬物動態データを使用した。ミダゾラムとの DDI 試験（D3614C00003）の臨床データを用いて、PBPK モデルにおける CYP3A4 阻害に関わるパラメータを最適化した。イトラコナゾールとの DDI 試験（D3614C00004）で健康被験者にイトラコナゾールの非存在下及び存在下でカピバセルチブ 80 mg を単回経口投与したときの臨床データ並びにエンザルタミドとの併用投与による臨床データ（RE-AKT 試験）を用いて、PBPK モデルのバリデーションを実施した。結果は 2.7.2.3.3.3 項に示す。

2.7.2.1.1.2.3 母集団薬物動態解析の概要

2 つの母集団薬物動態解析を行い、カピバセルチブの薬物動態特性を評価した。

最初の母集団薬物動態解析（CAPI-MS-2022-002）では、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（FTIH 試験［D3610C00001］、日本人の安全性／薬物動態試験［D3610C00004］、製剤／食事の影響試験［D3610C00007］及び BEECH 試験［D3610C00002］）の第 I/II 相試験の併合データ（441 例）を用いた。本モデルを参照モデルとした。

第 2 の母集団薬物動態解析（CAPI-MS-2022-005）では、第 III 相 CAPItello-291 試験のデータ（340 例）を追加し、計 781 例の患者のデータを用いて上記の参照モデル（CAPI-MS-2022-002）を更新した。結果は 2.7.2.3 項に示す。

2.7.2.1.1.2.4 曝露－反応解析の概要

以下の 4 つの曝露－反応解析を実施して、カピバセルチブの用量又は曝露量と有効性又は安全性の評価項目との関連性を評価した：

1 カピバセルチブ単独投与時（CAPI-MS-2022-004）の安全性の曝露－反応解析

2 カピバセルチブ＋フルベストラント併用投与時（CAPI-MS-2022-006）の安全性の曝露－反応解析

3 カピバセルチブ＋フルベストラント併用投与時（CAPI-MS-2022-006）の有効性の曝露－反応解析

4 カピバセルチブ単独投与時の QT/QTc 延長を評価する曝露－反応解析

カピバセルチブ単独投与時（CAPI-MS-2022-004）の安全性の曝露－反応解析

安全性の曝露－反応解析は、3 つの第 I 相試験（FTIH 試験［D3610C00001］、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］）の薬物動態及び安全性の併合データを用いて行った。データセットは、80～800 mg BD でカピバセルチブを単独投与された 277 例を対象とした。解析には、用量、投与スケジュールとカピバセルチブの曝露量、並びに用量変更（休薬及び／又は減量）に至った有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、Grade 1 以上の有害事象、Grade 2 以上の下痢、Grade 2 以上の発疹、Grade 3 以上の

高血糖及び 13.9 mmol/L 超の血中グルコース（血糖値）増加の発現との関係を検討した。結果は 2.7.2.3.4.2.2 項に示す。

カピバセルチブ＋フルベストラント併用投与時（CAPI-MS-2022-006）の安全性の曝露－反応解析

安全性の曝露－反応解析は、FTIH 試験（D3610C00001：74 例）及び CAPItello-291 試験（340 例）のカピバセルチブ（400 mg BD、4 日間投与 3 日間休薬）とフルベストラント（Day 1、15 及び 29、その後月 1 回 500 mg 筋肉内投与）を併用投与した 414 例のデータを用いて行った。曝露－安全性解析では、選択された有害事象（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、Grade 3 以上の有害事象、Grade 1 以上の有害事象、Grade 2 以上の下痢、Grade 2 以上の発疹、Grade 3 以上の高血糖）及び 13.9 mmol/L 超の血糖値増加の発現が承認申請用量（400 mg BD、4 日間投与 3 日間休薬）でのカピバセルチブの曝露量範囲内で相関するかを評価した。結果は 2.7.2.3.4.2.2 項に示す。

カピバセルチブ＋フルベストラント併用投与時（CAPI-MS-2022-006）の有効性の曝露－反応解析

有効性の曝露－反応解析は、CAPItello-291 試験でカピバセルチブ＋フルベストラント併用投与時の患者のデータを用いて行った。薬物動態データを有する患者を対象として有効性とカピバセルチブの曝露量との関係を、PFS に対して Kaplan-Meier 曲線及び Cox 比例ハザードモデルを用いて、ORR に対してロジスティック回帰を用いて、全体集団（340 例）及び *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN* 遺伝子変異ありの集団（151 例）について検討した。OS データは解析時点でイベント数が不十分であったため、解析は行わなかった。結果は 2.7.2.3.4.2.1 項に示す。

カピバセルチブの QT/QTc 延長を評価する曝露－反応解析

QTc のベースラインからの変化量を用いた曝露－反応解析は、FTIH 試験（D3610C00001）（パート A、B、C 及び D）に組み入れられた進行又は転移性固形悪性腫瘍患者を対象に行った。解析には、カピバセルチブ 80～800 mg を単回投与した患者 180 例から得た合計 503 点の測定値を使用した。（1）心拍数に及ぼすカピバセルチブの影響、（2）Fridericia 法を用いる妥当性、（3）ヒステリシスの存在及び（4）濃度-QTc 関係の線形性を評価するために探索的にデータ解析を行った。解析は ICH E14 ガイダンス（ICH E14 2005, ICH E14 Q&A）及び C-QT White Paper（Garnett et al 2018）に準拠して行った。結果は 2.7.2.3.4.2.3 項に示す。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

臨床試験の一覧表は第 5 部 2 項及び以下の表 2 に示す。薬物動態及び薬力学データに関連した試験の概要（治験デザイン、投与スケジュール及び検討した対象集団等）は表 1 に示す。

本項の要約では、臨床薬理試験における重要なデザインの特徴及び主要な結果を記述する。全 CSR は第 5 部、CSR の要約は臨床概要 2.7.6 を参照のこと。

2.7.2.2.1 個々の試験の説明

本項で要約した試験を表 2 に示す。これらの試験の詳細は表 1 に示す。

表 2　　2.7.2.2.1.1 項及び 2.7.2.2.1.2 項に示した臨床薬理試験の記載箇所

Study	Study narrative location
CAPItello-291 study	Section 2.7.2.2.1.1.1
FTIH study (D3610C00001), Parts A to F	Section 2.7.2.2.1.2.1
Japanese safety/PK study (D3610C00004)	Section 2.7.2.2.1.2.2
ADME study (D3614C00007)	Section 2.7.2.2.1.2.3
Formulation/food study (D3610C00007)	See Section 2.7.1.2.1.2, Module 2.7.1
Food/PPI study (D3614C00005)	See Section 2.7.1.2.1.3, Module 2.7.1
Itraconazole DDI study (D3614C00004)	Section 2.7.2.2.1.2.6
Midazolam DDI study (D3614C00003)	Section 2.7.2.2.1.2.7
STAKT (Robertson et al 2020)	Section 2.7.2.2.1.2.8
BEECH (D3610C00002)	Section 2.7.2.2.1.2.9
RE-AKT (Kolinsky et al 2020)	Section 2.7.2.2.1.2.10
FAKTION (Jones et al 2016, Jones et al 2020)	Section 2.7.2.2.1.2.11

2.7.2.2.1.1　検証試験

2.7.2.2.1.1.1　CAPItello-291 試験

本試験は、CDK4/6 阻害薬の有無を問わず AI による治療中又は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 HR 陽性／HER2 陰性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時の有効性及び安全性について、プラセボ＋フルベストラント併用投与との比較により評価する第 III 相、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、ランダム化、多施設共同試験である。本試験の有効性及び安全性については、臨床概要 2.7.3.2.1 項を参照のこと。

臨床薬理の目的：フルベストラント併用時のカピバセルチブの薬物動態を評価する。

薬物濃度測定用の採血：Cycle 1 Week 1 Day 1 の投与 1 時間後及び 4 時間後、Cycle 1 Week 3 Day 1、Cycle 2 Week 1 Day 1 及び Cycle 2 Week 3 Day 1 の投与前に採血した。また、日本人患者の部分集団における頻回の薬物濃度測定用採血は、Cycle 1 Week 1 Day 1 の投与前及び投与 12 時間後まで、並びに Cycle 1 Week 3 Day 1、Cycle 2 Week 1 Day 1 及び Cycle 2 Week 3 Day 1 の投与前に行った。

血漿中カピバセルチブ濃度は、C_{trough}（投与前）、C_{1h}（投与 1 時間後の血漿中濃度）及び C_{4h}（投与 4 時間後の血漿中濃度）を、全体集団で測定した。$AUC_{(0\text{-}12h)}$、C_{max} 及び t_{max} は、頻回の薬物濃度測定用採血を行った日本人患者 6 例の部分集団でノンコンパートメント解析により算出した。

薬物動態の結果

薬物動態解析集団における血漿中濃度の幾何平均値は、Cycle 1 Week 1 Day 1 の投与 1 時間後で 681 ng/mL 及び投与 4 時間後では 564 ng/mL であった。Cycle 1 Week 3 Day 1、Cycle 2 Week 1 Day 1 及び Cycle 2 Week 3 Day 1 の投与前の幾何平均値は、それぞれ 12.1、10.2 及び 14.2 ng/mL であった。

日本人患者の部分集団における薬物動態解析結果を要約すると、単回経口投与後、カピバセルチブは速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 1.49 時間であった。C_{max} の幾何平均値は 1697 ng/mL で

あり、$AUC_{(0\text{-}12h)}$の幾何平均値は 6050 ng·h/mL であった。C_{max}及び$AUC_{(0\text{-}12h)}$の CV%は中程度であった（それぞれ 55.1%及び 44.6%）（6 例）（表 7）。

2.7.2.2.1.2 その他の試験

2.7.2.2.1.2.1 FTIH 試験（D3610C00001）（パート A～F）

本試験は、進行固形悪性腫瘍患者を対象として、カピバセルチブ経口投与時の安全性、忍容性、予備的な抗腫瘍活性及び薬物動態特性を評価する、6 つのパート（パート A、B、C、D、E 及び F）で構成される非盲検多施設共同第 I 相試験である。パート A～D ではカピバセルチブの単独投与、パート E 及び F ではカピバセルチブ＋フルベストラントの併用投与について検討した。

パート A 及び B の試験デザインでは、患者の安全性を確保するために集中的な安全性モニタリングを行いながら、連日投与及び間欠投与のスケジュールで別々に用量漸増を行うことが可能であった。新たな安全性、薬物動態及び薬力学の知見が得られた場合には、間欠投与スケジュールの開始、又はその後の患者コホート間でのスケジュールの変更が可能であった。可能であれば、母集団解析及びシミュレーションを評価の一部として使用し、新たな安全性、薬物動態及び薬力学の関連性を評価した。

薬物濃度測定用の採血：パート A 及び B では、投与前及び投与 12 時間後まで血漿サンプルを採取し、カピバセルチブの単回及び反復投与後の薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析により求めた。パート C～F では、Day 1 及び Day 11 の投与前、投与 2 時間後及び 4 時間後に血漿サンプルを採取した。この少数時点の採血のため、パート C～F のデータは、パート A 及び B 並びに他試験のデータと併合し、母集団薬物動態解析により評価した。

カピバセルチブの薬力学解析用に、腫瘍のペア生検を実施し、PRP を採取した。腫瘍生検で測定した探索的バイオマーカーは、pGSK3β、FOXO3a、pAKT 及び tAKT、pS6 及び tS6、並びに p4EBP1 及び total 4EBP1 であった。PRP で測定したバイオマーカーは、pGSK3β、pPRAS40 及び pAKT であった。

結果：

<u>安全性及び忍容性</u>（パート A［用量漸増］）

各用量で評価された DLT の件数及び忍容性を表 3 に要約する。

- 連日投与スケジュールの場合：
  - DLT は、80 mg BD、160 mg BD 及び 240 mg BD では報告されなかった。1 段階高い用量 400 mg BD では、11 例中 1 例で DLT（Grade 3 の発疹）が報告され、用量漸増は 600 mg BD の用量まで継続された。
  - 600 mg BD で、2 例中 2 例で DLT（Grade 3 及び Grade 4 の発疹、各 1 例）が報告され、本用量は忍容性が認められないと判断された。
  - 480 mg BD を検討したところ、6 例中 4 例で DLT（Grade 3 の発疹 3 例、Grade 3 の下痢 1 例）が報告された。本用量は忍容性が認められないと判断された。そのため、MTD をより明確に決定するため、より低い中間用量（減量）として検討された 320 mg BD 投与（12 例）では DLT が報告されず、本用量を MWTD と判断した。

- 4 日間投与 3 日間休薬の間欠投与スケジュールの場合：
  - 480 mg BD（11 例）及び 640 mg BD（10 例）コホートで DLT は認められなかった。当該投与スケジュールでは MTD は決定されなかった。しかし、640 mg BD は長期投与での忍容性が良好ではないと考えられたため、データ全体に基づいて、480 mg BD を MWTD と判断し、RD として選択した。
- 2 日間投与 5 日間休薬の間欠投与スケジュールの場合：
  - 800 mg BD で 14 例中 3 例で DLT（Grade 4 の高血糖 2 例、Grade 3 の高血糖 1 例）が報告され、800 mg BD は忍容性なしとは判断されなかったが、640 mg BD の用量を検討した。本コホートでは、8 例中 1 例に DLT（Grade 4 の高血糖）が認められた。当該投与スケジュールでは MTD は決定されなかった。しかし、800 mg BD は長期投与での忍容性が良好ではないと考えられたため、データ全体に基づいて、640 mg BD を MWTD と判断し、RD として選択した。

<u>薬物動態の結果</u>：

- *パート A 及びパート B*
  - カピバセルチブを単回経口投与したとき、t_{max} の中央値は 1.00～2.17 時間であった。終末相における消失半減期は約 10 時間（範囲［最小値～最大値］：6.85～15.0 時間）であり（FTIH 試験［D3610C00001］CSR、Table 11 参照）、用量に依存しなかった。カピバセルチブ単回投与時の薬物動態パラメータを表 8 に示す。
  - 検討した 80～800 mg の範囲で、単回投与時及び反復投与時の曝露量はほぼ用量に比例した。カピバセルチブ反復投与時の薬物動態パラメータを表 9 に示す。
- *パート C 及びパート D*：4 日間投与 3 日間休薬のスケジュールを用いた 480 mg BD でカピバセルチブを単独投与したときの血漿中カピバセルチブ濃度は、パート A 及び B で認められた濃度と同様であった。
- *パート E 及びパート F*：フルベストラント併用投与時の血漿中カピバセルチブ濃度は、カピバセルチブ単独投与時のパート A～D のものと類似していた。

<u>薬力学の結果</u>：薬力学的データから、カピバセルチブは RD で標的分子及びその下流において生物学的に意義のある作用を及ぼすことが示された。

パート A～C：投与後の腫瘍の薬力学的評価において、pAKT 及び FOXO3a 陽性核の増加とともに AKT 経路のバイオマーカーである pPRAS40、pGSK3β 及び p4EBP1 が減少し、腫瘍内の標的分子に作用を及ぼすことが確認された（Banerji et al 2018）。

パート A 及びパート B：PRP データにはかなりの変動が認められたが、カピバセルチブに反応して GSK3β 及び PRAS40 のリン酸化が阻害され、AKT リン酸化が増加することは、腫瘍異種移植組織における非臨床試験の結果と一致していた。カピバセルチブ投与開始後のいずれかの時点で、全ての被験者に ULN 超の血中ブドウ糖濃度の上昇が認められた。

パート C～F：PRP で、pPRAS40 及び pGSK3β の経時的なベースラインからの減少が認められたことから、PRP での標的分子に作用を及ぼすことが示された。PRP における pAKT の変化には大きなばらつきが認められた。血漿中ブドウ糖濃度の上昇も認められ、これはブドウ糖輸送及び取込みの生理学的調節における AKT の役割に起因すると考えられた。

表 3　　FTIH 試験（D3610C00001）：検討した投与スケジュール及び結果の要約

Study part	Dosing schedule	Dose and frequency [a]	Number of DLTs (number of evaluable patients)	Tolerability/ RP2D [b,c]
A (dose-escalation): capivasertib administered to patients with advanced solid malignancies	Schedule 1, continuous	Capi 80 mg BD	0 (5)	-
		Capi 160 mg BD	0 (5)	-
		Capi 240 mg BD	0 (6)	-
		Capi 320 mg BD	0 (12)	MWTD/RP2D
		Capi 400 mg BD	1 (11)	Not chronically tolerated
		Capi 480 mg BD	4 (6)	NTD
		Capi 600 mg BD	2 (2)	NTD
	Schedule 2, intermittent 4 days on, 3 days off	Capi 480 mg BD	0 (11)	MWTD/RP2D
		Capi 640 mg BD	0 (10)	Not chronically tolerated
	Schedule 2, intermittent 2 days on, 5 days off	Capi 640 mg BD	1 (8)	MWTD/RP2D
		Capi 800 mg BD	3 (14)	Not chronically tolerated
B (dose-expansion): capivasertib administered to patients with advanced solid malignancies	Schedule 1, continuous	Capi 320 mg BD	-	-
	Schedule 2, intermittent 4 days on, 3 days off	Capi 480 mg BD	-	-
C: capivasertib administered to patients with advanced or metastatic ER+ or HER2+ breast cancer or gynaecological (ovarian, cervical or endometrial) cancer, or other advanced solid cancer, that had a *PIK3CA* mutation	Intermittent 4 days on, 3 days off	Capi 480 mg BD	-	-
D: capivasertib administered to patients with advanced or metastatic ER+ or HER2+ breast cancer, gynaecological (ovarian, cervical or endometrial) cancer or other advanced solid cancer that had an *AKT1* mutation or other molecular aberration leading to dysregulation of the PI3K/AKT pathway	Intermittent 4 days on, 3 days off	Capi 480 mg BD	-	-
E: capivasertib in combination with background fulvestrant administered to patients with advanced or metastatic ER+ breast cancer that had an *AKT1* mutation	Intermittent 4 days on, 3 days off	Capi 400 mg BD + fulvestrant 500 mg on Days 1, 15 and 29, and once monthly thereafter	-	-
F: capivasertib in combination with background fulvestrant administered to patients with	Intermittent 4 days on, 3 days off	Capi 400 mg BD + fulvestrant 500 mg on	-	-

表 3　　FTIH 試験（D3610C00001）：検討した投与スケジュール及び結果の要約

Study part	Dosing schedule	Dose and frequency [a]	Number of DLTs (number of evaluable patients)	Tolerability/ RP2D [b,c]
advanced or metastatic ER+ breast cancer that had a *PTEN* mutation		Days 1, 15 and 29, and once monthly thereafter		

[a] Doses are presented in ascending order, which may differ from the order in which they were studied. Some doses/schedules were studied in parallel.

[b] According to the protocol: If 2 or more patients report a DLT in a group of up to 6 evaluable patients, the dose will be considered not tolerated.

[c] According to the protocol: Once the NTD is defined the MTD will be confirmed at the dose-level below the NTD or a dose between the NTD and the last tolerated dose will be investigated.

RD：

- パート A 及び B の忍容性プロファイル、確認された薬物動態プロファイル、正常組織及び腫瘍組織での標的分子への結合性を含むデータ全体に基づき、480 mg BD 間欠投与スケジュール（4 日間投与 3 日間休薬）でのカピバセルチブ単独投与をパート C 及び D で更に検討するために RD とした。
- パート E 及び F でフルベストラントとの併用投与として用いたカピバセルチブ 400 mg BD 間欠投与スケジュール（4 日間投与 3 日間休薬）の用量は FAKTION 試験の RD に基づいた（2.7.2.2.1.2.11 項）。

2.7.2.2.1.2.2　日本人の安全性／薬物動態試験（D3610C00004）

本試験は、パート A（用量漸増期）及びパート B（用量拡大期）の 2 パートから構成される非盲検多施設共同第 I 相試験である。D3610C00001 試験の結果から、パート B は不要と判断し実施しなかった。パート A では、スケジュール 1（連日投与：80、240、320 又は 400 mg BD）及びスケジュール 2（間欠投与：360 又は 480 mg BD を 4 日間投与 3 日間休薬、640 mg BD を 2 日間投与 5 日間休薬）の 2 つの投与スケジュールを実施した。最初は各患者に単回投与し、反復投与は 3～7 日の休薬期間後に開始した。スケジュール 1 の開始用量は 80 mg であり、合計 41 例に投与した。

安全性及び忍容性の目的：カピバセルチブの安全性及び忍容性を検討し、日本人の進行固形悪性腫瘍患者に経口投与したときの更なる臨床評価を行うため、連日投与又は間欠投与のスケジュールのいずれかで経口投与したときの RD を決定する。

薬物動態の目的：日本人の進行固形悪性腫瘍患者に単回及び反復経口投与したときのカピバセルチブの薬物動態特性を評価する。

投与前、投与 48 時間後（カピバセルチブ単回投与）及び投与 12 時間後（カピバセルチブ反復投与）までの血漿サンプルを採取し、カピバセルチブ単回及び反復投与後の薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析により求めた。

安全性の結果：全体（41 例）中 5 例に DLT が報告された。DLT は連日投与でのみ報告された。いずれの間欠投与スケジュールにおいても MTD には到達しなかった。間欠投与スケジュールで検討した最大用量は、480 mg BD を 4 日間投与 3 日間休薬及び 640 mg BD を 2 日間投与 5 日間休薬であった。データ全体に基づき、480 mg BD で 4 日間投与 3 日間休薬を RP2D として選択した。

薬物動態の結果：カピバセルチブ単回投与時の薬物動態は、BD での反復投与時の薬物動態から概ね予測することが可能であった。吸収率は中程度で、t_{max} の中央値は約 2 時間（個々の範囲：0.87～4.02 時間）であり、用量に依存しなかった。カピバセルチブの曝露量は 80～640 mg で概ね用量に比例した。

2.7.2.2.1.2.3 ADME 試験（D3614C00007）

本試験は、男性健康被験者を対象として、^{14}C で標識したカピバセルチブ（以下、[^{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、代謝、分布及び排泄を検討する単施設、非ランダム化、2 パート、逐次投与、非盲検試験である。

パート 1 では、男性健康被験者 6 例にカピバセルチブ 400 mg を単回経口投与し、投与 1.25 時間後に微量の[^{14}C] -カピバセルチブ溶液（100 µg）を 15 分間点滴静脈内投与した。薬物動態及び[^{14}C] -カピバセルチブ測定用の血液サンプルは、投与前及び投与 72 時間後まで採取した。

パート 2 では、パート 1 を完了した被験者に[^{14}C]-カピバセルチブ 400 mg 経口溶液を単回投与した。薬物動態及び TR 測定用並びに代謝物プロファイリング及び代謝物同定用の血液サンプルは、投与前及び投与 168 時間後まで（薬物動態及び TR 測定用）又は投与 24 時間後まで（代謝物プロファイリング及び代謝物同定用）採取した。尿及び糞は Day 1 から Day 8（投与 168 時間後）まで採取した。

結果：

パート 1：

[^{14}C]-カピバセルチブ 100 µg 静脈内投与時：

- [^{14}C]-カピバセルチブの t_{max} の中央値は投与開始 0.28 時間後に認められ、投与終了までに概ね到達した。
- 定常状態における分布容積（V_{ss}）の幾何平均値は 205 L であった。
- [^{14}C]-カピバセルチブの全身クリアランスの幾何平均値は 38.1 L/h であった。
- 血漿中[^{14}C]-カピバセルチブの終末相における消失半減期の幾何平均値は 6.9 時間であった。

カピバセルチブ錠 400 mg 単回経口投与時：

- カピバセルチブの t_{max} の中央値は投与後 1.74 時間であった。
- カピバセルチブ 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の幾何平均値は 29%であった。
- 血漿中カピバセルチブの終末相における消失半減期の幾何平均値は 12.9 時間であった。経口投与時の終末相における消失半減期は、静脈内投与時と比較して長かったが、これは測定感度の違いによる可能性が高い。

パート 2（薬物動態及びマスバランス）：

[^{14}C]-カピバセルチブ 400 mg 単回経口投与時：

- 投与 168 時間後までに、投与された TR のうち平均で 95.1%が排泄物中に回収された。
- 尿中及び糞中からの平均総回収率は、それぞれ 44.7%及び 50.4%であった。
- 血漿中カピバセルチブ及び血漿中 TR の t_{max} の中央値は 2.07 時間であった。
- カピバセルチブの AUC に基づく曝露量は、循環血漿中 TR の 9.1%を占めた。
- 終末相における消失半減期の幾何平均値は、血漿中 TR で 5.4 時間及び血漿中カピバセルチブで 12.3 時間であった。
- 投与量の 7.4%及び全身循環血中のカピバセルチブの 21.1%が尿中に未変化体として排泄され、カピバセルチブの腎クリアランスの幾何平均値は 8.30 L/h であった。
- TR の全血／血漿中濃度比の幾何平均値は投与 4 時間後で 0.64、24 時間後では 0.85 であり、濃度比に顕著な時間依存性は認められなかった。

2.7.2.2.1.2.4 製剤／食事の影響試験（D3610C00007）

本試験の概要は臨床概要 2.7.1.2.1.2 項を参照。

2.7.2.2.1.2.5 食事／PPI の影響試験（D3614C00005）

本試験の概要は臨床概要 2.7.1.2.1.3 項を参照。

2.7.2.2.1.2.6 イトラコナゾールとの DDI 試験（D3614C00004）

イトラコナゾールとの DDI 試験（D3614C00004）は、健康被験者を対象とした非盲検固定順序単施設第 I 相試験である。主要目的は、カピバセルチブの薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響を評価することであった。Day 1 及び 6 にカピバセルチブ 80 mg を単回投与し、イトラコナゾール 200 mg BD を Day 3 に投与後、イトラコナゾール 200 mg OD を Day 4～7 まで投与した。カピバセルチブ濃度測定用の血液サンプルは、投与前及びカピバセルチブの各投与 48 時間後まで採取した。

薬物動態解析対象集団は合計 11 例であった。イトラコナゾールの反復投与により、カピバセルチブの曝露量は C_{max} で 1.70 倍（90% CI：1.56～1.86）、AUC_{inf} で 1.95 倍（90% CI：1.82～2.10）に増加した。その程度は 2 倍未満であったため、カピバセルチブは FDA の DDI ガイダンス（2020）（FDA Guidance: Clinical Drug Interaction Studies）に規定されている CYP3A4 の感受性基質及び中程度の感受性基質ではないと判断された。

主要な不活性代謝物 AZ14102143 の曝露量は、カピバセルチブの曝露量と比較してカピバセルチブ単独投与時で 8.75 倍、イトラコナゾール併用投与時で 5.77 倍高かった。

2.7.2.2.1.2.7 ミダゾラムとの DDI 試験（D3614C00003）

ミダゾラムとの DDI 試験（D3614C00003）は、進行固形腫瘍患者を対象とした非盲検固定順序多施設共同第 I 相試験である。パート A では、カピバセルチブ非併用時及びカピバセルチブ間欠投与併用時のミダゾラムの薬物動態プロファイルを決定した。パート B は、カピバセルチブの有効性を評価する規模拡大期であり、本承認申請日時点で実施中である。本試験のパート A は終了している。主要目的はミダゾラムの薬物動態に及ぼすカピバセルチブの影響を評価することで

あった。ミダゾラム 1 mg を Day 1、8 及び 12 に患者に単回投与し、カピバセルチブ 400 mg BD を 4 日間投与 3 日間休薬で Day 2 から開始した。血漿中ミダゾラム濃度測定用の血液サンプルは Day 1、2、8、9、12 及び 13 に採取した。

薬物動態解析対象集団は合計 21 例であった。カピバセルチブは、Day 12（カピバセルチブの間欠投与スケジュールの投与 4 日目）にミダゾラムの曝露量を増加させ、GMR（90% CI）は AUC_{inf} で 1.75（1.50～2.05）、C_{max} で 1.25（1.08～1.46）であった。Day 8（カピバセルチブの間欠投与スケジュールの休薬 3 日目）のミダゾラムの曝露量は数値的にはより小さい増加で、GMR（90% CI）は AUC_{inf} で 1.13（0.97～1.32）、C_{max} で 1.15（0.99～1.33）であった。

2.7.2.2.1.2.8 STAKT 試験

STAKT 試験は、新たに診断された ER 陽性浸潤性乳癌患者を対象とした、2 ステージ、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、window-of-opportunity 試験である。主要目的は、AKT 経路のバイオマーカーとカピバセルチブ 3 用量での 4.5 日間投与による抗増殖効果を比較することであった。ステージ 1 では、患者をカピバセルチブ 480 mg BD 又はプラセボのいずれかに、ステージ 2 では、カピバセルチブ 360 mg BD 又は 240 mg BD のいずれかに、1:1 の割合でランダムに割り付けた。

カピバセルチブ 480 mg BD（17 例）による 4.5 日間の曝露後、pGSK3β（H-スコアの絶対変化量：-55.3, p = 0.006）及び pPRAS40（-83.8, p < 0.0001）がプラセボ（11 例）と比較して有意に減少し、Ki67（陽性核の割合［%］における絶対変化量：-9.6%, p = 0.031）が低下した。副次的シグナル伝達バイオマーカーpS6 にも有意な変化が認められ（-42.3, p = 0.004）、pAKT（及び核内 FOXO3a）もカピバセルチブの作用機序に一致して増加した（pAKT：81.3, p = 0.005）。また、360 mg BD（5 例）及び 240 mg BD（6 例）の用量で、程度は小さいものの、主要及び副次的バイオマーカーの変化が認められた。

2.7.2.2.1.2.9 BEECH 試験（D3610C00002）

BEECH 試験（D3610C00002）は、進行又は転移性乳癌患者を対象として、カピバセルチブ＋パクリタキセルを併用投与する安全性観察期（パート A）と ER 陽性の進行又は転移性乳癌患者を対象として *PIK3CA* 変異の状態で層別化し、カピバセルチブ＋パクリタキセルの併用投与をプラセボ＋パクリタキセルの投与と比較するランダム化規模拡大期（パート B）から構成される多施設共同第 I/II 相試験である。副次目的にパクリタキセルと併用投与したときのカピバセルチブの薬物動態の評価が含まれていた。本試験の両パートでは、3 週間投与 1 週間休薬のスケジュールで患者に治験薬を投与した。パクリタキセル 90 mg/m^2 は Day 1 から週 1 回投与した（4 週間サイクル［3 週間投与 1 週間休薬］）。パート A では、Day 2 からカピバセルチブ 560 mg 又は 640 mg BD を 2 日間投与 5 日間休薬で、又はカピバセルチブ 360、400 又は 480 mg BD を 4 日間投与 3 日間休薬で患者に投与した。パート B では、カピバセルチブ 400 mg BD 又はプラセボに患者をランダム割付け（1:1）し、Day 2 から 4 日間投与 3 日間休薬で投与した。治験実施計画書の初版に従って、本試験の両パートでは Day 2 の投与前、投与 2、4、8 時間後、Day 3、5、9、16、23 の投与前に、カピバセルチブ濃度測定用の血液サンプルを採取した。治験実施計画書の改訂版では、パート B の血液サンプリングスケジュールが Day 2 の投与前及び投与 4 時間後に変更された。

パート A の薬物動態解析対象集団は合計 38 例であり、パート B のカピバセルチブ薬物動態解析対象集団は 54 例であった。本試験の血漿中カピバセルチブ濃度データを他のカピバセルチブ試験のデータと併合し、母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを求めた。

2.7.2.2.1.2.10 RE-AKT 試験

RE-AKT 試験は、転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象として、第 I 相安全性観察期、その後のカピバセルチブ＋エンザルタミドとプラセボ＋エンザルタミドを比較するランダム化第 II 相試験、カピバセルチブ＋エンザルタミドの第 II 相規模拡大コホートで構成される。カピバセルチブの薬物動態に及ぼすエンザルタミドの影響は、副次目的として評価した。本試験の全パートの患者にエンザルタミド 160 mg OD を投与した。カピバセルチブは、安全性観察期では 320、400 又は 480 mg BD、第 II 相パートでは 400 mg BD を 4 日間投与 3 日間休薬で投与した。

カピバセルチブの AUC は、Cycle 0 Day 1（カピバセルチブ単独投与）と比較して Cycle 2 Day 1（カピバセルチブ＋エンザルタミド併用投与）で 40%低かった（AUC の GMR：0.60）。母集団薬物動態モデルにて予測した Cycle 0 Day 1 と Cycle 2 Day 1 の間の累積係数（1.08）を考慮すると、エンザルタミドによるカピバセルチブの AUC の減少は約 40%～50%と推定される。

2.7.2.2.1.2.11 FAKTION 試験

FAKTION 試験は、第三世代 AI での治療歴を有する閉経後の進行性 ER 陽性乳癌女性を対象として、第 Ib 相安全性観察期と、その後のカピバセルチブ＋フルベストラントとプラセボ＋フルベストラントを比較検討する第 II 相ランダム化二重盲検期から構成される。フルベストラント併用投与を更に検討するためのカピバセルチブの RD を決定することが、安全性観察期の主要目的であった。ランダム化二重盲検期では、カピバセルチブ＋フルベストラントとプラセボ＋フルベストラントの抗腫瘍活性を PFS により相対的に比較評価することが主要目的であった。副次目的には、カピバセルチブ＋フルベストラントの安全性及び忍容性の評価、並びにフルベストラントの薬物動態に及ぼすカピバセルチブの影響の評価が含まれた。

本試験の両パートとも、患者にフルベストラント 500 mg を 1 サイクル 28 日間として Cycle 1 Day 1 に 1 回投与し、Cycle 1 Day 15 に負荷投与した。安全性観察期では、カピバセルチブの投与開始用量は 400 mg BD を 4 日間投与 3 日間休薬で投与した。DLT は認められなかったが、480 mg BD は長期投与では忍容されないと予想されたため検討せず、400 mg BD を RP2D として決定した。第 II 相パートでは、患者をカピバセルチブ＋フルベストラント併用投与又はプラセボ＋フルベストラント併用投与に 1:1 の割合でランダムに割り付け、病勢進行、許容できない毒性の発現、追跡不能又は同意撤回のいずれかまで投与を行った。

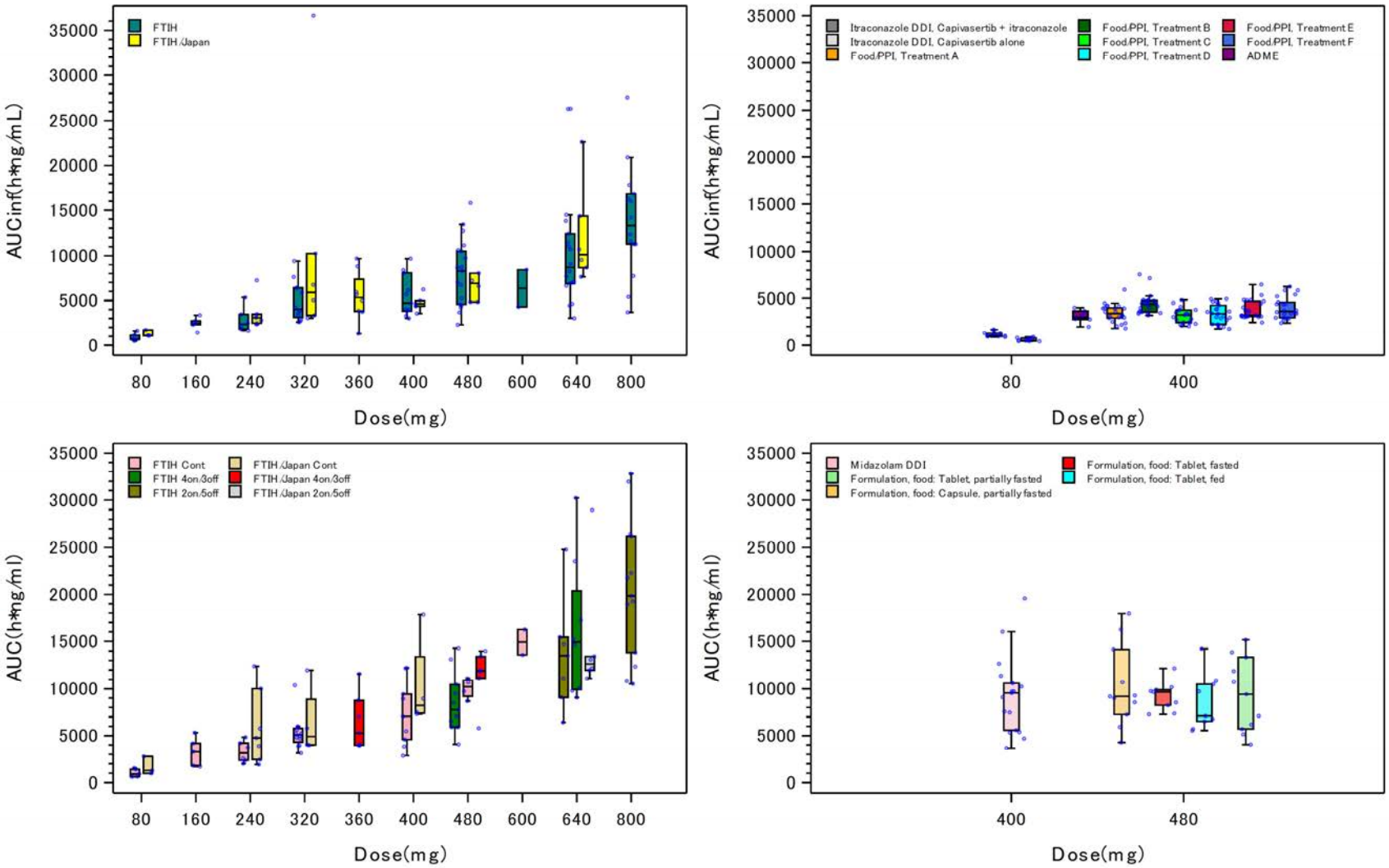
薬物動態解析では、カピバセルチブ＋フルベストラント群（56 例）とプラセボ＋フルベストラント群（60 例）に割り付けられた患者間で、フルベストラントのトラフ濃度に明らかな差は認められなかった。

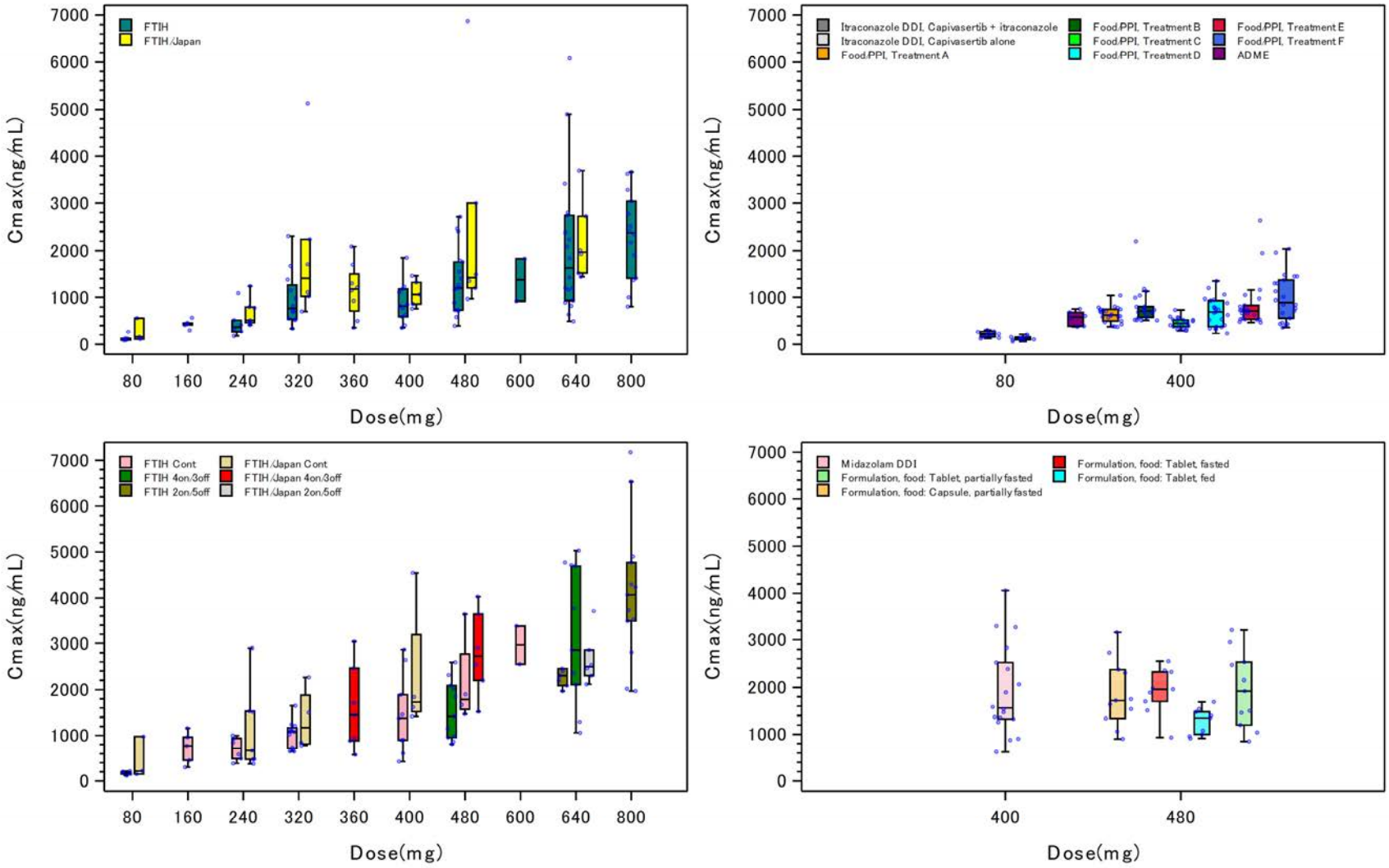
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 カピバセルチブの薬物動態

カピバセルチブの薬物動態は、頻回な採血により得た血漿中薬物濃度データのノンコンパートメント解析並びに頻回及び少数時点の採血より得た血漿中薬物濃度データを併合した母集団薬物動態解析によって評価した。全ての第 I 相試験においてノンコンパートメント解析により算出した AUC 及び C_{max} の要約を図 1 に、薬物動態パラメータの要約を表 8～表 16 に示す。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。

図 1　　健康被験者及び進行固形悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相試験におけるカピバセルチブの曝露量





Key: Top left-hand graph: Single-dose studies in patients with advanced solid malignancies. FTIH: FTIH study (D3610C00001); FTIH/Japan: Japanese PK/safety study (D3610C00004).
Bottom left-hand graph: Multiple-dose studies in patients with advanced solid malignancies. FTIH: FTIH study (D3610C00001); FTIH/Japan: Japanese PK/safety study (D3610C00004). Cont = continuous dosing schedule; 4on/3off = 4 days on, 3 days off intermittent schedule; 2on/5off = 2 days on, 5 days off intermittent schedule.

Top right-hand graph: Single-dose studies in healthy subjects. Itraconazole DDI: Itraconazole DDI study (D3614C00004); Food/PPI: Food/PPI study (D3614C00005); ADME: ADME study (D3614C00007). Treatment A = single oral dose of 400 mg capivasertib, overnight fasted state; Treatment B = single oral dose of 400 mg capivasertib, fed state (after a high-fat, high-calorie meal); Treatment C = BD oral doses of 20 mg rabeprazole for 3 days (Days -3 to -1) and a single dose on the morning of Day 1 + a single oral dose of 400 mg capivasertib under fasted conditions on Day 1; Treatment D = single oral dose of 400 mg capivasertib, overnight fasted state; Treatment E = single oral dose of 400 mg capivasertib under fed conditions (after a low-fat, low-calorie meal); Treatment F = single oral dose of 400 mg capivasertib under partially fasted conditions (food restricted from 2 hours prior to dosing until 1 hour after dosing).
Bottom right-hand graph: Multiple-dose studies in patients with advanced solid malignancies. Midazolam DDI: Midazolam DDI study (D3614C00003); Formulation, food: Formulation/food study (D3610C00007).
Source: IEMT131, Appendix B.

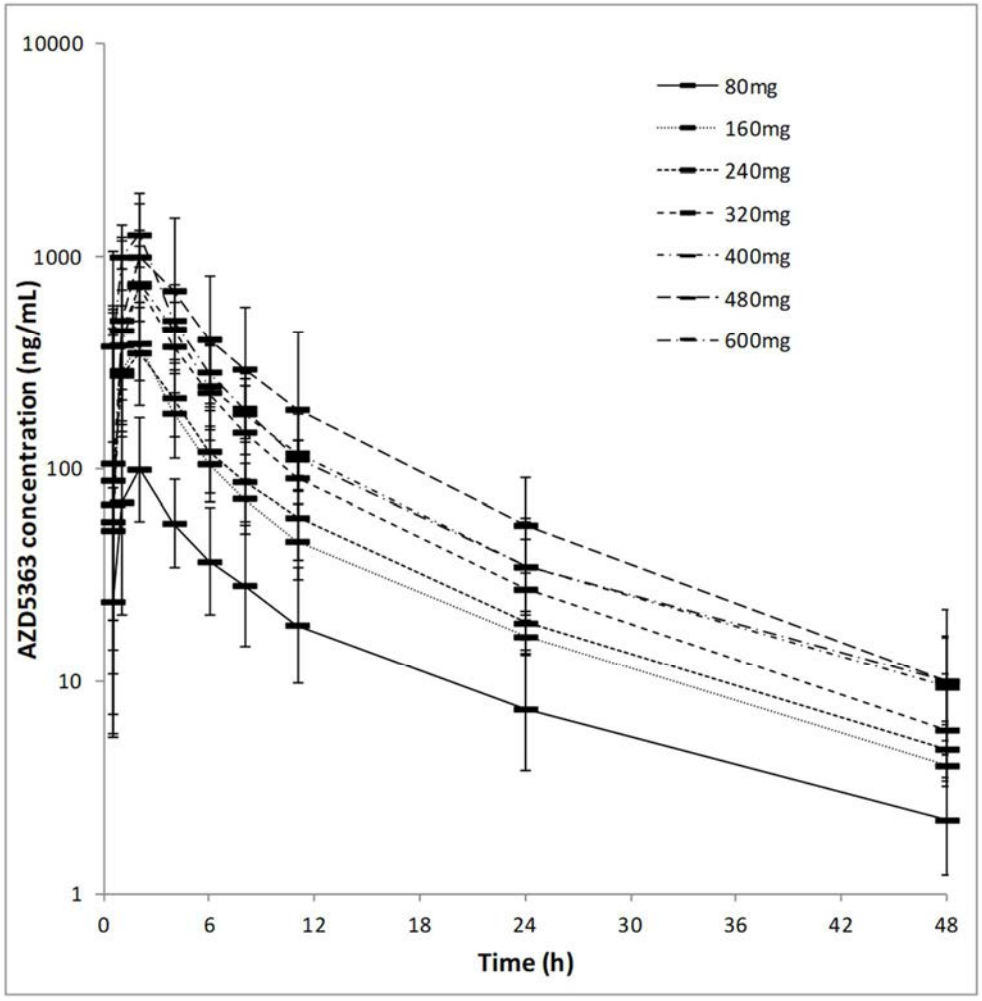
2.7.2.3.1.1　　吸収

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（ADME 試験［D3614C00007］CSR、Table 12 参照）。

欧米の進行固形悪性腫瘍患者に短時間絶食（投与前 2 時間から投与 1 時間後までの絶食）条件下で、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（FTIH 試験［D3610C00001］CSR［パート A 及び B］、7.1.1.1 項及び図 2 参照）。C_{max} 到達後、分布相及び終末消失相が認められた。FTIH 試験（D3610C00001）における単回投与時の薬物動態パラメータを表 8 に要約する。

図 2　　FTIH 試験（D3610C00001）パート A：単回経口投与後の血漿中カピバセルチブ濃度（幾何平均値 ± SD）

連日投与コホート



Source: Figure 11.2.2.1.1.1, FTIH study Core CSR (Parts A and B), Module 5.3.3.2

製剤／食事の影響試験（D3610C00007）で、短時間絶食下でカピバセルチブ 480 mg BD を経口投与したときのカピバセルチブの曝露量は、第 II 相試験用錠剤と第 I 相試験用カプセル剤で同程

度であった。詳細は臨床概要 2.7.1.3.1.4 項を参照のこと。第 II 相試験用錠剤を投与したときの曝露量に対する食事の影響についても探索した。詳細は臨床概要 2.7.1.3.2 項を参照のこと。本試験で得られた薬物動態パラメータを表 13 に要約する。

健康被験者を対象とした食事／PPI の影響試験（D3614C00005）で、臨床的に意義のあるカピバセルチブの薬物動態に対する食事の影響は認められなかった。詳細は臨床概要 2.7.1.3.2 項を参照のこと。本試験の薬物動態パラメータを表 14 に要約する。

2.7.2.3.1.2 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（幾何 CV%）は、205 L（15.8%）であった（ADME 試験［D3614C00007］CSR、11.1.2.2 項参照）。

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（薬物動態試験の概要文 2.6.4.4.1 項参照）。

2.7.2.3.1.3 消失

患者における消失半減期の平均値はカピバセルチブ 400 mg 単回投与後で 9.9 時間であり、検討した用量及びスケジュールで 8.4～11.2 時間であった（ノンコンパートメント解析に基づく）（FTIH 試験［D3610C00001］CSR［パート A 及び B］、Table 11 参照）。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（CAPI-MS-2022-002［第 5 部 3.3.5 項］、9 項参照）。

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（ADME 試験［D3614C00007］CSR、11.1.2.2 項参照）。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%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（CAPI-MS-2022-005［第 5 部 3.3.5 項］、6.2.6 項参照）。

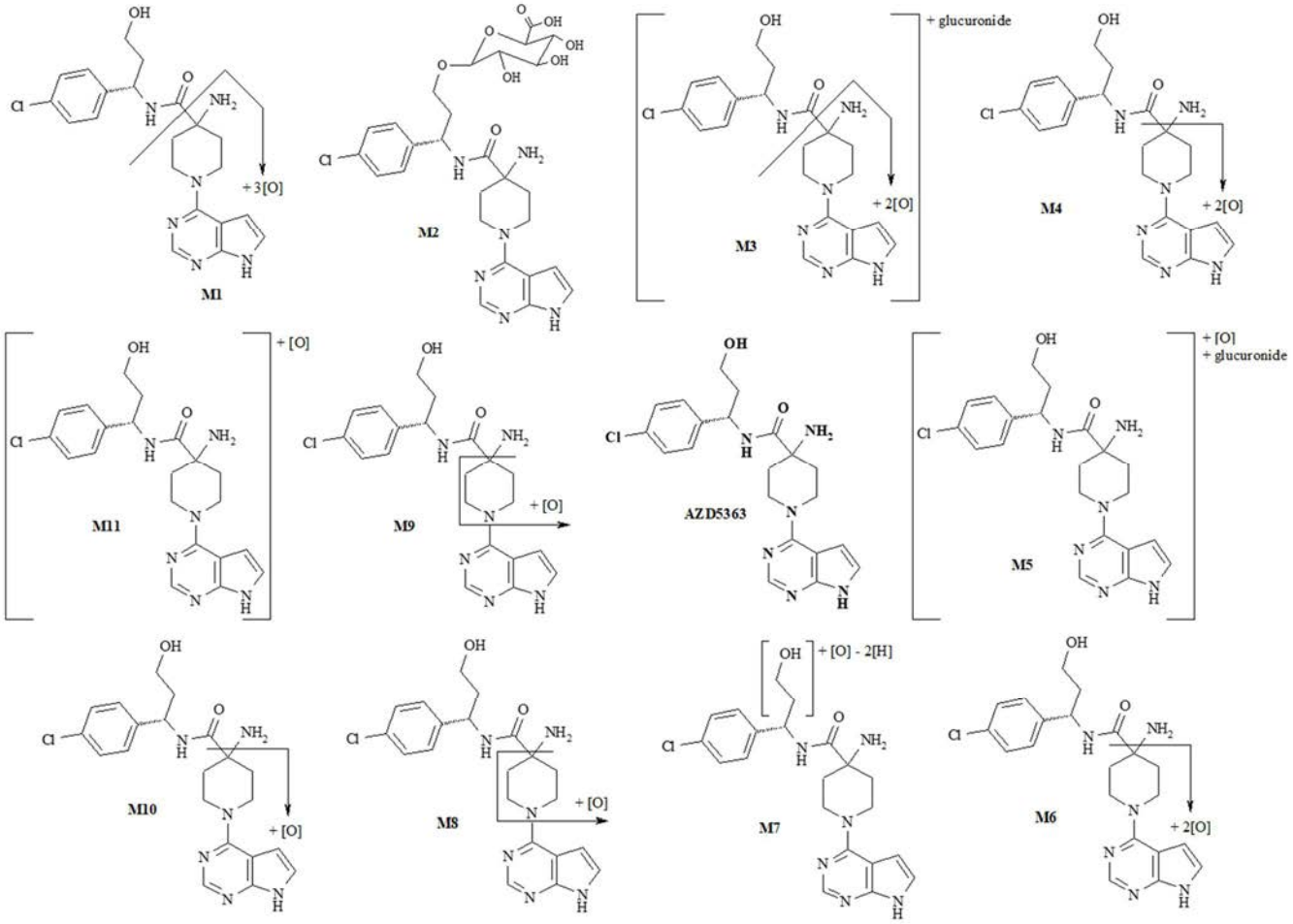
健康被験者を対象に[^{14}C]-カピバセルチブ 400 mg を単回経口投与したとき、TR 回収率の平均値は、尿中で 45%、糞中で 50%であった（ADME 試験［D3614C00007］CSR、11.2.2 項参照）。カピバセルチブは主に代謝により消失する。

2.7.2.3.1.3.1 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た（薬物動態試験の概要文 2.6.4.5.2 項参照）。FTIH 試験（D3610C00001）で 400 mg BD を投与された患者から Day 8 に得られた血漿サンプルをプールしておいて、ヒトにおけるカピバセルチブの代謝物を検出し定量した。核磁気共鳴法により、ヒト血漿中の主要代謝物は、エーテル型グルクロン酸抱合体（AZ14102143）と同定され、未変化体及び代謝物の総和の 83%を占め、AKT に対して不活性であった。AZ14102143 の薬物動態特性は、健康被験者（イトラコナゾールとの DDI 試験［D3614C00004］）及び患者（ミダゾラムとの DDI 試験［D3614C00003］）で評価し、それぞれ表 15 及び表 16 に薬物動態パラメータを示す。

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。尿中における主要代謝物はエーテル型グルクロン酸抱合体であり、尿中排泄率は投与量の 19%～37%と推定された（薬物動態試験の概要文 2.6.4.5.4 項）。代謝物の一覧を図 3 に示す。

図 3　　カピバセルチブ（反復投与、400 mg BD）経口投与後の $AUC_{(0\text{-}10h)}$ヒト血漿プール抽出物及び尿（0～24 時間）の UHPLC-MS 分析による代謝物の一覧



AUC = area under the concentration-time curve; BD = twice daily; UHPLC-MS = ultra-high performance liquid chromatography/mass spectrometry.
M1 = minor oxidative metabolite (+3[O]); M2 = AZ14102143 (ether glucuronide metabolite).
Source: Figure 5, Module 2.6.4.

2.7.2.3.1.3.2　排泄

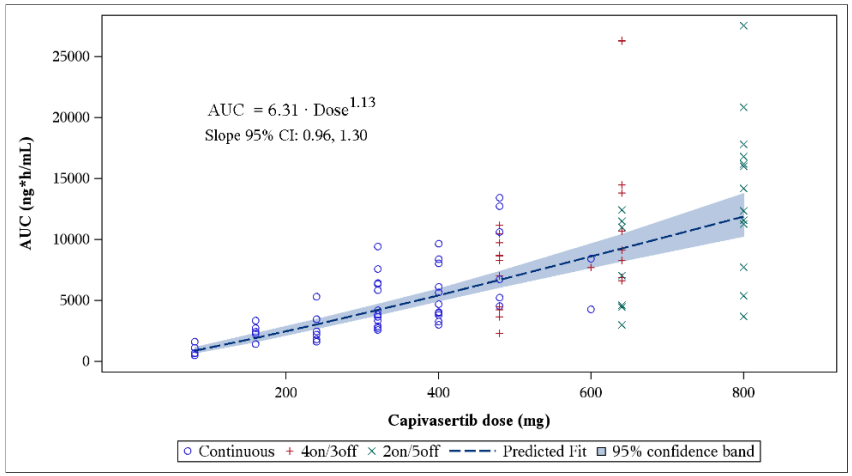
健康被験者における腎クリアランスの寄与は全身クリアランスの 21%であり（ADME 試験［D3614C00007］CSR、11.1.4.1 項参照）、患者における尿中未変化体の平均排泄率はカピバセルチブ投与量の 3.8%～7.4%であった（FTIH 試験［D3610C00001］CSR［パート A 及び B］、7.1.2.1 項参照）。

2.7.2.3.1.4　用量比例性

ノンコンパートメント解析に基づき、患者を対象とした単回投与後のカピバセルチブの曝露量（AUC 及び C_{max}）は、80～800 mg の範囲で用量に比例した（FTIH 試験［D3610C00001］CSR［パート A 及び B］、7.1.4 項及び図 4 参照）。80～600 mg BD で反復投与したとき、AUC の増加は用量比よりもわずかに高かった（図 5）。FTIH 試験（D3610C00001）のノンコンパートメント解析の結果は、併合した試験データに基づく母集団薬物動態解析の結果と一致し、単回投与時の薬物動態の線形性が示されたが、主に 480 mg を超える投与量では CL_{ss}/F は用量依存的であった（CAPI-MS-2022-005、第 5 部 3.3.5 項参照）。

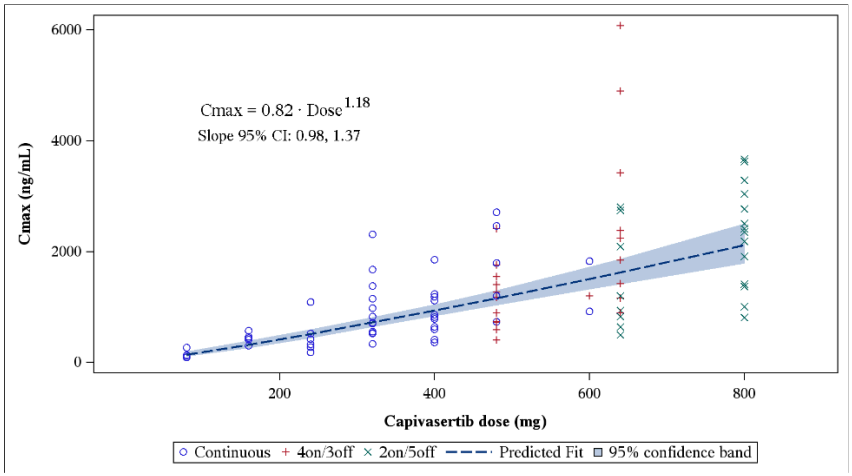
図 4　　単回投与後のカピバセルチブの曝露量と用量との関係

AUC



Source: IEMT058.1.1, Appendix B
Data from all schedules are included in the regression.

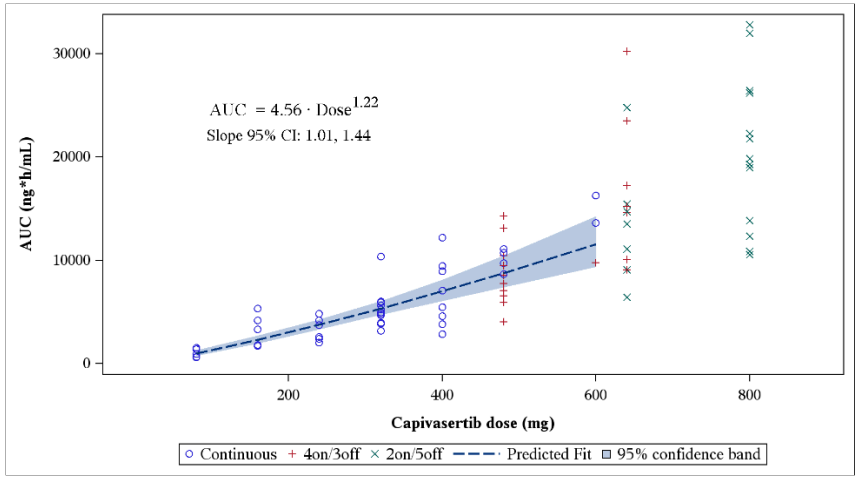
C_{max}



Source: IEMT058.1.2, Appendix B
Data from all schedules are included in the regression.

図 5　　反復投与後のカピバセルチブの曝露量と用量との関係

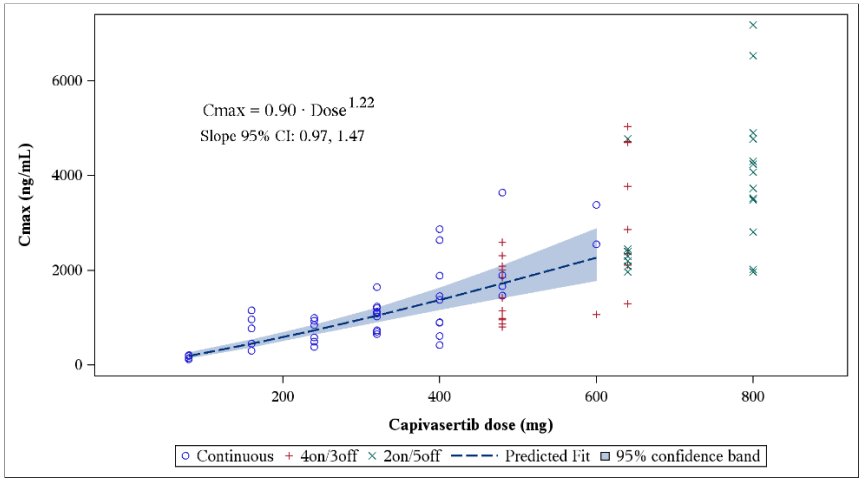
AUC



Source: IEMT058.2.1, Appendix B.

Data from the intermittent schedules are shown for comparison but were not included in the regression.

C_{max}



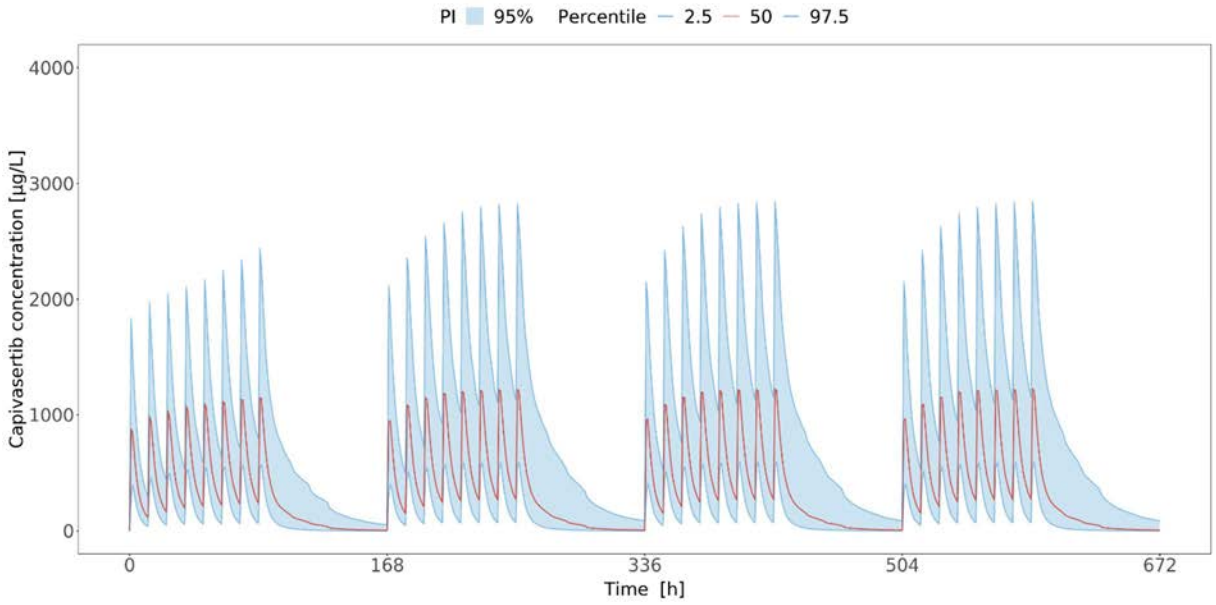
Source: IEMT058.2.2, Appendix B.

Data from the intermittent schedules are shown for comparison but were not included in the regression.

2.7.2.3.1.5　反復投与

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（0.92～2.52）であった（累積係数）（FTIH 試験［D3610C00001］CSR［パート A 及び B］、Table 12 参照）。これは、カピバセルチブの消失半減期から主に予測できた。TCP の平均値は 1.27（範囲：0.71～1.77）であった（FTIH 試験［D3610C00001］CSR［パート A 及び B］、Table 12 参照）。母集団薬物動態解析の結果、カピバセルチブ 400 mg BD を 4 日間投与 3 日間休薬で間欠投与したときでは、大部分の被験者で血漿中濃度は Day 4 に定常状態に到達し、Week 2 以降は毎週 3 及び 4 日目の投与日に繰り返し定常状態に到達すると予測された（CAPI-MS-2022-005［第 5 部 3.3.5 項］、6.2.6 項参照）。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%）。解析対象集団の代表的な患者（体重 66 kg 及び年齢 57 歳）に 400 mg BD を 4 日間投与 3 日間休薬で投与したときのカピバセルチブの $AUC_{12h,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の中央値は、それぞれ 7280 ng·h/mL 及び 1380 ng/mL と予測された。

図 6　400 mg BD（4 日間投与 3 日間休薬）投与時の確率論的シミュレーションによるカピバセルチブ濃度－時間推移



Source: Figure S1, CAPI-MS-2022-005, Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.2　カピバセルチブの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

2.7.2.3.2.1　人種

日本人の安全性／薬物動態試験（D3610C00004）のアジア人進行固形悪性腫瘍患者におけるカピバセルチブの曝露量は、FTIH 試験（D3610C00001）のパート A 及びパート 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。反復投与時のデータを用量で補正した AUC 及び C_{max} の比（アジア人／白人）は、それぞれ 1.11（90% CI：0.96～1.28）及び 1.19（90% CI：1.01～1.41）であった（全用量のデータを併合した解析）。

第I相、第 II 相及び第 III 相試験の併合データに基づく母集団薬物動態解析で、患者の人種の内訳は白人（518 例［66.3%］）、黒人（12 例［1.5%］）、アジア人（167 例［21.4%］、日本人 100 例［12.8%］、中国人 6 例［0.8%］、韓国人 26 例［3.3%］、その他アジア人 35 例［4.5%］）、アメリカインディアン又はアラスカ先住民（15 例［1.9%］）及びその他（不明を含む。4 例［0.5%］）であった。反復投与時の AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の比（アジア人／白人）は、それぞれ 1.00（95% CI：0.95～1.05）及び 1.03（95% CI：0.99～1.08）であった。AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の比（その他の人種／白人）は、それぞれ 1.03（95% CI：0.96～1.10）及び 1.03（95% CI：0.97～1.09）であった（CAPI-MS-2022-005［第 5 部 3.3.5 項］、Figure 36 及び Figure 37 参照）。

2.7.2.3.2.2 年齢

第I相、第II相及び第III相試験の併合データに基づく母集団薬物動態解析の解析対象患者の年齢の中央値は 57 歳（範囲：26～87 歳）であった。解析の結果、カピバセルチブの CL_{ss}/F は年齢の増加に伴い低下することが示された。年齢 57 歳（中央値）の患者に対する 74 歳（年齢の 95 パーセンタイル）の患者の $AUC_{12h,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の比は、それぞれ 1.08（95% CI：1.03～1.13）及び 1.05（95% CI：1.02～1.09）であった（CAPI-MS-2022-005［第 5 部 3.3.5 項］、6.2.6 項参照）。高齢者（74 歳）と基準年齢（57 歳）において CL_{ss}/F の比は、0.93（95% CI：0.88～0.97）であった（CAPI-MS-2022-005［第 5 部 3.3.5 項］、Figure 31 参照）。75 歳以上の患者のデータは限られてはいるが、予測されたカピバセルチブの曝露量に及ぼす年齢の影響は小さく、高齢患者に対する用量調節は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.2.3 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。これは、カピバセルチブの腎臓からの消失割合が低いためであり（健康被験者の腎クリアランスは全身クリアランスの 21%であった（ADME 試験［D3614C00007］CSR、11.1.4.1 項参照））、患者では経口投与量のわずか 3.8%～7.4%が尿中に未変化体として排泄された（FTIH 試験［D3610C00001］CSR［パート A 及び B］、7.1.2.1 項参照）。母集団薬物動態解析の対象患者には、ベースライン時の情報から、腎機能正常患者（424 例［54.3%］）、軽度の腎機能障害患者（267 例［34.2%］）、中等度の腎機能障害患者（85 例［10.9%］）及び情報欠損患者（5 例［0.6%］）が含まれていた。腎機能正常患者に対する軽度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 60～89 mL/min）の AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の比は、それぞれ 1.01（95% CI：0.97～1.06）及び 1.01（95% CI：0.97～1.05）であった。腎機能正常患者に対する中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30～59 mL/min）の AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の比は、それぞれ 1.16（95% CI：1.08～1.24）及び 1.16（95% CI：1.09～1.23）であった（CAPI-MS-2022-005［第 5 部 3.3.5 項］、6.2.6 項参照）。軽度又は中等度の腎機能障害患者の曝露量及びクリアランスは腎機能正常患者と同程度であり、カピバセルチブは軽度及び中等度の腎機能障害（30 mL/min 以上のクレアチニンクリアランス）の患者に用量調節することなく投与することが可能であると考えられた。

カピバセルチブは、重度の腎機能障害患者で安全性及び薬物動態は検討されていないため、これらの患者への投与は推奨されない。

2.7.2.3.2.4 肝機能障害

カピバセルチブの薬物動態に及ぼす肝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。母集団薬物動態解析の対象患者には、ベースライン時の情報から、肝機能正常患者（505 例［64.7%］）、軽度の肝機能障害患者（268 例［34.3%］）、中等度の肝機能障害患者（7 例［0.9%］）及び情報欠損患者（1 例［0.1%］）が含まれていた。解析の結果、カピバセルチブの薬物動態にベースライン時の肝機能障害が統計学的に有意な影響を及ぼすことはなく、推定され

る差は小さいことが示された。肝機能正常患者に対する軽度の肝機能障害患者（ビリルビン値がULN以下かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値がULN超、又はビリルビン値がULN超～1.5倍以下）のAUC_{ss}及び$C_{max,ss}$の比は、それぞれ1.05（95% CI：1.01～1.10）及び1.05（95% CI：1.01～1.09）であった。肝機能正常患者に対する中等度の肝機能障害患者（ビリルビン値がULNの1.5倍超～3倍以下）のAUC_{ss}及び$C_{max,ss}$の比は、それぞれ1.17（95% CI：0.94～1.47）及び1.13（95% CI：0.93～1.36）であった（CAPI-MS-2022-005［第5部3.3.5項］、6.2.6項参照）。したがって、軽度の肝機能障害患者に用量調節は必要ないと考えられた。中等度の肝機能障害患者でのデータは限られているため、カピバセルチブは、中等度の肝機能障害患者には、ベネフィットがリスクを上回る場合にのみ投与し、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。カピバセルチブは、重度の肝機能障害患者で安全性及び薬物動態は検討していないため、これらの患者への投与は推奨されない。

2.7.2.3.2.5 性別

母集団薬物動態解析（女性688例［88.1%］）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。女性患者に対する男性患者のAUC_{ss}及び$C_{max,ss}$の比は、それぞれ0.95（95% CI：0.89～1.01）及び0.92（95% CI：0.87～0.97）であった（CAPI-MS-2022-005［第5部3.3.5項］、6.2.6項参照）。したがって、性別に基づく用量調節は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.2.6 体重

母集団薬物動態解析の結果、CL_{ss}/Fはベースラインの体重の増加に伴って増大することが確認された。解析対象患者において、体重の中央値（範囲）は66（32～150）kgであった。体重66 kgの患者（中央値）に対する体重47 kgの患者（体重の5パーセンタイル）のカピバセルチブのCL_{ss}/Fの比は、0.89（95% CI：0.84～0.94）であった（CAPI-MS-2022-005［第5部3.3.5項］、Figure 31参照）。体重66 kgの患者に対する体重47 kgの患者の$AUC_{12h,ss}$及び$C_{max,ss}$の比は、それぞれ1.12（95% CI：1.07～1.18）及び1.11（95% CI：1.06～1.16）であった（CAPI-MS-2022-005［第5部3.3.5項］、Figure 32及びFigure 33参照）。体重変化によるクリアランスの変化は20%以内と限定的であったため、体重に基づく用量調節は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.3 カピバセルチブの薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

2.7.2.3.3.1 食事

食事の影響試験（製剤／食事の影響試験［D3610C00007］及び食事／PPIの影響試験［D3614C00005］）の記載は、臨床概要2.7.1.3.2項を参照のこと。

全体的として、2つの食事の影響試験の結果から、カピバセルチブの薬物動態に及ぼす臨床的に意義のある食事の影響は示されず、カピバセルチブ錠剤は食事の有無を問わず服用可能であることが示唆された。

2.7.2.3.3.2 喫煙又は他のニコチン製品の使用

母集団薬物動態解析では、カピバセルチブの薬物動態に及ぼす統計学的に有意な影響として喫煙状況（現喫煙者38例［4.9%］、元喫煙者168例［21.5%］、非喫煙者337例［43.1%］、不明238例［30.5%］）は特定されなかった。非喫煙者に対する現喫煙者のAUC_{ss}及び$C_{max,ss}$の比は、それぞれ0.98（95% CI：0.89～1.08）及び0.96（95% CI：0.88～1.05）であった（CAPI-MS-2022-005［第5部3.3.5項］、6.2.6項参照）。したがって、喫煙状況に基づく用量調節は必要ないと考

えられた。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ていないことからも喫煙状況はカピバセルチブの曝露量への影響を与えないと考えられる。

2.7.2.3.3.3 薬物相互作用

ヒト生体材料を用いた *in vitro* 試験、臨床薬物相互作用試験及び PBPK モデル解析を組み合わせ、カピバセルチブの DDI の可能性を評価した。

In vitro 試験及び静的薬物速度論モデルに基づき、カピバセルチブの DDI の可能性を要約して表 4 に示す。

表 4 *In vitro* 試験成績及び静的薬物速度論モデルに基づくカピバセルチブの臨床薬物相互作用の評価

System	Substrate [a] (capivasertib as victim)		Inhibition [b] (capivasertib as perpetrator)		Induction [c] (capivasertib as perpetrator)	
	Yes	No	DDI potential	No DDI potential	DDI potential	No DDI potential
CYP	2C9 2D6 3A4/5	1A1 1A2 2A6 2B6 2C8 2C19 2E1	2C9 2D6 3A4/5	1A2 2A6 2B6 2C8 2C19 2E1	2B6 3A4	1A2
Phase 2 Metabolism	UGT1A1 UGT1A3 UGT1A4 UGT1A9 UGT2B7	UGT1A6 UGT1A7 UGT1A8 UGT1A10 UGT2B4 UGT2B15 UGT2B17	UGT1A1 (intestinal/hepatic first pass) UGT1A4 (intestinal)	UGT1A9 UGT2B7	-	-
Transporters	OCT2 P-gp	BCRP OATP1B1 OATP1B3	BCRP (intestinal) MATE1 MATE2-K OAT3 OATP1B1 OATP1B3 OCT2	OAT1 P-gp	-	-

[a] Substrate:

Yes; for CYP: major inhibition by CYP specific antibodies and/or major turnover in rhCYP (recombinant human cytochrome P450); for UGT: turnover in rhUGT (recombinant human uridine diphosphate glucuronosyl transferase); for transporters: transport detected but saturable (P-gp) or at low levels (OCT2).

No; no or limited turnover in rhCYP or UGT and no inhibition by CYP specific antibodies; for transporters: no transport detected.

[b] Inhibition:

DDI Potential; IC_{50} and static equations from most recent MHLW, FDA and/or EMA guidelines suggest it is necessary to further investigate the DDI potential by either using mechanistic models (eg, PBPK models) or conducting a clinical DDI study with a sensitive index substrate. From Population PK model, geometric mean $C_{ss,max}$ of 1448.1 ng/mL (3.376 μM) following 400 mg BD dose (4 days on, 3 days off) to Japanese patients in CAPItello-291 study. $I_{max,u\ ss}$ = 0.7529 μM ($f_{u,p}$ = 0.223). Gut concentration of 1.6 mg/mL (3730 μM) following 400 mg dose. $I_{in,max}$ = 44.58 μM.

No DDI Potential; no IC_{50} reported and/or no inhibition observed up to top concentration investigated; or IC_{50} reported and/or inhibition observed but static equations from most recent MHLW (Guideline on drug interaction for drug development and appropriate provision of information), FDA (FDA Guidance: Clinical Drug Interaction Studies) and/or EMA guidelines (EMA, Guideline on the Investigation of Drug Interactions) suggest a clinically significant DDI is unlikely.

[c] Induction:

DDI Potential; increase in enzyme activity and/or mRNA (messenger ribonucleic acid) expression or application of basic model criteria from most recent MHLW, FDA and/or EMA guidelines suggest it is necessary to further investigate the DDI potential by either using mechanistic models (eg, PBPK models) or conducting a clinical DDI study with a sensitive index substrate.

No DDI Potential; no evidence of induction of activity or mRNA expression.

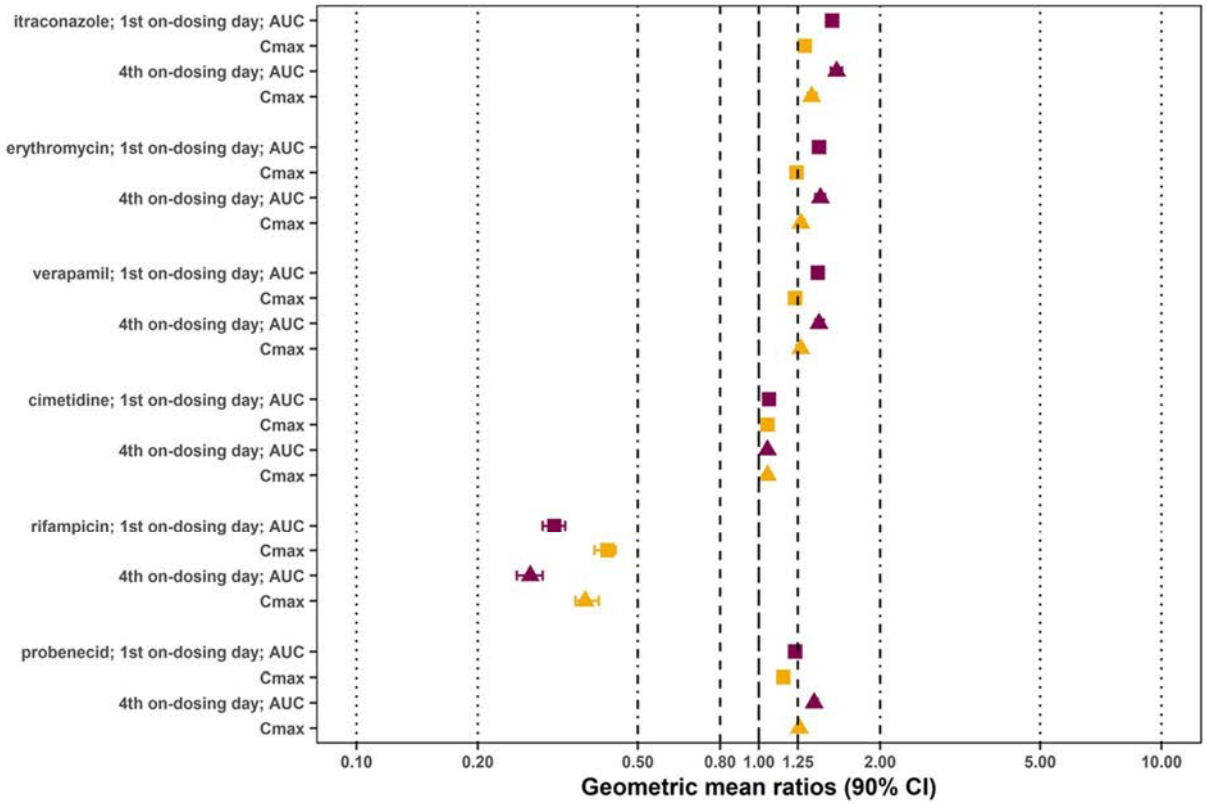
Source: Module 2.6.4.

2.7.2.3.3.3.1 カピバセルチブに及ぼす他の医薬品の影響

In vitro 試験の結果から、カピバセルチブは主に CYP3A4 及び UGT2B7 で代謝されることが示唆された（薬物動態試験の概要文 2.6.4.5.2 項参照）。

PBPK モデルを用いて、カピバセルチブ 400 mg BD を 4 日間投与 3 日間休薬で投与したときの被相互作用薬としての DDI の可能性を予測した（図 7）。間欠投与のため、DDI の程度は投与日間で異なる。特に断りのない限り、以下の項で示される AUC の増加の範囲は、投与 1 日目及び投与 4 日目のデータで表した。C_{max} の変化は、AUC の変化と比較して概して小さかったため、表示しなかった。C_{max} の変化の詳細については、PBPK Modelling Report（第 5 部 3.3.4 項）を参照のこと。

図 7　　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 first on-dosing day of multiple dose administration of capivasertib; triangle, simulated AUC or C_{max} for fourth on-dosing day of multiple dose administration of capivasertib.
Capivasertib dosing regimen is 400 mg BD 4 days on, 3 days off in all the simulations.
Source: Figure 1, PBPK Modelling Report, Module 5.3.3.4.

CYP3A 誘導及び阻害

強い CYP3A4 阻害薬

健康被験者を対象とした試験で、強い CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾールをカピバセルチブ 80 mg と単回併用投与したときのカピバセルチブの AUC_{inf} 及び C_{max} は、カピバセルチブ 80 mg 単回単独投与と比較して、それぞれ 95%（90% CI：82%～110%）及び 70%（90% CI：56%～86%）増加した（イトラコナゾールとの DDI 試験［D3614C00004］CSR、11.4.1.3 項参照）。PBPK モデル解析において、臨床用量のスケジュールで、イトラコナゾールを併用したときのカピバセルチブの AUC 及び C_{max} の増加率は、それぞれ 52%～56%及び 30%～35%と予測された（図 7、PBPK Modelling Report［第 5 部 3.3.4 項］参照）。

中程度の CYP3A4 阻害薬

PBPK モデル解析により、エリスロマイシン及びベラパミルの併用投与によるカピバセルチブの AUC の増加率は、それぞれ 41%～42%及び 40%～41%と予測され（図 7、PBPK Modelling Report［第 5 部 3.3.4 項］参照）、これは患者間変動の範囲内であると考えられた。

弱い CYP3A4 阻害薬

PBPK モデル解析により、臨床用量の投与スケジュールで、弱い CYP3A4 阻害薬であるシメチジンによるカピバセルチブの AUC の増加率は 5%～6%と予測された（図 7、PBPK Modelling Report［第 5 部 3.3.4 項］参照）。母集団薬物動態解析では、弱い CYP3A4 阻害薬（概ね弱い阻害薬、93 例［11.9%］の患者が服用）がカピバセルチブの薬物動態に統計学的に有意な影響を及ぼすものとして特定されなかった（CAPI-MS-2022-005［第 5 部 3.3.5 項］、6.2.6 項参照）。

強い CYP3A4 誘導薬

前立腺癌患者を対象とした試験で、強い CYP3A4 誘導薬であるエンザルタミドはカピバセルチブの AUC を約 40%～50%減少させ（Kolinsky et al 2020、2.7.2.2.1.2.10 項参照）、PBPK モデル解析において、リファンピシンはカピバセルチブの AUC を 69%～73%減少させると予測された（図 7、PBPK Modelling Report［第 5 部 3.3.4 項］参照）。

弱い CYP3A4 誘導薬

母集団薬物動態解析では、弱い CYP3A4 誘導薬（44 例［5.6%］の患者が服用）がカピバセルチブの薬物動態に統計学的に有意な影響を及ぼすものとして特定されなかった（CAPI-MS-2022-005［第 5 部 3.3.5 項］、6.2.6 項参照）。

したがって、弱い又は中程度の CYP3A4 阻害薬又は弱い CYP3A4 誘導薬を併用投与するときにカピバセルチブの用量調節の必要はないと考えられた。強い CYP3A4 阻害薬を併用投与するときは、カピバセルチブの用量を 320 mg BD に減量する必要がある。強い CYP3A4 誘導薬の併用投与は推奨されない。中程度の CYP3A4 誘導薬の併用投与には注意が必要である。

UGT2B7 阻害薬

PBPK モデルを用いて、UGT2B7 阻害薬プロベネシドと併用投与したときのカピバセルチブの曝露量を予測した。シミュレーションの結果から、カピバセルチブの AUC は 23%～37%増加したが（図 7、PBPK Modelling Report［第 5 部 3.3.4 項］、Table 19 参照）、臨床的な意義はないと判断された。

胃酸分泌抑制薬

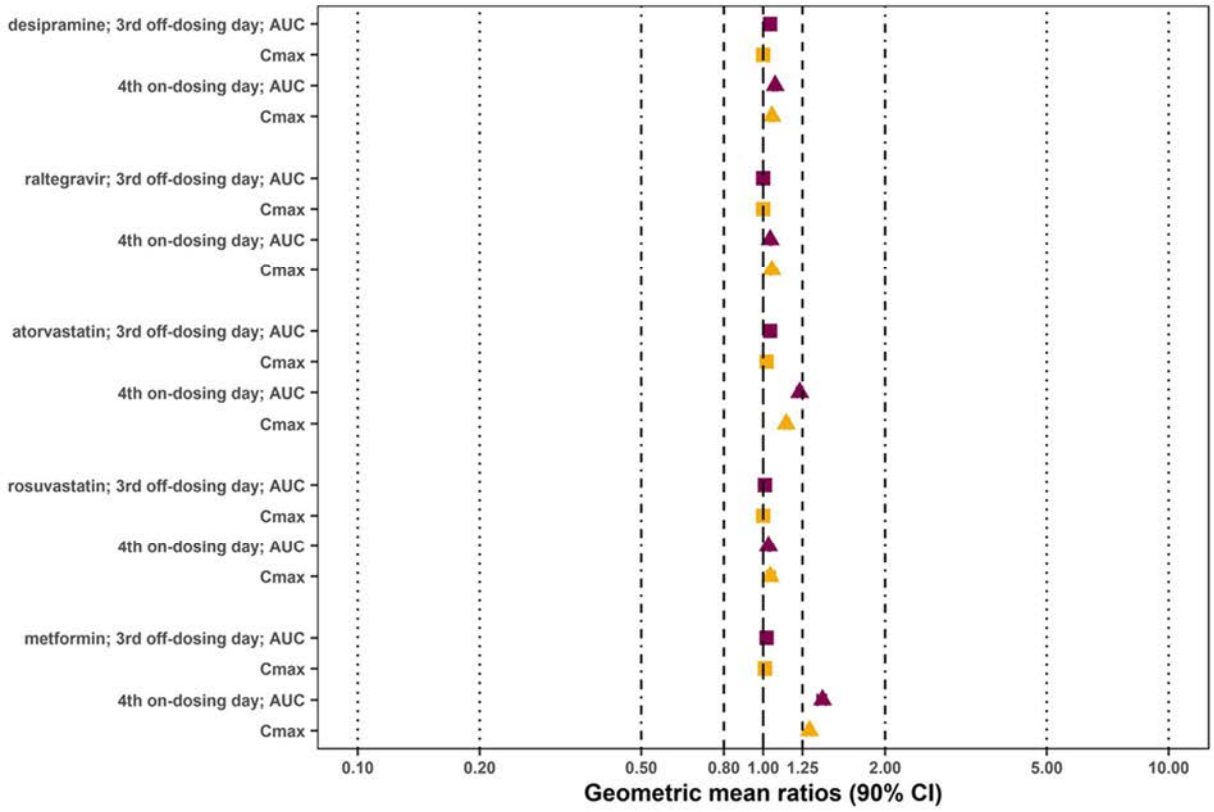
健康被験者において、ラベプラゾール 20 mg BD を 3 日間反復投与した後にカピバセルチブ 400 mg を単回併用投与しても、カピバセルチブの曝露量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。一晩絶食後にラベプラゾール非併用時に対するラベプラゾール併用時の AUC 及び C_{max} の GMR は、それぞれ 0.94（90% CI：0.87～1.02）及び 0.73（90% CI：0.64～0.84）であった。（食事／PPI の影響試験［D3614C00005］CSR、11.4 項参照）。更に、母集団薬物動態解析により PPI 及び／又は H2 受容体拮抗薬を服用している癌患者とこれらの胃酸分泌抑制薬を服用していない患者におけるカピバセルチブの曝露量を比較した。胃酸分泌抑制薬を併用投与した患者（26.0%）において、AUC_{ss} の比は 0.98（95% CI：0.93～1.03）と推定された。$C_{max,ss}$ の比は 0.94（95% CI：0.90～0.98）であった（CAPI-MS-2022-005［第 5 部 3.3.5 項］、6.2.6 項参照）。以上、これらの結果から、カピバセルチブは用量調節の必要なく、胃酸分泌抑制薬と併用できることが示された。

2.7.2.3.3.3.2　他の医薬品に及ぼすカピバセルチブの影響

カピバセルチブは *in vitro* 試験で CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4/5 及び UGT1A1 を阻害した（薬物動態試験の概要文 2.6.4.7.2 項及び 2.6.4.7.4 項参照）。

PBPK モデルを用いて、カピバセルチブ 400 mg BD を 4 日間投与 3 日間休薬で投与したときの相互作用薬としての DDI の可能性を予測した（図 8）。間欠投与のため、DDI の程度は投与日間で異なる。特に断りのない限り、以下の項で示される AUC の増加の範囲は、休薬 3 日目及び投与 4 日目のデータで表した。C_{max} の変化は、AUC の変化と比較して概して小さかったため、表示しなかった。C_{max} の変化の詳細については、PBPK Modelling Report（第 5 部 3.3.4 項）を参照のこと。

図 8　　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 third off-dosing day of capivasertib; triangle, simulated AUC or C_{max} for victims administered on the fourth on-dosing day of capivasertib.
Capivasertib dosing regimen is 400 mg BD 4 days on, 3 days off in all the simulations.
Source: Figure 2, PBPK Modelling Report, Module 5.3.3.4.

CYP2C9、CYP2D6 及び UGT1A1 基質

CYP2C9、CYP2D6 又は UGT1A1 基質との臨床薬物相互作用試験は実施していない。PBPK モデル解析により、CYP2C9、CYP2D6 及び UGT1A1 基質の AUC の増加は 10%未満と予測された（図 8、PBPK Modelling Report［第 5 部 3.3.4 項］参照）。

CYP2C9、CYP2D6 又は UGT1A1 基質との臨床的に意義のある相互作用は予測されなかった。

CYP3A4 基質

ミダゾラムとの DDI 試験（D3614C00003）において、カピバセルチブ 400 mg を 4 日間投与 3 日間休薬で投与したとき、CYP3A4 基質のミダゾラムの AUC は、休薬 3 日目に 13%（90% CI：-3%～+32%）、投与 4 日目に 75%（90% CI：50%～105%）増加した。これらの結果から、カピバセルチブは弱い CYP3A4 阻害薬であることが示された（ミダゾラムとの DDI 試験［D3614C00003］CSR、Table 20 参照）。

主に CYP3A 代謝により消失し治療域が狭い薬剤については、用量調節が必要な場合がある。これらの薬剤の添付文書に記載されている指示を参照すること。

肝トランスポーター（OATP1B1、OATP1B3）及び腎トランスポーター（MATE1、MATE2-K、OCT2）

カピバセルチブは、薬物トランスポーターである BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害することが *in vitro* で観察された（薬物動態試験の概要文 2.6.4 項、表 22 参照）。PBPK モデル解析により、カピバセルチブは、OATP1B1 及び OATP1B3 プローブ基質であるアトルバスタチン（CYP3A4 基質でもある）（4%～23%増加すると予測）並びに BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 のプローブ基質であるロスバスタチン（1%～3%増加すると予測）の AUC に影響を及ぼさないことが予想された。MATE1、MATE2-K 及び OCT2 のプローブ基質であるメトホルミン（AUC は 2%～40%増加）については、臨床的に意義のある相互作用は予測されなかった（図 8、PBPK Modeling Report［第 5 部 3.3.4 項］参照）。

OATP1B1 及び／又は OATP1B3 の阻害に対して感受性があり CYP3A4 で代謝される薬剤の曝露量や、MATE1、MATE2-K 及び／又は OCT2 の阻害に対して感受性のある薬剤の曝露量は、カピバセルチブの併用投与により増加する可能性がある。これらの薬剤は、その治療域に応じて、用量調節が必要な場合がある。これらの薬剤の添付文書に記載されている指示を参照すること。

2.7.2.3.3.3.3　カピバセルチブ＋フルベストラントの相互作用

進行性の ER 陽性/HER2 陰性乳癌患者を対象とした FAKTION 試験で、カピバセルチブ＋フルベストラント群及びプラセボ＋フルベストラント群のフルベストラントのトラフ濃度を比較したところ、カピバセルチブは血漿中フルベストラント濃度に臨床的に意義のある影響は示さなかった（Jones et al 2020 及び表 5 参照）。

表 5　　FAKTION 試験：フルベストラントの平均最低濃度（C_{min}）の薬物動態解析

Cycle and Day	Placebo				Capivasertib			
	Geometric mean C_{min}	95% CI (Geometric mean C_{min})		n	Geometric mean C_{min}	95% CI (Geometric mean C_{min})		n
C1 D15	9.64	8.87	10.46	60	9.47	8.54	10.49	56
C2 D1	13.26	12.08	14.48	57	14.57	13.34	15.92	56
C3 D1	10.34	9.60	11.13	48	10.46	9.63	11.36	46

Source: Table 5 from Jones et al 2020 (supplementary information).

FTIH 試験（D3610C00001）で、血漿中カピバセルチブ濃度に対するフルベストラントの影響は認められなかった（パート E 及び F）。カピバセルチブ＋フルベストラント投与時の血漿中カピバセルチブ濃度は、カピバセルチブ単独投与時と類似していた（表 6）。

表 6　FTIH 試験（D3610C00001）：フルベストラント併用投与患者（パート E 及び F）及びフルベストラント非併用投与患者（パート C 及び D）における用量（400 mg まで）で補正した血漿中カピバセルチブ濃度

Concentration (ng/mL)	Pre-dose		2 hours		4 hours	
Study parts[a]	C and D[b]	E and F[c]	C and D[b]	E and F[c]	C and D[b]	E and F[c]
N	103	59	100	56	100	55
Geometric mean	272	249	1085	1270	773	835
95% CI	238, 309	207, 301	942, 1250	1119, 1441	678, 883	732, 952

[a] FTIH Study (D3610C00001) Visit 5 (Day 11).

[b] Parts C and D: capivasertib 480 mg without concomitant fulvestrant.

[c] Parts E and F: capivasertib 400 mg with concomitant fulvestrant.

母集団薬物動態解析では、フルベストラント併用投与患者とフルベストラント非併用投与患者の AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の比は、それぞれ 1.05（95% CI：1.01～1.09）及び 1.06（95% CI：1.02～1.10）であった。これらの結果から、フルベストラントはカピバセルチブの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された（CAPI-MS-2022-005［第 5 部 3.3.5 項］、6.2.6 項参照）。

2.7.2.3.4　カピバセルチブの薬力学、薬物動態－薬力学関係及び曝露－反応関係

2.7.2.3.4.1　薬力学及び薬物動態－薬力学関係

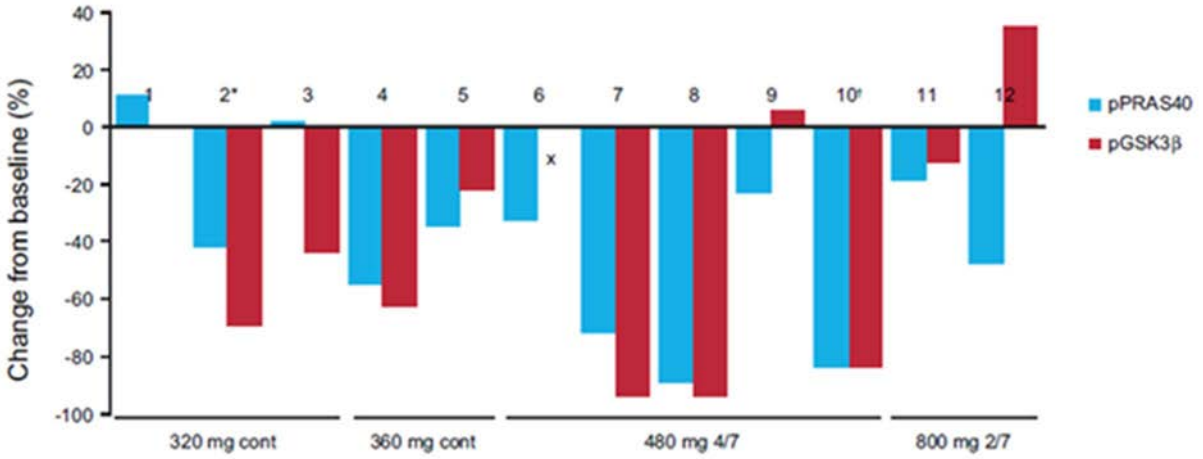
FTIH 試験（D3610C00001）及び日本人の安全性／薬物動態試験（D3610C00004）のデータから、カピバセルチブ投与後の AKT 阻害が示された。様々な用量及びスケジュールで投与された進行固形悪性腫瘍患者 12 例（9 例：FTIH 試験［D3610C00001：パート A～C］、3 例：日本人の安全性／薬物動態試験［D3610C00004］）の腫瘍のペア生検により、標的分子への作用を評価した（Banerji et al 2018）。pAKT、pPRAS40、pGSK3β 及び FOXO1/3a 核染色を含む AKT 経路エフェクターの変化は、免疫組織化学的検査で評価した。非臨床薬物動態、薬力学及び有効性のデータを用いて、主要バイオマーカーである pPRAS40 及び pGSK3β のリン酸化における変化の PoM の閾値（標的での PoM として、pPRAS40 の 50%超の阻害又は pGSK3β の 30%超の阻害を示す）を決定した。

カピバセルチブ投与後、少なくとも 7 日間投与で、薬力学バイオマーカーのダウンレギュレーションが認められた。12 サンプルのペア生検のうち 4 サンプルで pPRAS40 の 50%超の阻害が認められ、11 サンプルのペア生検のうち 6 サンプルで pGSK3β の 30%超の減少が認められた。11 サンプル中 4 サンプルが両評価項目に合致した（図 9）。また、カピバセルチブの投与により、pAKT の増加（ATP 競合的な作用機序と一致）、4EBP1 リン酸化の阻害、FOXO 核移行の増加が認められた。RP2D 及び 480 mg BD、4 日間投与 3 日間休薬で投与された 5 例で、pPRAS40 はベースラインから平均 59%減少し、pGSK3β は平均 67%減少した。これらの減少の程度は、非臨床での有効性に必要な薬力学反応と一致しており、480 mg BD 4 日間投与 3 日間休薬による標的阻害は、320 mg BD 連日投与と比較して強かった（図 9、Banerji et al 2018）。

FTIH 試験（D3610C00001）での PRP の薬力学解析では、反復投与で pPRAS40 及び pGSK3β の一貫した阻害が示されたが、血液中の用量－反応関係に関して決定的な結論を下すことはできなかった。カピバセルチブの薬力学活性を示す追加の観察結果として、血漿及び血中ブドウ糖、イ

ンスリン及び C-ペプチド濃度の上昇が認められた（Banerji et al 2018）。データを総合すると、単独投与の RP2D での AKT の阻害が示された。

図 9　　FTIH 試験（D3610C00001）パート A 及び日本人の安全性／薬物動態試験（D3610C00004）：腫瘍のペア生検における pGSK3β 及び pPRAS40 の H スコアに対する影響



Cont = Continuous; 4/7 = 4 days on, 3 days off; 2/7 = 2 days on, 5 days off.

Percentage change is based on the average H score for individual biomarkers in baseline and on-treatment biopsies from 3 non-consecutive tissue sections.　Each pair of bars represents data from an individual patient.　X indicates missing data.

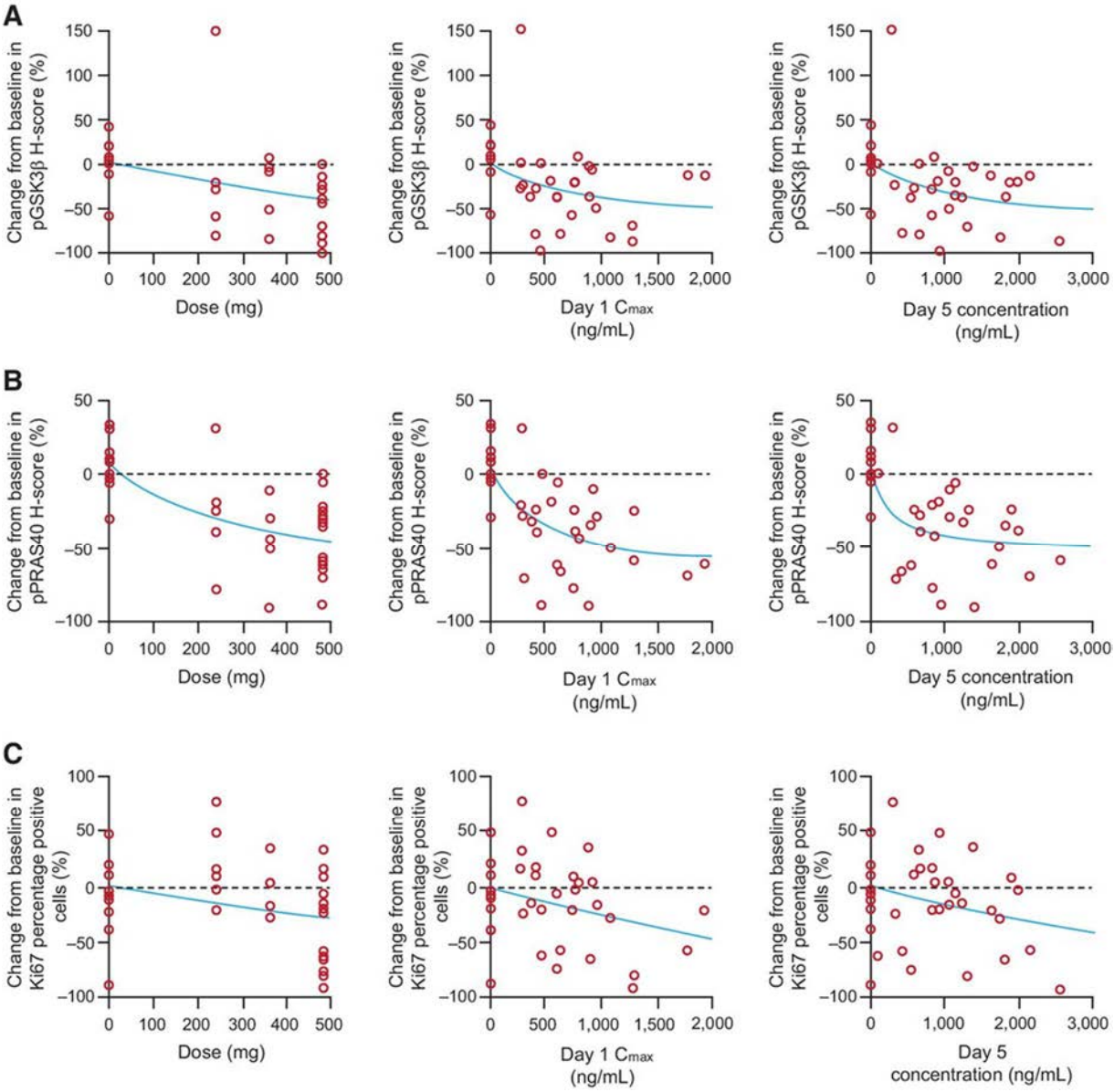
Tumour types: 1: clear-cell renal carcinoma; 2: colorectal adenocarcinoma (KRAS-mutant colorectal cancer); 3: hypopharyngeal cancer; 4: breast cancer; 5: mesothelioma; 6: mesothelioma; 7: colorectal adenocarcinoma; 8: medullary thyroid cancer; 9: liver metastasis from colorectal adenocarcinoma; 10: adenosquamous cervical carcinoma (*PIK3CA E545K* mutant cervical cancer; patient enrolled in Study D3610C00001 Part C), 11: adenocarcinoma, intestinal type; 12: melanoma.

Source: Figure 3B from Banerji et al 2018.

RP2D での AKT 阻害は、ER 陽性浸潤性乳癌患者における AKT 経路の変化に対するカピバセルチブ（480 mg BD）の短期曝露（4.5 日）の効果を検討した STAKT 試験のステージ 1 の結果からも支持された（Robertson et al 2020）。初回投与前及び投与 4.5 日間後（最終投与後 12 時間以内）に腫瘍のコア生検を実施し、免疫組織化学的検査により pPRAS40、pGSK3β 及び Ki67 のレベルを測定した。480 mg BD で 4.5 日間カピバセルチブを単独投与すると、主要バイオマーカーである pPRAS40 及び pGSK3β の H スコアは、プラセボと比較してベースラインから顕著に減少し、pGSK3β で-39.0%（$p = 0.006$）、pPRAS40 では-50.2%（$p < 0.0001$）（いずれも 17 例）であった。カピバセルチブ投与で、Ki67 染色により測定した細胞増殖が減少した（-23.4%、$p = 0.052$）。また、副次的シグナル伝達バイオマーカーである pS6 についても有意な変化が認められた（-30.0%、$p = 0.003$）。一方、pAKT 及び核内 FOXO3a はカピバセルチブの作用機序に一致して増加した（pAKT：117%、$p = 0.011$、核内 FOXO3a：844%、$p = 0.018$）。検討したカピバセルチブの低用量（360 mg BD 及び 240 mg BD）では、分析サンプル数は少なかったが（それぞれ 5 例及び 6 例）、pPRAS40 及び pGSK3β の絶対量及び割合（%）の減少がみられ、その程度は 480 mg BD でみられた変化と比較して小さかった。

更に薬物動態／薬力学解析を行った結果、カピバセルチブ単独投与によるバイオマーカーの変化は用量及び濃度依存的であることが示された（図 10）。

図 10　　STAKT 試験：（A）pGSK3β、（B）pPRAS40 及び（C）Ki67 の実測値とモデルによる予測の用量－反応及び濃度－反応関係（ベースラインからの変化量［%］）



Source: Figure 4 from Robertson et al 2020.

2.7.2.3.4.2　患者を対象とした試験における曝露－反応関係

2.7.2.3.4.2.1　有効性の結果に及ぼす曝露の影響

CAPItello-291 試験では、曝露－反応解析の対象集団全体及び変異ありの集団の PFS の Kaplan-Meier 曲線は、曝露量指標の四分位ごとの集団間で統計学的に有意な差は認められなかった（Benjamini-Hochberg 法を用いた）。解析対象集団全体及び変異ありの集団のカピバセルチブ群について、Cox 比例ハザードモデルを構築し、変数選択をステップワイズに行い共変量を評価し

た。カピバセルチブの曝露量は、PFS の有意な予測因子ではなかった（CAPI-MS-2022-006［第 5 部 3.4.2 項］、4.1.3.1 項及び 4.1.3.2 項参照）。

曝露量指標と ORR 間の曝露－反応関係は、解析対象集団全体又は変異ありの集団のそれぞれにおいて、曝露量指標を四分位で分類したカテゴリデータとした場合及び連続データとした場合でも統計学的に有意な差を示さなかった。また、統計学的に有意となる共変量はなかった（CAPI-MS-2022-006［第 5 部 3.4.2 項］、4.1.3.3 項参照）。

結論として、曝露－反応解析の対象集団全体及び変異ありの集団において CAPItello-291 試験で検討した用量及び投与スケジュールで観察された範囲でのカピバセルチブの曝露量と PFS 及び ORR との間に関連性はなかった。

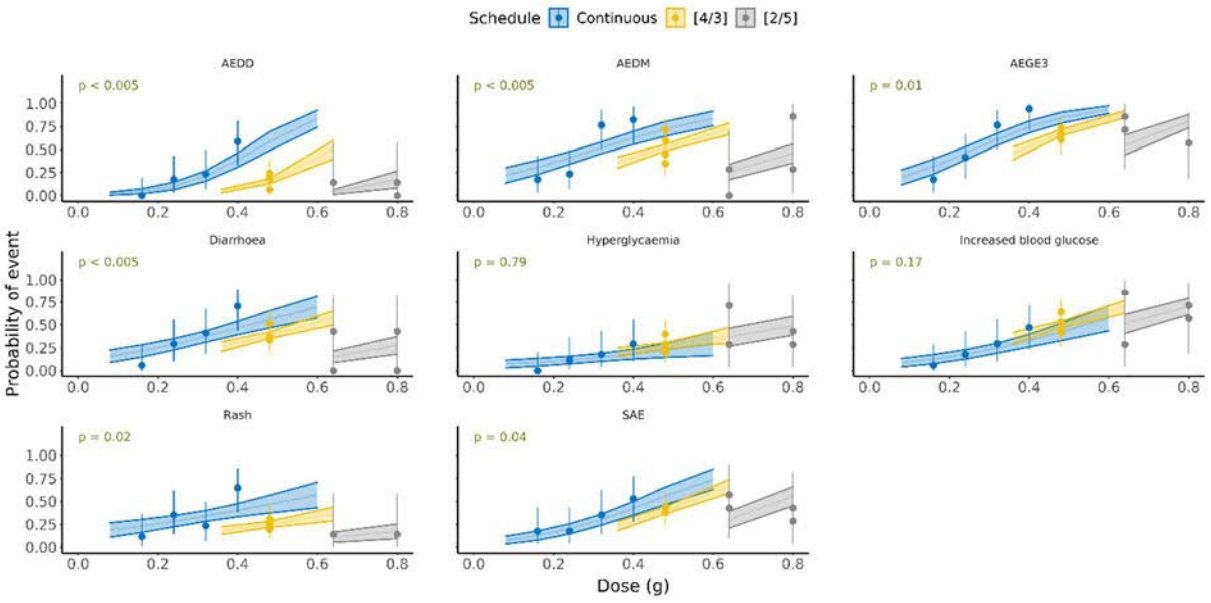
2.7.2.3.4.2.2　安全性の結果に及ぼす用量及び曝露の影響

カピバセルチブ単独投与の曝露－反応解析

カピバセルチブ単独投与の 3 つの第 I 相試験（FTIH 試験［D3610C00001］、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］）の薬物動態及び安全性データを併合し、解析に使用した。全体として、曝露－反応解析の結果から、選択された有害事象（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、Grade 3 以上の有害事象、Grade 2 以上の下痢及び発疹）の発現率は、カピバセルチブの 1 週間の曝露量と特に関係することが示された（CAPI-MS-2022-004［第 5 部 3.4.2 項］、Figure 12 参照）。Grade 2 以上の高血糖及び 13.9 mmol/L 超の血糖値の増加などの一部の有害事象の発現率は、1 回の投与（12 時間）のうちの C_{max} 又は AUC と特に関係することが示された（CAPI-MS-2022-004［第 5 部 3.4.2 項］、Figure 13 参照）。

これらの解析の結果から、カピバセルチブ単独での間欠投与は、連日投与スケジュールと比較して選択された有害事象に対する忍容性が高いことが示された。一方、高血糖を発現する確率は、連日投与又は間欠投与スケジュールで異なる可能性は低いと考えられた（図 11）。

図 11　　用量と AEDD、AEDM、Grade 3 以上の有害事象、下痢、発疹、重篤な有害事象、高血糖及び血糖値の増加との関係



Source: Figure S3, Exposure-Response Safety Modelling Report (CAPI-MS-2022-004, Module 5.3.4.2).
Dot and small vertical solid line: quartile of exposure metric with 95% CI; solid line and coloured area: E-R (exposure-response) relationship with 95% CI; p-value represents the significance level of schedule.

カピバセルチブ＋フルベストラント併用投与の曝露－反応解析

第 I 相 FTIH 試験（D3610C00001）のパート E 及び F と第 III 相 CAPItello-291 試験（N = 414）を併合した薬物動態及び安全性データより、曝露－安全性の関係について更に評価した。

400 mg BD を 4 日間投与 3 日間休薬で投与したとき、カピバセルチブの曝露量と投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、Grade 1 以上の有害事象、Grade 2 以上の下痢、Grade 2 以上の発疹、Grade 3 以上の高血糖、13.9 mmol/L 超の血糖値増加との間には統計学的に有意な関係は検出されなかった。カピバセルチブの曝露量と用量変更（休薬及び／又は減量）に至った有害事象の発現率との間には、統計学的に有意な曝露－反応関係が認められた（CAPI-MS-2022-006［第 5 部 3.4.2 項］参照）。しかし、統計学的な有意性の有無にかかわらず、全ての曝露－安全性の関係は平坦であった。

ステップワイズによる共変量解析の結果、65 歳以上の患者は、65 歳未満の患者と比較して用量変更に至った有害事象の発現率は 2.5 倍高いことが示された。しかし、65 歳以上の患者の AUC の中央値の増加はわずか 12%であった。予測では、65 歳以上の全患者の AUC を 20%又は 50%減少させても、用量変更に至った有害事象の発現率はそれぞれ 4%及び 10%の減少のため、65 歳以上の全患者に減量を行っても用量変更に至った有害事象の発現率に及ぼす影響は小さいと予想された。その他の共変量について検討した結果、性別、腎機能、肝機能、人種、体重及び有害事象の既往の有無と用量変更に至った有害事象との間に関連性がないことが示唆された（CAPI-MS-2022-006［第 5 部 3.4.2 項］参照）。

したがって、併合したデータに基づく曝露－安全性解析では、CAPItello-291 試験で観察された曝露量範囲で、カピバセルチブの曝露とこれらの安全性評価項目との間に臨床的に意義のある関係は認められないことが予測された。これらの解析結果は、いずれの部分集団の患者でも事前の用量調節の必要性を示していなかった。

2.7.2.3.4.2.3　QT に及ぼす曝露の影響

カピバセルチブを 80～800 mg で投与された進行固形悪性腫瘍患者のデータの曝露－反応解析に基づき、400 mg BD 投与時の定常状態における C_{max}（1223 ng/mL）で予測された平均 QTcF 延長は 3.87 ms、90% CI 上限値は 4.97 ms であった。本解析から、カピバセルチブは、400 mg BD を 4 日間投与 3 日間休薬する投与スケジュールで、催不整脈作用に関連する QT 延長の臨床的に重要なリスクを有さないことが示唆された（Population C-QT/QTc Relationship Analysis、第 5 部 3.4.2 項参照）。

2.7.2.4　カピバセルチブの投与根拠

フルベストラントと併用投与するカピバセルチブの承認申請用量は、400 mg BD を 4 日間投与 3 日間休薬である。フルベストラントの RD は、Day 1、15、29 及びその後は標準診療に従って月に 1 回 500 mg 投与である。

カピバセルチブの承認申請用量及びスケジュールは、本化合物の非臨床及び臨床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。フルベストラント併用投与における用法及び用量の選定は、単独投与における用法及び用量の選定後に行われた。

2.7.2.4.1　カピバセルチブの単独投与

非臨床試験において、投与日の曝露量を増加させることによって、間欠投与スケジュールでも連日投与スケジュールと同様の有効性が得られることが示された。異種移植試験の結果から、臨床的に意義のある曝露量で間欠投与スケジュールを使用することにより、1 週間あたりの総投与量が減少し（薬理試験の概要文 2.6.2.2.2 項）、ベネフィット・リスクプロファイルが改善する可能性が示唆された。

カピバセルチブの FTIH 試験（D3610C00001）では、連日投与スケジュール及び 2 つの間欠投与スケジュールを評価した（いずれも BD）。連日投与スケジュールは 80～600 mg の用量範囲で、間欠投与スケジュールは 480 mg 及び 640 mg を 4 日間投与 3 日間休薬、又は 640 mg 及び 800 mg を 2 日間投与 5 日間休薬で検討した。RP2D は、連日投与で 320 mg、4 日間投与 3 日間休薬で 480 mg、2 日間投与 5 日間休薬で 640 mg であった。いずれの場合も、各スケジュールの 1 段階高い用量で認められた DLT の例数は、治験実施計画書で規定した不耐用量の基準には合致していなかったが（表 3）、長期忍容性を含むデータ全体に基づいて、より低い用量を RP2D として選択した（2.7.2.2.1.2.1 項、表 3）。

進行固形悪性腫瘍患者 12 例から得た腫瘍のペア生検の解析結果から（D3610C00001 試験及び D3610C00004 試験）、480 mg BD 投与での標的阻害作用（AKT 経路シグナル伝達バイオマーカーpGSK3β 及び pPRAS40）は概して、320 mg 及び 360 mg BD 投与と比較して強いことが示された。また、STAKT 試験では、ペア生検において、480 mg BD 投与時に AKT 経路バイオマーカー（pGSK3β、pPRAS40、副次的シグナル伝達バイオマーカーpS6）及び細胞増殖マーカーKi67 に、プラセボと比較してベースラインからの減少について統計学的に有意な薬力学変化が示された。バイオマーカーと Ki67 に対して用量依存的な変化がみられ、360 mg BD 及び 240 mg BD のコホートでは、バイオマーカーの変化の程度は 480 mg BD コホートより小さかったが、症例数が少なかったことから統計解析には限界があった（2.7.2.3.4.1 項）。

4 日間投与 3 日間休薬の間欠投与は、全体的に忍容性プロファイルが良好であったため（DLT は認められなかった）、その後の臨床試験における投与スケジュールとして選択された（2.7.2.2.1.2.1 項）。事後的に実施した第I相試験データを併合した曝露－反応解析は、これを更に支持していた。重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、Grade 2 以上の下痢、Grade 2 以上の発疹、用量変更に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は、これらの安全性に関する事象が 1 週間あたりの総曝露量と関連しているため、連日投与と比較して 4 日間投与 3 日間休薬でより低いと推定された（2.7.2.3.4.2.2 項）。上記の有害事象の発現率は、320 mg BD の連日投与と比較して 480 mg BD の 4 日間投与 3 日間休薬で低いことが示された。また、曝露－反応解析によって、Grade 3 以上の高血糖及び血糖値増加（13.9 mmol/L 超）の発現率は 1 回の投与で得られる曝露量によって変化し、480 mg を 4 日間投与 3 日間休薬は 640 mg を 2 日間投与 5 日間休薬と比較して良好であることが示された（CAPI-MS-2022-004［第 5 部 3.4.2 項］参照）。

以上のデータから、カピバセルチブ 480 mg 単独投与の忍容性は、4 日間投与 3 日間休薬のスケジュールで良好であり、薬力学的効果はプラトーに達していないながらも、その曝露量及び標的結合は、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。

2.7.2.4.2　カピバセルチブ＋フルベストラントの併用投与

FAKTION 試験の第 Ib 相パートで、カピバセルチブ＋フルベストラントの併用投与での RD 及び投与スケジュールは、400 mg BD を 4 日間投与 3 日間休薬と決定された。DLT は 400 mg で認められなかったが、480 mg は適切な忍容性維持の観点から検討しなかった（2.7.2.2.1.2.11 項）。

選択した用量及びスケジュール（400 mg BD を 4 日間投与 3 日間休薬）により、ER 陽性乳癌非臨床モデル（薬理試験の概要文 2.6.2.2.2.3.5 項参照）で有効性を得るために必要な曝露量を得られた。特に、400 mg の用量に近似した曝露量で最大の有効性が認められた。また、用量反応性が認められ、曝露量が低いほど有効性は低かった。

承認申請適応におけるカピバセルチブ 400 mg BD を 4 日間投与 3 日間休薬とフルベストラント併用投与の臨床的有効性は、第 III 相 CAPItello-291 試験でプラセボ＋フルベストラント投与と比較した PFS の改善によって示された（臨床概要 2.7.3 参照）。

CAPItello-291 試験のデータから、カピバセルチブ＋フルベストラント併用投与が管理可能で忍容性のある安全性プロファイルを有することが示された。有害事象の大半は Grade 1 及び 2 であり、毒性は毒性管理ガイドラインに従って減量及び休薬、及び／又は支持療法で概ね管理可能であった。約半数の患者（56%）は有害事象による用量変更を必要とせず、400 mg の用量に忍容性があった。20%の患者のみが減量に至った有害事象を発現し、その大半は最初の 2 サイクル投与以内で安定用量に達した。有害事象によりカピバセルチブ投与を中止した患者は少なかった（13%）。

第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験の母集団薬物動態解析では、人口統計学的特性やその他の特性（年齢、人種、性別、体重、肝機能障害及び腎機能障害）はカピバセルチブの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.2 項）。PFS 及び ORR の曝露－反応解析については、CAPItello-291 試験で曝露量と有効性との関連性は示されなかった（2.7.2.3.4.2.1 項）。第I相試験（D3610C00001 パート E 及び F）及び CAPItello-291 試験のデータの併合解析で、400 mg BD を 4 日間投与 3 日間休薬とフルベストラントの併用投与で顕著な曝露－反応関係はほとんどの安全性評価項目で特定されなかった。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、統計学的に有意な関係が認められた（2.7.2.3.4.2.2 項）。このことから、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り、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すと考えられた。

以上のことから、CAPItello-291 試験における良好なベネフィット・リスクプロファイルは、申請する対象集団に対して、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・用量として 400 mg BD、4 日間投与 3 日間休薬スケジュールによる投与を支持した。

2.7.2.5　特別な試験

この開発プログラムでは、特別な試験や前項で既に述べた試験に対しての追加試験は実施しなかった。

2.7.2.6　付録

表 7　　CAPItello-291 試験：薬物動態パラメータ

Study no. / location	**CAPItello-291 study/Module 5.3.5.1**				
Study design	Ongoing, Phase III, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, randomised, multicentre study assessing the efficacy and safety of capivasertib + fulvestrant versus placebo + fulvestrant for the treatment of patients with locally advanced (inoperable) or metastatic HR+/HER2− breast cancer following recurrence or progression on or after AI therapy, with or without a CDK4/6 inhibitor.				
Subject type, n (M/F), age: mean (range)	Patients with locally advanced (inoperable) or metastatic HR+/HER2− breast cancer following recurrence or progression on or after AI therapy, with or without a CDK4/6 inhibitor. Capivasertib + fulvestrant: 6 (Japan intensive PK analysis set)				
Treatments (dosage, form, route, duration)	Capivasertib: 400 mg oral BD Days 1 to 4 in each week of a 28-day treatment cycle Fulvestrant: 500 mg on Day 1 of Weeks 1 and 3 of Cycle 1, and then on Day 1, Week 1 of each cycle Until disease progression unless there was evidence of unacceptable toxicity, or if the patient requested to stop the study treatment.				
Geometric mean PK parameters (Geometric CV%)					
Group	**Dose**	**$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng•h/mL)**	**C_{max} (ng/mL)**	**t_{max} (h) [a]**	**$AUC_{0\text{-}th}$ (ng•h/mL)**
Capivasertib + fulvestrant (Japan intensive PK analysis set)	Capivasertib: 400 mg Fulvestrant: 500 mg	6050.4117 (44.6259)	1697.4307 (55.1451)	1.49 (0.48, 2.02)	6052.6727 (44.6587)

[a] Presented as median (minimum, maximum).

AI = aromatase inhibitor; $AUC_{0\text{-}12h}$ = area under the plasma concentration versus time curve from 0 to 12h; $AUC_{0\text{-}th}$ = area under the plasma concentration versus time curve from 0 to the time of the last time point with a quantifiable drug concentration; BD =twice daily; CDK = cyclin-dependent kinase; C_{max} = observed maximum concentration; CV = coefficient of variation; HER2- = human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+ = hormone receptor-positive; no. = number; PK = pharmacokinetic(s); t_{max} = time of observed maximum concentration.

表 8　　進行固形悪性腫瘍患者にカピバセルチブを単回投与したときの薬物動態パラメータ

Study no. / location	**FTIH study (D3610C00001) (Parts A and B)/Module 5.3.3.2**
Study design	This was a Phase I, open-label, multicentre study to assess the safety, tolerability, preliminary anti-tumour activity and to characterise the PK of capivasertib when administered orally.
Subject type, n (M/F), age: mean (range)	Patients with advanced solid malignancies. Schedule 1: 80 mg BD: 5 (5/0); 58.2 (39-66); 160 mg BD: 5 (3/2); 59.6 (44-74); 240 mg BD: 6 (5/1); 54.2 (40-59); 320 mg BD: 12 (3/9); 48.5 (30-62); 400 mg BD: 11 (5/6); 61.3 (43-75); 480 mg BD: 6 (2/4); 56.2 (43-73); 600 mg BD: 2 (0/2); 44.5 (43-46). Schedule 2: 480 mg BD 4 days on, 3 days off: 11 (7/4); 57.8 (32-79); 640 mg BD 4 days on, 3 days off: 10 (7/3); 51.2 (37-62); 640 mg BD 2 days on, 5 days off: 8 (5/3); 48.3 (28-63); 800 mg BD 2 days on, 5 days off: 14 (9/5); 61.4 (51-67).
Treatments (dosage, form, route, duration)	Capivasertib capsules. Each patient received a single dose of capivasertib. Then, after 3 days to 7 days washout, following review of the pre-dose liver biochemistry, BD dosing was initiated and maintained. Schedule 1: Cohort 1: 80 mg dose BD; Cohort 2: 160 mg dose BD; Cohort 3: 240 mg dose BD; Cohort 4: 320 mg dose BD; Cohort 5: 400 mg dose BD; Cohort 6: 480 mg dose BD; Cohort 7: 600 mg dose BD. Schedule 2: Cohort 1: 480 mg dose BD for 4 days on, 3 days off; Cohort 2: 640 mg dose BD for 4 days on, 3 days off; Cohort 3: 640 mg dose BD for 2 days on, 5 days off; Cohort 4: 800 mg dose BD for 2 days on, 5 days off. Patients could continue to receive treatment as long as they continued to show clinical benefit, as judged by the investigator and in the absence of discontinuation criteria.

Geometric mean PK parameters (CV%)

Group	**Dose (mg)**	**$t_{1/2}$ [a] (h)**	**t_{max} [b] (h)**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{0-12} (ng•h/mL)**	**AUC_{0-t} (ng•h/mL)**	**AUC (ng•h/mL)**	**CL/F [a] (L/h)**	**Vss/F [a] (L)**	**$Fe_{(0-48)}$ [a] (%)**	**CL_r [a] (L/h)**
Schedule 1 continuous	80 BD	11.16 (2.746)	1.00 (0.63, 4.03)	127.2 (46.49)	557.4 (41.15)	791.1 (50.68)	834.7 (50.06)	104.2 (44.58)	1215 (376.7)	NC (NC)	NC (NC)
	160 BD	10.35 (1.06)	2.00 (0.98, 2.17)	426.7 (23.63)	1755 (37.75)	2294 (33.54)	2355 (32.69)	70.93 (24.83)	730.8 (344.2)	7.34 (0.4327)	5.807 (2.959)
	240 BD	10.02 (0.7716)	2.04 (0.50, 2.07)	392.4 (68.44)	1847 (51.76)	2514 (46.97)	2584 (46.27)	99.9 (38.09)	1111 (525.8)	3.795 (0.6163)	3.271 (1.464)
	320 BD	9.27 (1.642)	2.03 (1.00, 6.03)	842.4 (59.88)	3425 (47.24)	4411 (45.37)	4504 (45.23)	77.03 (30.81)	727.5 (325.1)	6.559 (3.221)	5.243 (2.579)
	400 BD	9.857 (0.8631)	2.02 (1.00, 4.08)	802.5 (52.22)	3733 (40.08)	4996 (40.89)	5134 (41.44)	83.43 (30.92)	866.7 (329.4)	5.317 (1.883)	4.504 (1.779)

表 8　　進行固形悪性腫瘍患者にカピバセルチブを単回投与したときの薬物動態パラメータ

Study no. / location	**FTIH study (D3610C00001) (Parts A and B)/Module 5.3.3.2**										
	480 BD	8.365 (0.9516)	2.04 (0.55, 4.18)	1525 (52.97)	6099 (46.31)	8022 (49.46)	8144 (49.32)	64.49 (29.54)	583.3 (211.3)	NC (NC)	NC (NC)
	600 BD	9.809 (1.687)	2.17 (2.00, 2.38)	1265 (35.64)	5085 (36.68)	6358 (36.86)	6522 (37.88)	96.43 (37.85)	855.3 (290.7)	5.369 (2.087)	4.87 (0.8113)
Schedule 2 intermittent	480 BD 4 days on, 3 days off	10.25 (2.154)	1.98 (0.92, 4.00)	1037 (57.09)	4718 (58.4)	6263 (55.83)	6445 (55.02)	85.02 (51.04)	916.6 (618.5)	6.899 (2.138)	6.127 (2.708)
	640 BD 4 days on, 3 days off	8.461 (1.164)	2.00 (1.00, 4.17)	2248 (71.72)	9388 (54.42)	11810 (55.38)	11990 (55.84)	59.53 (26.89)	517 (245.1)	5.922 (3.589)	3.343 (1.667)
	640 BD 2 days on, 5 days off	9.506 (1.821)	1.62 (0.57, 4.05)	1213 (74.57)	5188 (65.92)	6686 (56.99)	6851 (55.13)	105.1 (55.87)	1121 (830.8)	5.392 (3.511)	5.293 (0.6713)
	800 BD 2 days on, 5 days off	9.227 (1.547)	2.00 (0.98, 4.03)	2108 (49.98)	9337 (59.73)	11990 (58.32)	12290 (57.36)	75.68 (50.57)	740.1 (569.8)	4.348 (0.8828)	3.233 (1.947)

[a] Presented as arithmetic mean (SD).

[b] Presented as median (minimum, maximum).

Note: PK parameters were not calculated for Parts C-F in this study.

AUC = area under the plasma concentration-time curve from 0 hours to infinity; AUC_{0-12} = area under the plasma concentration-time curve from 0 hours to 12 hours; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from 0 hours to time t; BD = twice daily; CL/F = apparent plasma clearance; CL_r = renal clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV＝coefficient of variation; F = female; $Fe_{(0-48)}$ = fraction of dose excreted into urine from 0 hours to 48 hours; FTIH = first time in human; M = male; n = number of subjects in analysis; NC=not calculated; no. = number; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = half-life; t_{max} = time to maximum plasma concentration; V_{ss}/F = apparent volume of distribution at steady state.

表 9　　進行固形悪性腫瘍患者にカピバセルチブを反復投与したときの薬物動態パラメータ

Study no. / location	**FTIH study (D3610C00001) (Parts A and B)/Module 5.3.3.2**
Study design	This was a Phase I, open-label, multicentre study to assess the safety, tolerability, preliminary anti-tumour activity and characterise the PK of capivasertib when administered orally.
Subject type, n (M/F), age: mean (range)	Patients with advanced solid malignancies. Schedule 1: 80 mg BD: 5 (5/0); 58.2 (39-66); 160 mg BD: 5 (3/2); 59.6 (44-74); 240 mg BD: 6 (5/1); 54.2 (40-59); 320 mg BD: 12 (3/9); 48.5 (30-62); 400 mg BD: 11 (5/6); 61.3 (43-75); 480 mg BD: 6 (2/4); 56.2 (43-73); 600 mg BD: 2 (0/2); 44.5 (43-46). Schedule 2: 480 mg BD 4 days on, 3 days off: 11 (7/4); 57.8 (32-79); 640 mg BD 4 days on, 3 days off: 10 (7/3); 51.2 (37-62); 640 mg BD 2 days on, 5 days off: 8 (5/3); 48.3 (28-63); 800 mg BD 2 days on, 5 days off: 14 (9/5); 61.4 (51-67).
Treatments (dosage, form, route, duration)	Capivasertib capsules. Each patient received multiple doses of capivasertib BD. There were 2 schedules: Schedule 1: Cohort 1: 80 mg dose BD; Cohort 2: 160 mg dose BD; Cohort 3: 240 mg dose BD; Cohort 4: 320 mg dose BD; Cohort 5: 400 mg dose BD; Cohort 6: 480 mg dose BD; Cohort 7: 600 mg dose BD. Schedule 2: Cohort 1: 480 mg dose BD for 4 days on, 3 days off; Cohort 2: 640 mg dose BD for 4 days on, 3 days off; Cohort 3: 640 mg dose BD for 2 days on, 5 days off; Cohort 4: 800 mg dose BD for 2 days on, 5 days off. Patients could continue to receive treatment as long as they continued to show clinical benefit, as judged by the investigator and in the absence of discontinuation criteria.

Geometric mean PK parameters (CV%)

Group	**Dose (mg)**	**$t_{ss,max}$ (h) [a]**	**$t_{ss,last}$ (h) [a]**	**$C_{ss,max}$ (ng/mL)**	**$C_{ss,min}$ (ng/mL)**	**$AUC_{ss(0-t)}$ (ng•h/ mL)**	**AUC_{ss} (ng•h/ mL)**	**CL_{ss}/F (L/h) [b]**	**R_{ac} (ratio) [b]**	**TCP (ratio) [b]**	**C_{min} ratio D15/ D8 (ratio)**	**C_{min} ratio D11/ D4 (ratio)**	**C_{min} ratio D9/D2 (ratio)**
Schedule 1 continuous	80 BD	1.97 (0.82, 2.10)	11.77 (9.98, 12.00)	172.3 (24.74)	47.55 (62.61)	912.1 (40.42)	955.7 (44.16)	89.7 (35.98)	1.757 (0.4393)	1.166 (0.2418)	0.8709 (34.9)	-	-
	160 BD	2.00 (0.50, 2.03)	10.03 (10.00, 12.00)	653.2 (59.9)	102.3 (77.72)	2839 (50.28)	2951 (54.03)	59.97 (29.49)	1.808 (0.789)	1.348 (0.5923)	NC (NC)	-	-
	240 BD	2.01 (2.00, 2.05)	10.14 (10.00, 12.00)	666.3 (39.85)	111.4 (37.58)	3001 (36.45)	3127 (36.2)	80.74 (27.73)	1.766 (0.5227)	1.255 (0.3592)	0.8777 (41.62)	-	-
	320 BD	2.02 (1.00, 4.65)	11.07 (9.83, 12.10)	982.2 (30.14)	190.9 (46.64)	4938 (31.48)	5092 (30.03)	65.2 (17.68)	1.609 (0.627)	1.222 (0.4883)	0.9017 (27.32)	-	-

表 9　　進行固形悪性腫瘍患者にカピバセルチブを反復投与したときの薬物動態パラメータ

Study no. / location	**FTIH study (D3610C00001) (Parts A and B)/Module 5.3.3.2**												
	400 BD	2.00 (0.98, 4.03)	10.00 (9.98, 12.00)	1223 (71.76)	297.4 (61.05)	6261 (56.35)	6617 (55.32)	68.21 (36.47)	2.052 (0.5276)	1.521 (0.4298)	1.457 (9.225)	-	-
	480 BD	1.54 (1.00, 6.00)	11.99 (9.92, 12.10)	2030 (42.01)	238 (96.65)	9818 (14.55)	10010 (11.02)	48.18 (5.396)	2.041 (0.7748)	1.592 (0.6455)	NC (NC)	-	-
	600 BD	NC (1.00, 1.95)	NC (10.90, 12.10)	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)	-	-
Schedule 2 intermittent	480 BD 4 days on, 3 days off	2.00 (1.00, 4.00)	11.87 (9.83, 12.10)	1426 (45.01)	357 (46.3)	7614 (41.27)	7952 (38.55)	64.27 (24.24)	1.756 (0.5063)	1.273 (0.3226)	-	1.345 (72.28)	-
	640 BD 4 days on, 3 days off	2.05 (2.00, 6.17)	10.03 (6.40, 12.10)	2721 (62.03)	535.1 (60.36)	14730 (43.31)	14910 (45.34)	46.36 (18.37)	1.587 (0.4123)	1.232 (0.3112)	-	NC (NC)	-
	640 BD 2 days on, 5 days off	2.00 (0.60, 4.08)	10.02 (9.83, 12.10)	2484 (30.43)	458.9 (66.54)	12060 (44.32)	12550 (45.01)	55.15 (24.07)	2.773 (0.9463)	2.057 (0.6751)	-	-	NC (NC)
	800 BD 2 days on/5 days off	2.00 (0.97, 4.25)	10.72 (9.67, 12.30)	3856 (39.98)	733.2 (61.64)	18710 (41.04)	19250 (39.9)	44.56 (17.75)	2.359 (1.047)	1.77 (0.7347)	-	-	0.8051 (28.25)

[a] Presented as median (minimum, maximum).

[b] Presented as arithmetic mean (SD).

AUC_{ss} = area under the plasma concentration-time curve at steady state; $AUC_{ss(0\text{-}t)}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 hours to time t_{last} at steady state; BD = twice daily; CL_{ss}/F = apparent plasma clearance at steady state; C_{min} = minimum plasma concentration; $C_{ss,max}$ = maximum plasma concentration at steady state; $C_{ss,min}$ = minimum plasma concentration at steady state; CV=coefficient of variation; D = day; F = female; FTIH = first time in human; M = male; n = number of subjects in analysis; NC=not calculated; no. = number; PK = pharmacokinetic(s); R_{ac} = accumulation ratio (index); SD = standard deviation; TCP = temporal change parameter; t_{last} = last time point with measurable plasma concentration; $t_{ss,last}$ = last time point with measurable plasma concentration at steady state; $t_{ss,max}$ = time to maximum plasma concentration at steady state.

表 10　　内因性要因：日本人進行固形悪性腫瘍患者にカピバセルチブを単回投与したときの薬物動態パラメータ

Study no. / location	**Japanese safety/PK study (D3610C00004)/Module 5.3.3.2**							
Study design	This was a Phase I, open-label, multicentre study to assess the safety, tolerability, PK, and preliminary anti-tumour activity of ascending doses of capivasertib under adaptable dosing schedules in Japanese patients.							
Subject type, n (M/F), age: mean (range)	Japanese patients with advanced solid malignancies. Schedule 1: 80 mg BD: 3 (0/3); 55.3 (37-65); 240 mg BD: 7 (3/4); 56.1 (43-72); 320 mg BD: 6 (3/3); 47.0 (33-63); 400 mg BD: 5 (3/2); 51.8 (36-67). Schedule 2: 360 mg BD: 8 (4/4); 54.4 (38-73); 480 mg BD: 6 (2/4); 44.3 (27-64). Schedule 3: 640 mg BD: 6 (2/4); 55.0 (41-62).							
Treatments (dosage, form, route, duration)	Capivasertib capsules. Each patient received a single dose of capivasertib. Then, after 3 days to 7 days washout, BD multiple dosing was initiated and maintained in 21-day cycles. There were 3 schedules: Schedule 1: Cohort 1: 80 mg dose BD; Cohort 2: 240 mg dose BD; Cohort 3: 320 mg dose BD; Cohort 4: 400 mg dose BD. Schedule 2: Cohort 1: 360 mg dose BD for 4 days on, 3 days off; Cohort 2: 480 mg dose BD for 4 days on, 3 days off. Schedule 3: Cohort 1: 640 mg dose BD for 2 days on, 5 days off. Patients could continue to receive treatment as long as they continued to show clinical benefit, as judged by the investigator and in the absence of discontinuation criteria.							
Geometric mean PK parameters (CV%)								
Group	**Dose (mg)**	**AUC (ng•h/mL)**	**AUC_{0-12} (ng•h/mL)**	**CL/F (L/h)**	**C_{max} (ng/mL)**	**$t_{1/2\,\lambda\,z}$ (h)**	**t_{max} [a] (h)**	**V_{ss}/F (L)**
Schedule 1 continuous	80 BD	1265 (26.31)	881.8 (37.77)	63.24 (26.31)	216.5 (101.2)	10.69 (20.24)	2 (1, 4)	715.1 (58.91)
	240 BD	3293 (39.22)	2501 (40.15)	72.89 (39.22)	627.7 (40.73)	9.731 (10.99)	1.9 (0.87, 2)	682.4 (41.46)
	320 BD	7109 (115.5)	5642 (107.7)	45.01 (115.5)	1582 (80.18)	9.141 (14.43)	1.98 (0.98, 2.08)	370.2 (96.99)
	400 BD	4666 (20.61)	3586 (21.73)	85.72 (20.61)	1062 (27.89)	10.21 (15.53)	1.97 (0.98, 2.17)	777 (34.07)
Schedule 2 intermittent 4 days on, 3 days off	360 BD	4772 (69.19)	3672 (65.07)	75.45 (69.19)	1008 (65.46)	9.184 (24.29)	1.99 (0.98, 2.03)	680.7 (58.34)
	480 BD	7208 (46.03)	5941 (49.81)	66.59 (46.03)	1907 (84.67)	9.401 (13.73)	1.025 (0.93, 1.98)	502.2 (63.59)

表 10　　内因性要因：日本人進行固形悪性腫瘍患者にカピバセルチブを単回投与したときの薬物動態パラメータ

Study no. / location	**Japanese safety/PK study (D3610C00004)/Module 5.3.3.2**							
Schedule 3 intermittent 2 days on, 5 days off	640 BD	11390 (41.49)	8306 (38.77)	56.17 (41.49)	2099 (37.06)	10.81 (10.65)	2.015 (1, 4.02)	587.1 (44.16)

[a] Presented as median (minimum, maximum).

AUC = area under the plasma concentration-time curve from 0 hours to infinity; AUC_{0-12} = area under the plasma concentration-time curve from 0 hours to 12 hours; BD = twice daily; CL/F = apparent plasma clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation; F = female; M = male; n = number of subjects in analysis; no. = number; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation; $t_{1/2\lambda z}$ = terminal half-life; t_{max} = time to maximum plasma concentration; V_{ss}/F = oral volume of distribution at steady state.

表 11　　内因性要因：日本人進行固形悪性腫瘍患者にカピバセルチブを反復投与したときの薬物動態パラメータ

Study no. / location	**Japanese safety/PK study (D3610C00004)/Module 5.3.3.2**								
Study design	This was a Phase I, open-label, multicentre study to assess the safety, tolerability, PK, and preliminary anti-tumour activity of ascending doses of capivasertib under adaptable dosing schedules in Japanese patients.								
Subject type, n (M/F), age: mean (range)	Japanese patients with advanced solid malignancies. Schedule 1: 80 mg BD: 3 (0/3); 55.3 (37-65); 240 mg BD: 7 (3/4); 56.1 (43-72); 320 mg BD: 6 (3/3); 47.0 (33-63); 400 mg BD: 5 (3/2); 51.8 (36-67). Schedule 2: 360 mg BD: 8 (4/4); 54.4 (38-73); 480 mg BD: 6 (2/4); 44.3 (27-64). Schedule 3: 640 mg BD: 6 (2/4); 55.0 (41-62).								
Treatments (dosage, form, route, duration)	Capivasertib capsules. Each patient received a single dose of capivasertib. Then, after 3 days to 7 days washout, BD multiple dosing was initiated and maintained in 21-day cycles. There were 3 schedules: Schedule 1: Cohort 1: 80 mg dose BD; Cohort 2: 240 mg dose BD; Cohort 3: 320 mg dose BD; Cohort 4: 400 mg dose BD. Schedule 2: Cohort 1: 360 mg dose BD for 4 days on, 3 days off; Cohort 2: 480 mg dose BD for 4 days on, 3 days off. Schedule 3: Cohort 1: 640 mg dose BD for 2 days on, 5 days off.								
Geometric mean PK parameters (CV%)									
Group	**Dose (mg)**	**R_{ac}**	**AUC_{ss} (ng•h/mL)**	**CL_{ss}/F (L/h)**	**Ratios of C_{min}[a]**	**$C_{ss,max}$ (ng/mL)**	**$C_{ss,min}$ (ng/mL)**	**TCP**	**$t_{ss\ max}$[b] (h)**
Schedule 1 continuous	80 BD	1.721 (21.06)	1518 (59.02)	52.72 (59.02)	1.019 (32.28)	318.3 (128.4)	55.04 (29.28)	1.2 (30.35)	1 (0.98, 1.97)
	240 BD	1.935 (53.97)	4839 (77.23)	49.6 (77.23)	1.254 (16.57)	874.4 (89.14)	164.8 (73.03)	1.47 (51.47)	1.98 (0.97, 3.9)
	320 BD	1.519 (10.47)	5772 (55.22)	55.44 (55.22)	1.16 (29.97)	1222 (53.7)	160.2 (75.29)	1.207 (6.624)	1.465 (0.92, 2.12)
	400 BD	2.855 (32.69)	9666 (43.71)	41.38 (43.71)	1.221 (NC)	2094 (56.55)	264.3 (31.85)	2.226 (34.57)	2 (0.93, 2)
Schedule 2 intermittent 4 days on, 3 days off	360 BD	1.66 (49.64)	5866 (45)	61.37 (45)	1.374 (51)	1366 (64.92)	169.6 (63.01)	1.268 (55.15)	0.98 (0.5, 2)
	480 BD	1.841 (53.5)	10930 (33.12)	43.9 (33.12)	1.239 (21.59)	2670 (36.65)	231.5 (28.68)	1.517 (52.17)	1.99 (1, 2.05)
Schedule 3 intermittent 2 days on, 5 days off	640 BD	1.711 (31.07)	14210 (36.69)	45.04 (36.69)	1.184 (36.11)	2618 (19.98)	376.7 (60.23)	1.247 (23.4)	2.01 (2, 3.97)

[a] Ratio of C_{min} on Day 15 against C_{min} on Day 8 (Schedule 1), ratio of C_{min} on Day 11 against C_{min} on Day 4 (Schedule 2), and ratio of C_{min} on Day 9 against C_{min} on Day 2 (Schedule 3).

[b] Presented as median (minimum, maximum).

Note: For the continuous dosing schedule in the 400 mg BD cohort, 2 dose-limiting toxicities were observed, following which a reduced dose of 320 mg BD was studied.

AUC_{ss} = area under the plasma concentration-time curve at steady state; BD = twice daily; CLss/F = apparent plasma clearance at steady state; C_{min} = minimum plasma concentration; $C_{ss,max}$ = maximum plasma concentration at steady state; $C_{ss,min}$ = minimum plasma concentration at steady state; CV＝coefficient of variation; F = female; M = male; n = number of subjects in analysis; no. = number; PK = pharmacokinetic(s); R_{ac} = accumulation ratio; TCP = temporal change parameter; $t_{ss\ max}$ = time to maximum plasma concentration at steady state.

表 12　健康被験者：カピバセルチブの薬物動態パラメータ

Study no./location	**ADME study (D3614C00007)/Module 5.3.3.1**									
Study Design	This was a Phase I, single-centre, non-randomised, 2-part, sequential dose, open-label study. Subjects were to take part in both parts of the study. Part 1: subjects received a single oral dose of capivasertib following a minimum 8 hour overnight fast, with no food until 4 hours post-dose. Subjects then received an IV microdose of [^{14}C]AZD5363 (capivasertib) solution 1.25 hours after the oral dose administration. Part 2: following a minimum washout period of 14 days, subjects received a single dose of [^{14}C]AZD5363 (capivasertib) Oral Solution following a minimum 8 hour overnight fast, with no food until 4 hours post-dose.									
Subject type, n (M/Fe), age: mean (range)	Healthy male subjects. 6 (6/0); 52.3 (44-63).									
Treatments (dosage, form, route, duration)	Part 1: 400 mg (2 × 200 mg tablets), oral, single dose; followed by 100 µg, containing ≤ 37.0 kBq, [^{14}C]AZD5363 (capivasertib) as a 15-minute IV infusion. Part 2: 400 mg [^{14}C]AZD5363 (capivasertib) Oral Solution, containing ≤ 4.8 MBq [^{14}C], single dose									
Geometric mean PK parameters (Geometric CV%)										
Group										
Part 1: single oral dose of 400 mg capivasertib	**t_{max} [a] (h)**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{0-t} (ng.h/ mL)**	**AUC_{0-t}/ D (ng.h/ mL/mg)**	**AUC (ng.h/ mL)**	**AUC/D (ng.h/ mL/mg)**	**$T_{1/2}$ (h)**	**CL/F (L/h)**	**Vz/F (L)**	**F (%)**
	1.742 (0.75, 3.00)	547 (29.7)	2950 (26.1)	7.39 (26.1)	2990 (25.6)	7.49 (25.6)	12.864 (11.3)	134 (25.6)	2480 (23.3)	28.549 (22.0)
Part 1: single IV infusion of 100 µg [^{14}C]AZD5363 (capivasertib)	**t_{max} [a] (h)**	**C_{max} (pg/mL)**	**AUC_{0-t} (pg.h/ mL)**	**AUC_{0-t}/ D (pg.h/ mL/µg)**	**AUC (pg.h/ mL)**	**AUC/D (pg.h/ mL/µg)**	**$T_{1/2}$ (h)**	**CL (L/h)**	**Vz (L)**	**Vss (L)**
	0.275 (0.12, 0.33)	2600 (21.8)	2540 (15.0)	25.4 (15.0)	2620 (15.0)	26.2 (15.0)	6.864 (5.8)	38.1 (15.0)	378 (17.9)	205 (15.8)
Part 2: single oral dose of 400 mg [^{14}C]AZD5363 (capivasertib)	**t_{max} [a] (h)**	**C_{max} [b] (ng/mL)**	**AUC_{0-48} [b] (ng.h/ mL)**	**AUC_{0-t} [b] (ng.h/ mL/mg)**	**AUC [b] (ng.h/ mL)**	**$T_{1/2}$ (h)**	**CL/F (L/h)**	**CL_R [c] (L/h)**	**Vz/F (L)**	**FE (%)**
Capivasertib	2.067 (1.37, 3.00)	634 (10.2)	3330 (26.5)	3400 (28.0)	3430 (27.8)	12.313 (24.2)	114 (27.5)	8.30 (12.4)	2030 (14.0)	21.145 (12.9)
TR plasma	2.067 (1.50, 3.00)	6840 (20.7)	NA	36500 (33.9)	37700 (33.7)	5.389 (31.2)	NA	NA	NA	NA

表 12　　健康被験者：カピバセルチブの薬物動態パラメータ

Study no./location	**ADME study (D3614C00007)/Module 5.3.3.1**									
TR whole blood	2.067 (2.00, 4.00)	4050 (36.7)	NA	22800 (52.4)	33600 (13.6)	4.781 (4.2)	NA	NA	NA	NA

[a] Median (minimum, maximum).

[b] Units for TR are ‘ng equivalent’.

[c] Calculated over 0 to 48 hours post-dose.

^{14}C = carbon-14; ADME = absorption, distribution, metabolism and excretion; Ae = amount of capivasertib excreted in urine; AUC = area under the curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-48} = area under the curve from time 0 to 48 hours post-dose; AUC_{0-t} = area under the curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; AUC_{0-t}/D = area under the curve from time 0 to the time of the last measurable concentration/dose level; AUC/D = area under the curve from time 0 extrapolated to infinity/dose level; CL = total body clearance calculated after a single IV administration; CL/F = total body clearance calculated after a single extravascular administration where F (fraction of dose bioavailable) is unknown; CL_R = renal clearance calculated using urine Ae/plasma AUC_{0-48}; C_{max} = maximum observed concentration; CV% = coefficient of variation; F = absolute bioavailability based on AUC of oral formulation compared to IV adjusted for dose; Fe = female; FE = fraction of drug systemically available that is excreted unchanged in the urine which is calculated as CL_R/CL; IV = intravenous; M = male; n = number of healthy subjects in analysis; NA = not applicable; no. = number; PK = pharmacokinetic(s); $T_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time of maximum observed concentration; TR = total radioactivity; V_{ss} = predicted volume of distribution at steady-state after single IV administration; Vz = volume of distribution based on the terminal phase calculated using area under the curve after a single IV administration; V_z/F = apparent volume of distribution based on the terminal phase calculated using AUC after a single extravascular administration where F (fraction of dose bioavailable) is unknown.

表 13　　外因性要因：進行固形悪性腫瘍患者にカピバセルチブの異なる製剤並びに非絶食及び空腹時に反復投与したときの薬物動態パラメータ（製剤及び食事の影響試験）

Study no./ location	**Formulation/food study (D3610C00007)/Module 5.3.1.2**
Study design	This was a Phase I, open-label, multicentre study to compare 2 dosage formulations of capivasertib and to establish the effect of food on the PK exposure, safety, and tolerability of capivasertib.
Subject type, n (M/F), age: mean (range)	Patients with advanced solid malignancies. Part A: 18 (10/8); 58.5 (45-70). Part B: 12 (5/7); 61.3 (42-75).
Treatments (dosage, form, route, duration)	Capivasertib tablets or capsules. Part A: Week 1: capivasertib 480 mg BD as capsules 4 days on, 3 days off. Weeks 2 and 3: capivasertib 480 mg BD as tablets for 4 days on, 3 days off. Part B: Week 1: capivasertib 480 mg BD as tablets 4 days on, 3 days off following an overnight fast (8 hours minimum); Week 2: capivasertib 480 mg BD as tablets 30 minutes after a 600-700 kcal standardised meal. Until confirmed disease progression or another criterion for discontinuation was met.

Geometric mean PK parameters (CV%)

Group	**Dose (mg)**	**$C_{ss,max}$ (µg/mL)**	**$C_{ss,min}$ (µg/mL)**	**AUC_{ss} (h•µg/mL)**	**CL_{ss}/F (L/h) [a]**	**$t_{ss,max}$ (h) [b]**
Formulation: Tablets	480 BD	1779 (46.24)	192.6 (55.60)	8536 (47.69)	61.79 (28.60)	1.03 (0.58, 2.00)
Formulation: Capsules	480 BD	1745 (40.20)	271.5 (57.66)	9445 (44.61)	55.26 (24.69)	2.00 (1.00, 4.00)
Food: Fasted	480 BD	1842 (31.09)	218.5 (30.32)	9116 (16.77)	53.31 (8.808)	0.57 (0.50, 3.95)
Food: Fed	480 BD	1239 (23.27)	262.3 (58.58)	8136 (33.85)	61.77 (18.98)	2.00 (2.00, 4.33)

[a] Presented as arithmetic mean (SD)

[b] Presented as median (minimum, maximum).

AUC_{ss} = area under the plasma concentration-time curve at steady state; BD = twice daily; CL_{ss}/F = apparent plasma clearance at steady state; $C_{ss\ max}$ = maximum plasma concentration at steady state; $C_{ss,min}$ = minimum plasma concentration at steady state; CV=coefficient of variation; F = female; M = male; n = number of subjects in analysis; no. = number; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation; $t_{ss,max}$ = time to maximum plasma concentration at steady state.

表 14　　外因性要因：食事及び胃内 pH（薬物相互作用試験）

Study no. / location	**Food/PPI study (D3614C00005)/Module 5.3.3.4**							
Study design	This study was a 2-part, open-label, randomised, crossover study performed at one study center. The study was divided into 2 parts: Part 1 (3 treatment periods) and Part 2 (3 treatment periods in a new group of healthy subjects).							
Subject type, n (M/F), age: mean (range)	Part 1: healthy, 24 (2/22); 55.1 (39-58). Part 2: healthy, 24 (0/24); 54.8 (48-58).							
Treatments (dosage, form, route, duration)	Treatment A: Single oral dose of 400 mg capivasertib, overnight fasted state (reference treatment). Treatment B: Single oral dose of 400 mg capivasertib, fed state (after a high-fat, high-calorie meal). Treatment C: Twice daily oral doses of 20 mg rabeprazole for 3 days (Days -3 to -1) and a single dose on the morning of Day 1 + a single oral dose of 400 mg capivasertib under fasted conditions on Day 1. Treatment D: Single oral dose of 400 mg capivasertib, overnight fasted state (reference treatment). Treatment E: Single oral dose of 400 mg capivasertib, fed state (after a low-fat, low-calorie meal). Treatment F: Single oral dose of 400 mg capivasertib partially fasted condition (food restricted from 2 hours prior to dosing until 1 hour after dosing).							
Geometric mean PK Parameters (gCV%)								
Group	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{inf} (ng•h/mL)**	**AUC_{last} (ng•h/mL)**	**t_{max} [a] (h)**	**t_{lag} [a] (h)**	**$t_{1/2\lambda z}$ (h)**	**CL/F (L/h)**	**V_Z/F (L)**
Treatment A (overnight fasted)	613.0 (27.77)	3295 (29.43)	3216 (29.43)	1.50 (0.50, 3.00)	0.00 (0.00, 0.00)	10.54 (16.83)	121.4 (29.43)	1847 (36.11)
Treatment B (fed with high-fat, high-calorie meal)	755.8 (35.38)	43.47 (22.29)	4255 (22.16)	2.26 (0.50, 5.00)	0.00 (0.00, 0.00)	9.895 (15.22)	92.02 (22.29)	1314 (26.91)
Treatment C (fasted in presence of acid-reducing agent rabeprazole)	447.7 (25.07)	3060 (25.82)	2966 (25.77)	2.00 (1.00, 4.50)	0.00 (0.00, 0.00)	10.83 (16.01)	130.7 (25.82)	2042 (30.38)

表 14　　外因性要因：食事及び胃内 pH（薬物相互作用試験）

Study no. / location	**Food/PPI study (D3614C00005)/Module 5.3.3.4**							
Treatment D (overnight fasted)	637.8 (50.66)	3254 (31.71)	3159 (33.28)	1.50 (0.50, 3.00)	0.00 (0.00, 0.00)	10.76 (20.50)	122.9 (31.71)	1908 (48.21)
Treatment E (fed with low-fat, low-calorie meal)	759.8 (44.06)	3687 (24.29)	3599 (24.42)	2.50 (1.00, 4.50)	0.50 (0.00, 1.50)	9.986 (10.28)	108.5 (24.29)	1563 (28.01)
Treatment F (partially fasted)	894.1 (57.29)	3893 (28.30)	3801 (28.31)	1.00 (0.50, 8.00)	0.00 (1.00, 0.00)	10.46 (15.72)	102.8 (28.30)	1550 (31.32)

[a] Presented as median (minimum, maximum).

AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to last quantifiable analyte concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug from plasma after extravascular administration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; F = female; gCV = geometric coefficient of variation; M = male; n = number of healthy subjects in analysis; no. = number; PK = pharmacokinetic(s); PPI = proton pump inhibitor; $t_{1/2\lambda z}$ = half-life associated with terminal slope (λz) of a semi-logarithmic concentration-time curve; t_{lag} = time delay between drug administration and the first observed quantifiable plasma concentration; t_{max} = time to reach peak or maximum observed concentration or response following drug administration; V_z/F = volume of distribution (apparent) following extravascular administration (based on terminal phase).

表 15　外因性要因：健康被験者にカピバセルチブを単回で単独投与及びイトラコナゾールと併用投与したときの薬物動態パラメータ（薬物相互作用試験）

Study no./location	**Itraconazole DDI study (D3614C00004)/Module 5.3.3.4**
Study design	This was an open-label, single centre, fixed sequence study to assess the PK of capivasertib when administered alone and in combination with itraconazole. Period 1 (capivasertib only): On Day 1, subjects received a single dose of capivasertib 80 mg. Period 2 (itraconazole pre-treatment): On Day 3, subjects received a first dose of oral itraconazole 200 mg in the morning, followed by a second oral dose approximately 12 hours after the first dose. On Days 4 and 5, subjects received a dose of oral itraconazole 200 mg in the morning only. Period 3 (combination): On Day 6, subjects received a single dose of capivasertib 80 mg plus a dose of oral itraconazole 200 mg concomitantly. On Day 7, subjects received an oral dose of 200 mg itraconazole (24 hours after the dose on Day 6).
Subject type, n (M/F), age: mean (range)	Healthy subjects. Periods 1, 2 and 3 (crossover design): 11 (0/11); 54.5 (51-58).
Treatments (dosage, form, route, duration)	Capivasertib and itraconazole administered. Period 1: capivasertib 80 mg tablet as a single dose. Period 2: itraconazole 200 mg (2 × 100 mg hard capsules) BD (approximately 12 hours apart) for Day 3 then once daily for Days 4 and 5. Period 3: capivasertib 80 mg tablet plus itraconazole 200 mg (2 × 100 mg hard capsules) as a single dose on Day 6, followed by a single dose of itraconazole 200 mg (2 × 100 mg hard capsules) on Day 7.

Geometric mean PK parameters (gCV%)

Metabolite	**Group**	**Dose (mg)**	**AUC_{inf} (ng•h/mL)**	**AUC_{last} (ng•h/mL)**	**CL/F (L/h)**	**C_{max} (ng/mL)**	**t_{max}[a] (h)**	**$t_{1/2\lambda z}$[b] (h)**	**V_z/F (L)**	**M:P [AUC_{inf}]**
Capivasertib	Period 1 (capi)	80	597.6 (26.92)	573.8 (28.52)	133.9 (26.92)	121.1 (34.62)	1.50 (0.50, 3.50)	7.390 (1.383)	1407 (22.44)	NA (NC)
	Period 3 (capi) + (itra)	80 (capi) 200 (itra)	1167 (21.92)	1135 (21.56)	68.57 (21.92)	206.0 (31.46)	1.50 (0.50, 2.52)	10.28 (1.105)	1012 (21.09)	NA (NC)

表 15　外因性要因：健康被験者にカピバセルチブを単回で単独投与及びイトラコナゾールと併用投与したときの薬物動態パラメータ（薬物相互作用試験）

Study no./location	**Itraconazole DDI study (D3614C00004)/Module 5.3.3.4**									
AZ14102143	Period 1 (capi)	80	7377 (21.07)	7281 (21.30)	NA (NC)	1448 (17.62)	1.50 (1.00, 3.02)	7.473 (2.356)	NA (NC)	8.751 (25.12)
	Period 3 (capi) + (itra)	80 (capi) 200 (itra)	9490 (18.89)	9297 (19.01)	NA (NC)	1715 (16.51)	1.98 (1.00, 3.55)	12.00 (1.904)	NA (NC)	5.767 (21.63)

[a] Presented as median (minimum, maximum).

[b] Presented as arithmetic mean (SD).

AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from zero to time of last quantifiable concentration; BD = twice daily; capi = capivasertib; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; DDI = drug-drug interaction; F = female; gCV% = geometric coefficient of variation; itra = itraconazole; M = male; M:P = ratio of metabolite; n = number of subjects in analysis; NA = not applicable; NC = not calculated; no. = number; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation; $t_{1/2\lambda z}$ = half-life associated with terminal slope of a semi-logarithmic concentration-time curve; t_{max} = time to maximum plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution (based on terminal phase).

表 16　外因性要因：進行固形腫瘍患者にミダゾラムを単回で単独投与及びカピバセルチブと併用投与したときの薬物動態パラメータ（薬物相互作用試験）

Study no./location	**Midazolam DDI study (D3614C00003)/Module 5.3.3.4**
Study design	This is an ongoing open-label, fixed-sequence, multicentre study to assess the PK of midazolam when administered alone and in combination with repeated doses of capivasertib. Part A has been completed. Part A: 3 treatment periods (midazolam alone, capivasertib alone, and midazolam + capivasertib). Part B: extended treatment period with capivasertib with or without standard of care treatment followed by a 30-day safety follow-up.
Subject type, n (M/F), age: mean (range)	Patients with advanced solid tumours. Part A: 21 (7/14); 61.8 (38-77) years.
Treatments (dosage, form, route, duration)	Part A: Treatment period 1 (C1D1): single oral dose of 1 mg midazolam syrup Treatment period 2 (C1D2 to C1D7): oral Capivasertib tablet 400 mg BD 4 days on, 3 days off Treatment period 3 (C1D8 to C1D15): single oral doses of 1 mg midazolam (C1D8 and C1D12) with oral capivasertib 400 mg BD 4 days on, 3 days off (C1D9 to C1D12 on, C1D13 to C1D15 off)

Geometric mean PK parameters (gCV%)

Analyte	**Time point**	**AUC_{inf} (ng•h/mL)**	**AUC_{last} (ng•h/mL)**	**C_{max} (ng/mL)**	**$t_{1/2\lambda z}$ (h)**	**t_{max} [a] (h)**
Midazolam	C1D1	25.02 (65.05)	22.39 (52.03)	8.548 (39.60)	7.235 (40.28)	0.53 (0.25, 0.90)
	C1D8	28.28 (53.62)	24.49 (45.29)	9.903 (53.41)	8.523 (65.22)	0.46 (0.18, 0.75)
	C1D12	39.55 (35.33)	34.70 (32.49)	9.825 (39.56)	7.232 (38.27)	0.55 (0.25, 1.08)
		AUC_{τ} (ng•h/mL)	**CL/F (L/h)**	**C_{max} (ng/mL)**	**$t_{1/2\lambda z}$ (h)**	**t_{max} [a] (h)**
Capivasertib	C1D12	8499 (36.71)	46.37 (39.13)	1779 (48.30)	3.762 (43.65)	1.48 (0.55, 5.52)
AZ14102143	C1D12	68810 (50.35)	-	11220 (42.70)	3.395 (62.36)	2.03 (0.55, 7.60)

[a] Presented as median (minimum, maximum).

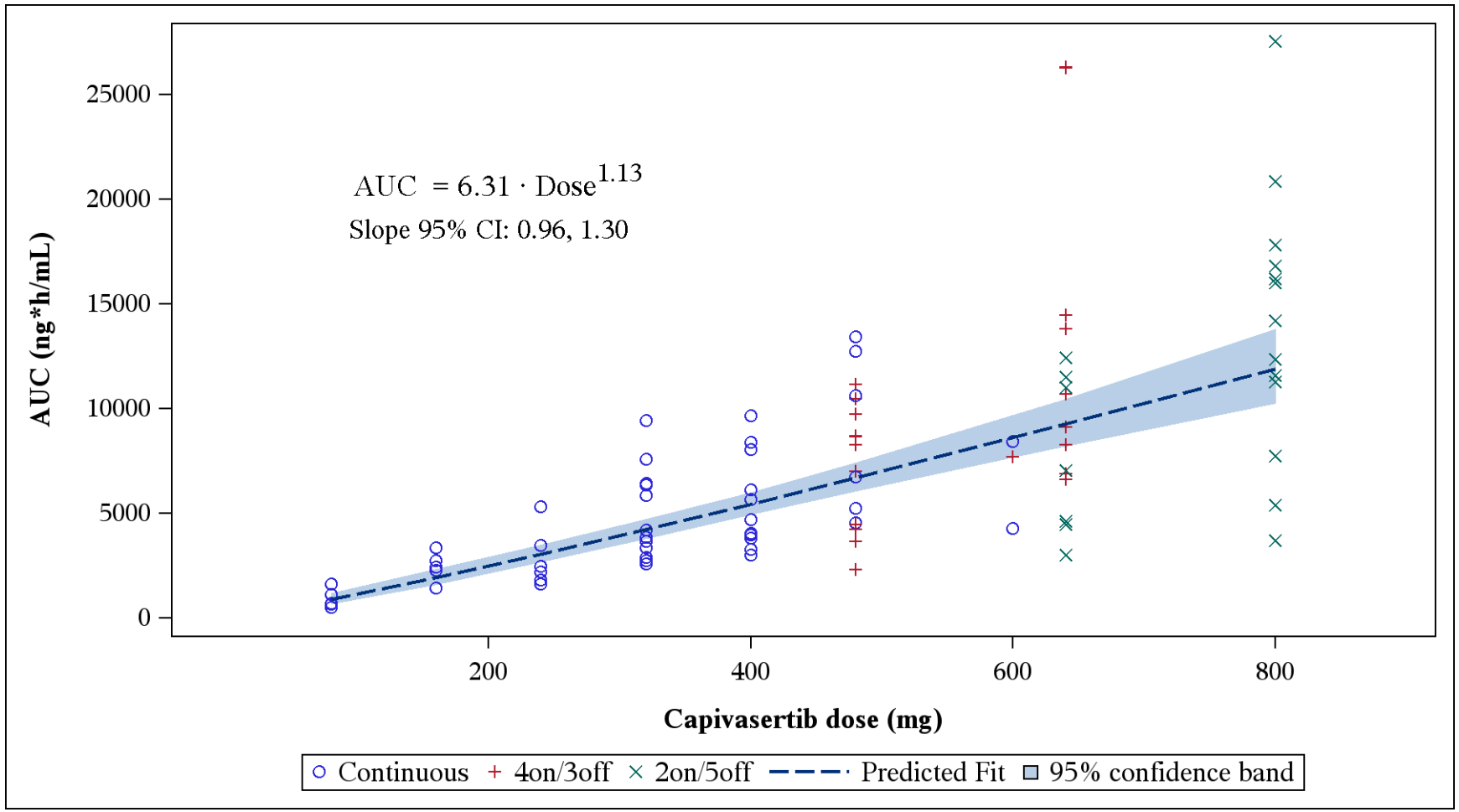
AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from zero to time of last quantifiable concentration; $AUC_{\tau,}$ = area under the plasma concentration-time curve in the dose interval; BD = twice daily; C = cycle; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; D = Day; DDI = drug-drug interaction; F = female; gCV% = geometric coefficient of variation; M = male; n = number of subjects in analysis; no. = number; PK = pharmacokinetic(s); $t_{1/2\lambda z}$ = half-life associated with terminal slope of a semi-logarithmic concentration-time curve; t_{max} = time to maximum plasma concentration.

Astrazeneca

CAPItello-291: 2.7.2 IEMT

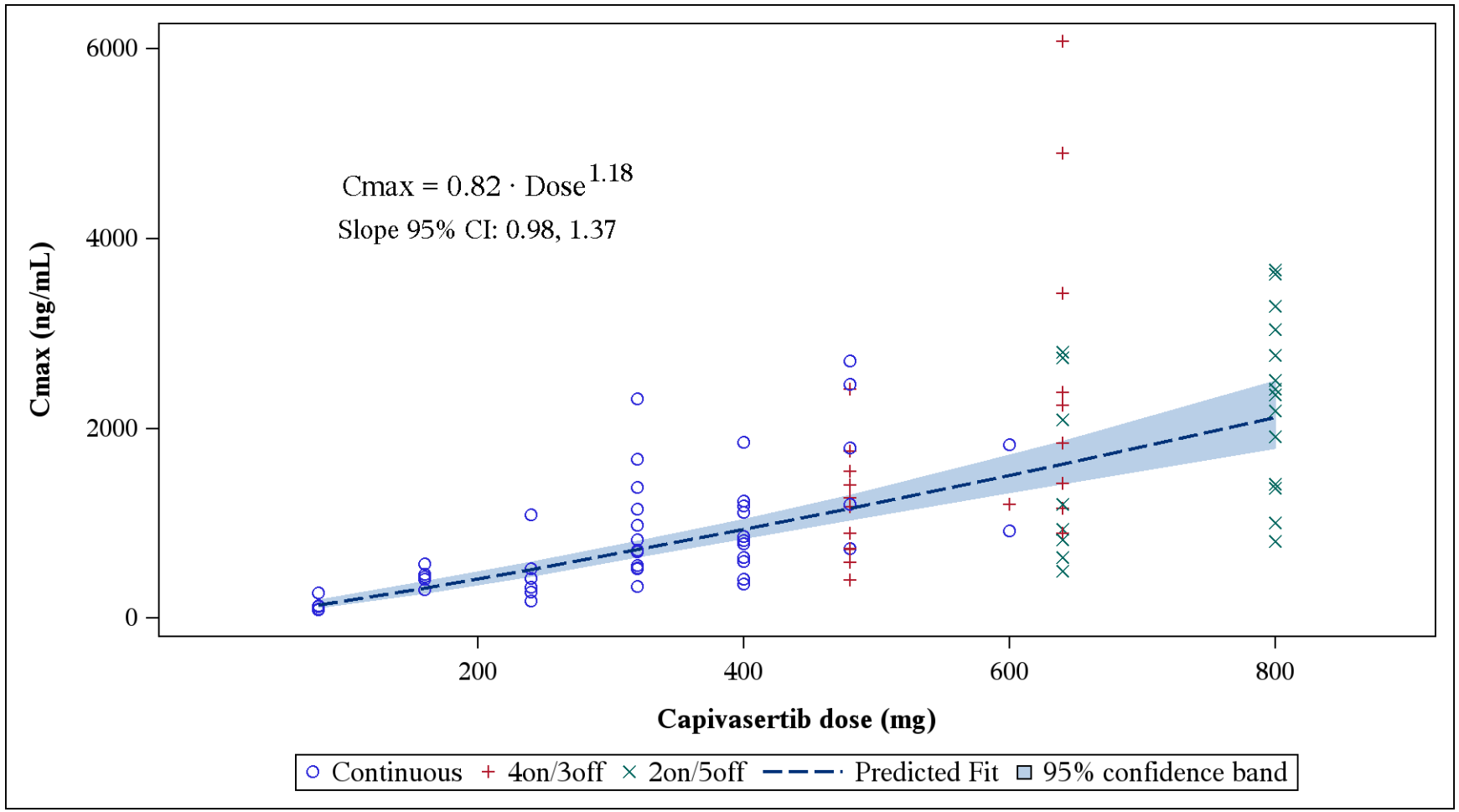
Table of Contents **2**
IEMT058 2.7.2. ..... **3**
Figure IEMT058.1.1 Dose proportionality modelling for single dose administration, all schedules pooled, AUC vs. dose 3
Figure IEMT058.1.2 Dose proportionality modelling for single dose administration, all schedules pooled, Cmax vs. dose 4
Figure IEMT058.2.1 Dose proportionality modelling for multiple dose administration, continuous schedule modelled, all schedules plotted, AUCss vs. dose 5
Figure IEMT058.2.2 Dose proportionality modelling for multiple dose administration, continuous schedule modelled, all schedules plotted, Css,max vs. dose 6
Figure IEMT058.2.3 Dose proportionality modelling for multiple dose administration, continuous schedule modelled, all schedules plotted, Css,min vs. dose 7
IEMT131 2.7.2. ..... **8**
Figure IEMT131 Boxplot of PK parameters from Capivasertib studies, by dose and study - linear scale 8
Figure IEMT131 Boxplot of PK parameters from Capivasertib studies, by dose and study - log scale 10
Figure IEMT131 Boxplot of PK parameters from Capivasertib studies without China PK, by dose and study - linear scale 12
Figure IEMT131 Boxplot of PK parameters from Capivasertib studies without China PK, by dose and study - log scale 14

IEMT058.1.1: Dose proportionality modelling for single dose administration, all schedules pooled, AUC vs. dose



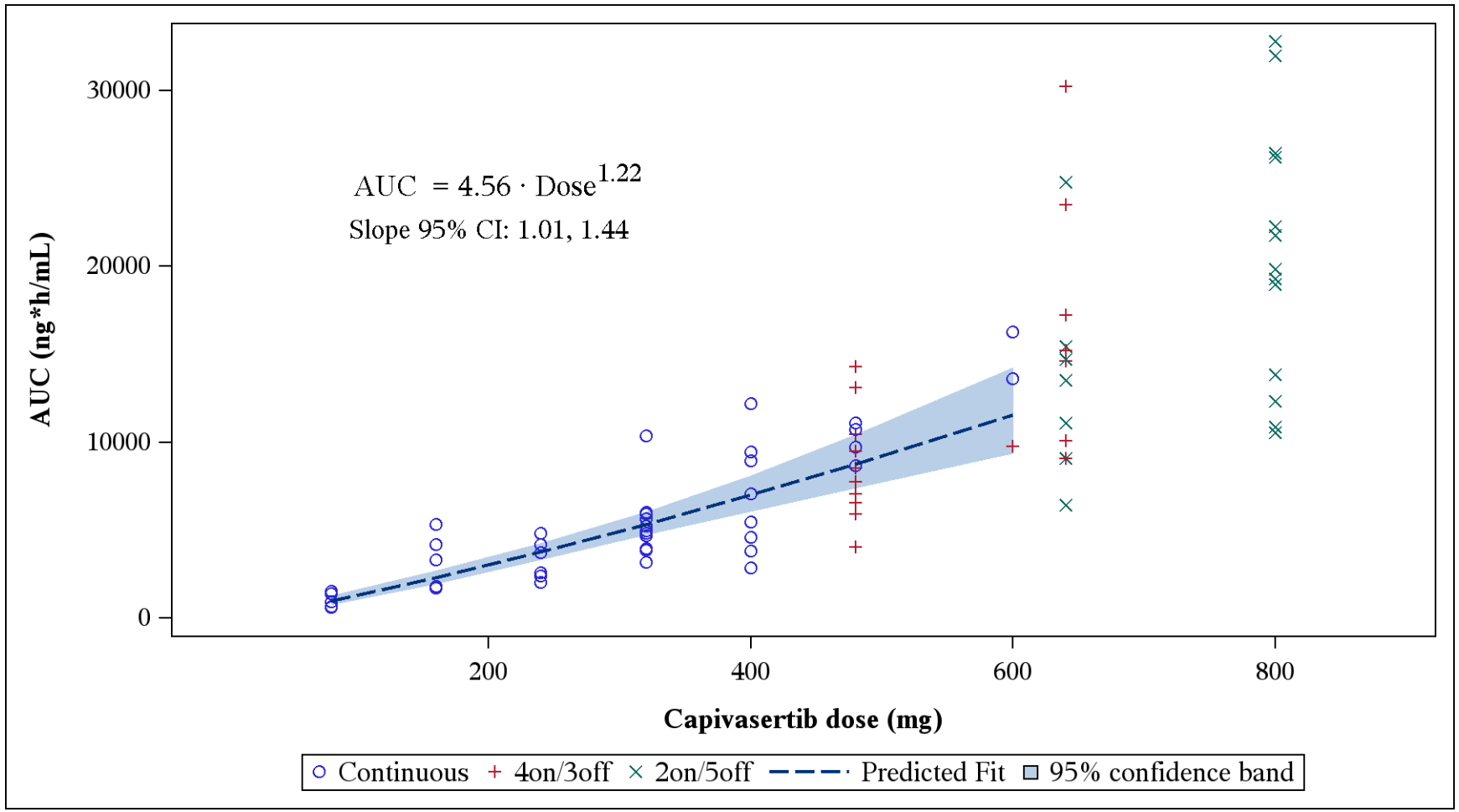
AUC Area under curve. Analysis based on first dose. Dose proportionality assessed based on liner model between log(AUC) and log(dose).

IEMT058.1.2: Dose proportionality modelling for single dose administration, all schedules pooled, Cmax vs. dose



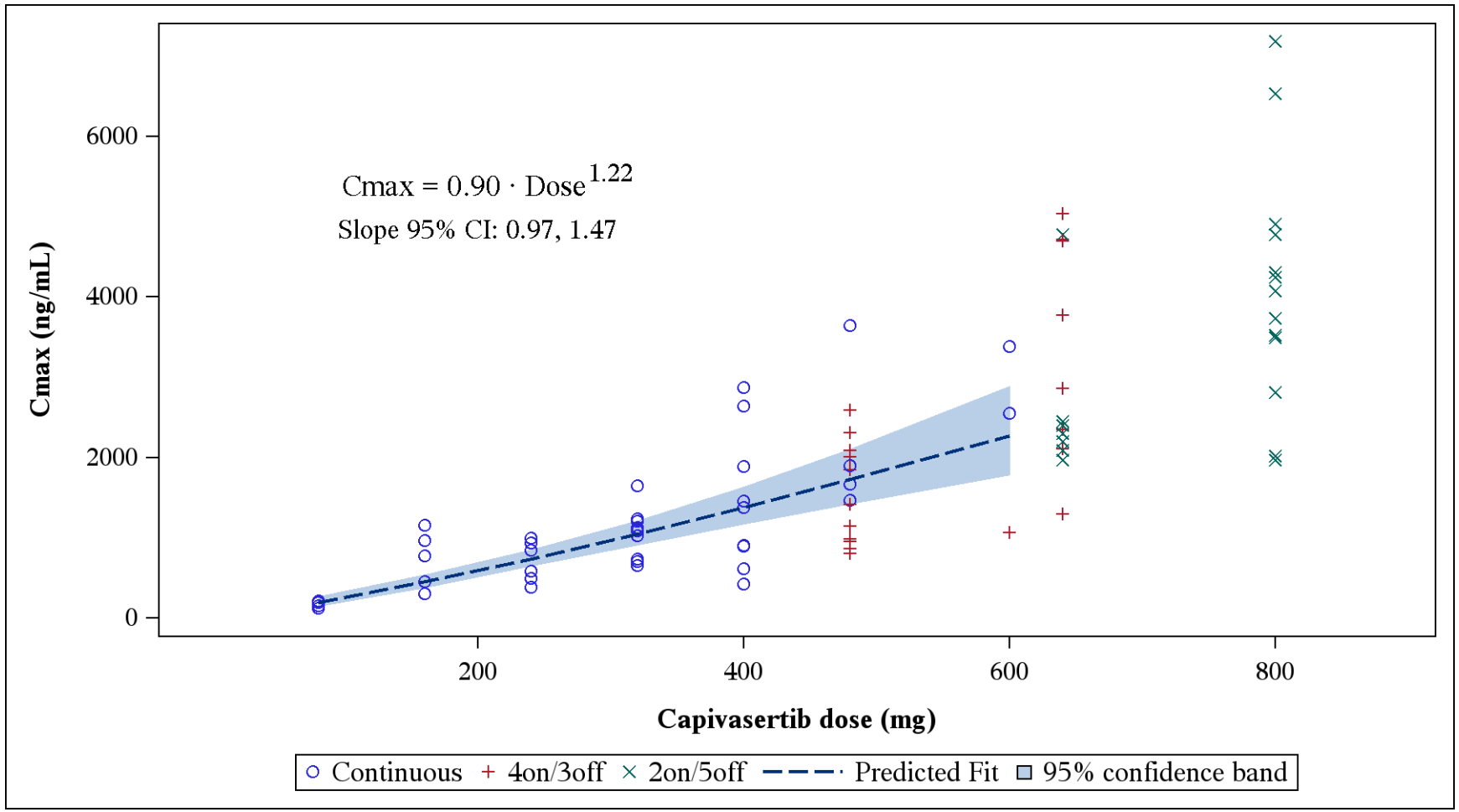
Cmax Max concentration. Analysis based on first dose. Dose proportionality assessed based on liner model between log(Cmax) and log(dose).

IEMT058.2.1: Dose proportionality modelling for multiple dose administration, continuous schedule modelled, all schedules plotted, AUCss vs. dose



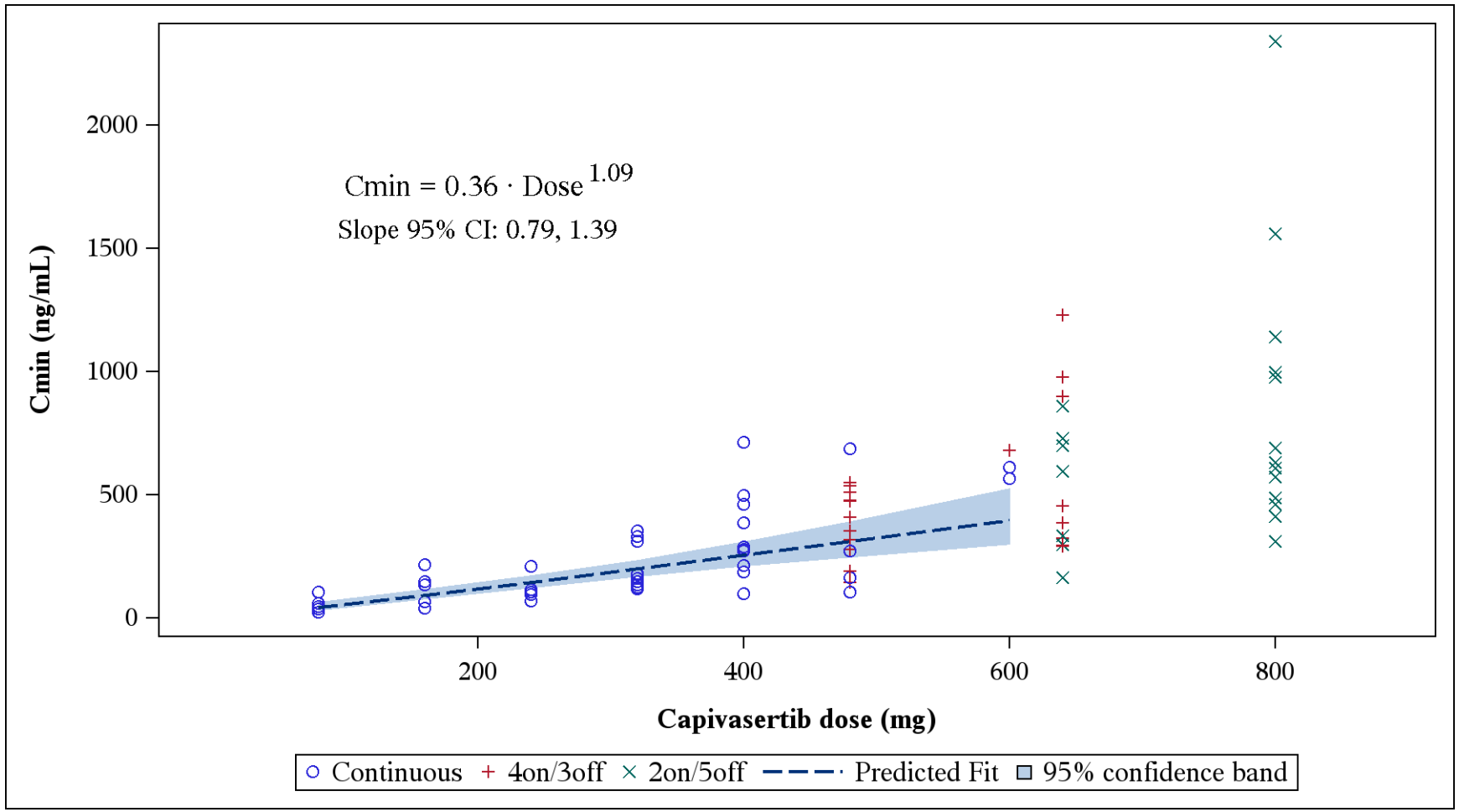
AUCss Area under curve over dosing interval . Dose proportionality assessed based on liner model between log(AUCss) and log(dose), for continuous schedule only.
Data for all schedules plotted on the figure.

IEMT058.2.2: Dose proportionality modelling for multiple dose administration, continuous schedule modelled, all schedules plotted, Css,max vs. dose



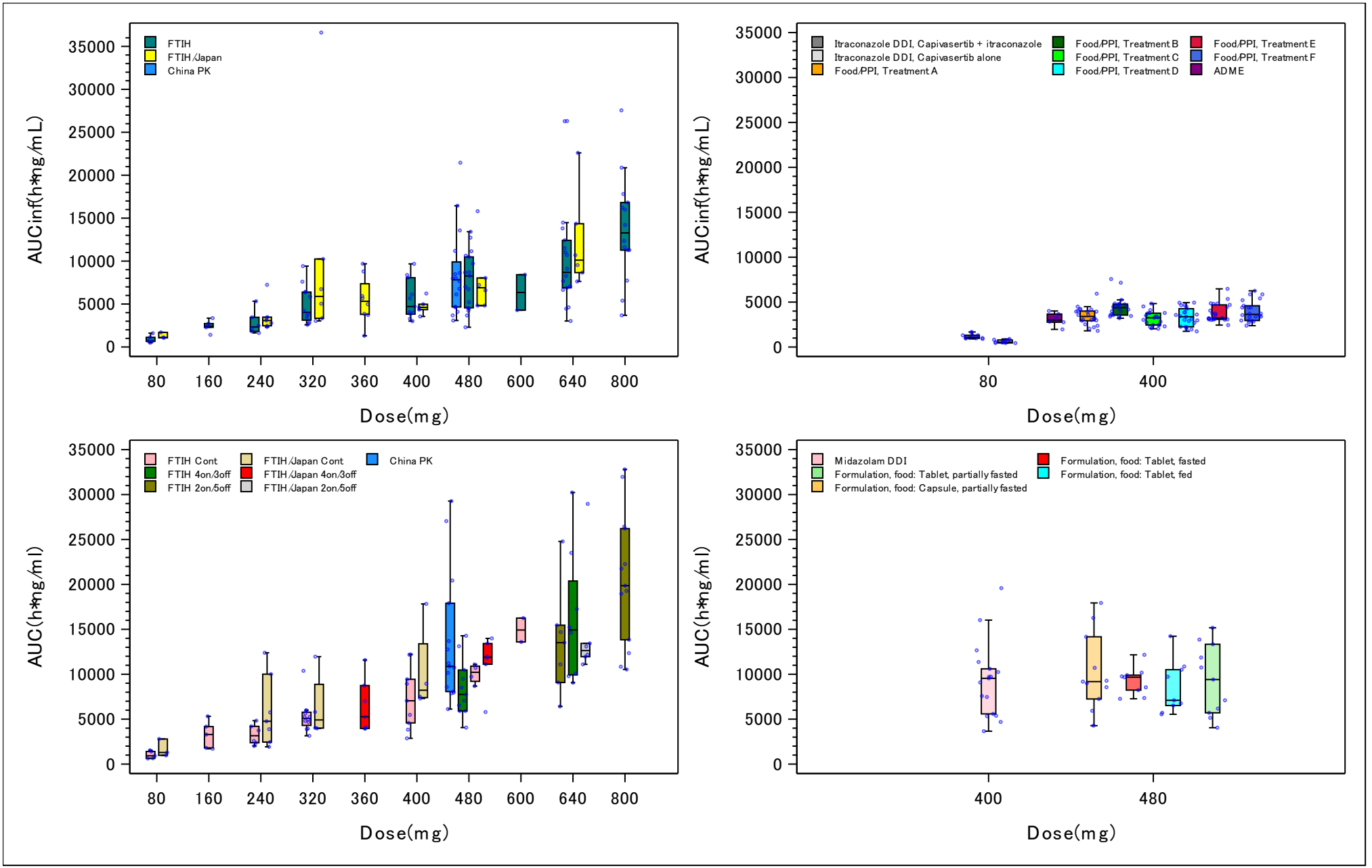
Css,max Maximum steady-state concentration. Dose proportionality assessed based on liner model between log(Css,max) and log(dose), for continuous schedule only.
Data for all schedules plotted on the figure.

IEMT058.2.3: Dose proportionality modelling for multiple dose administration, continuous schedule modelled, all schedules plotted, Css,min vs. dose

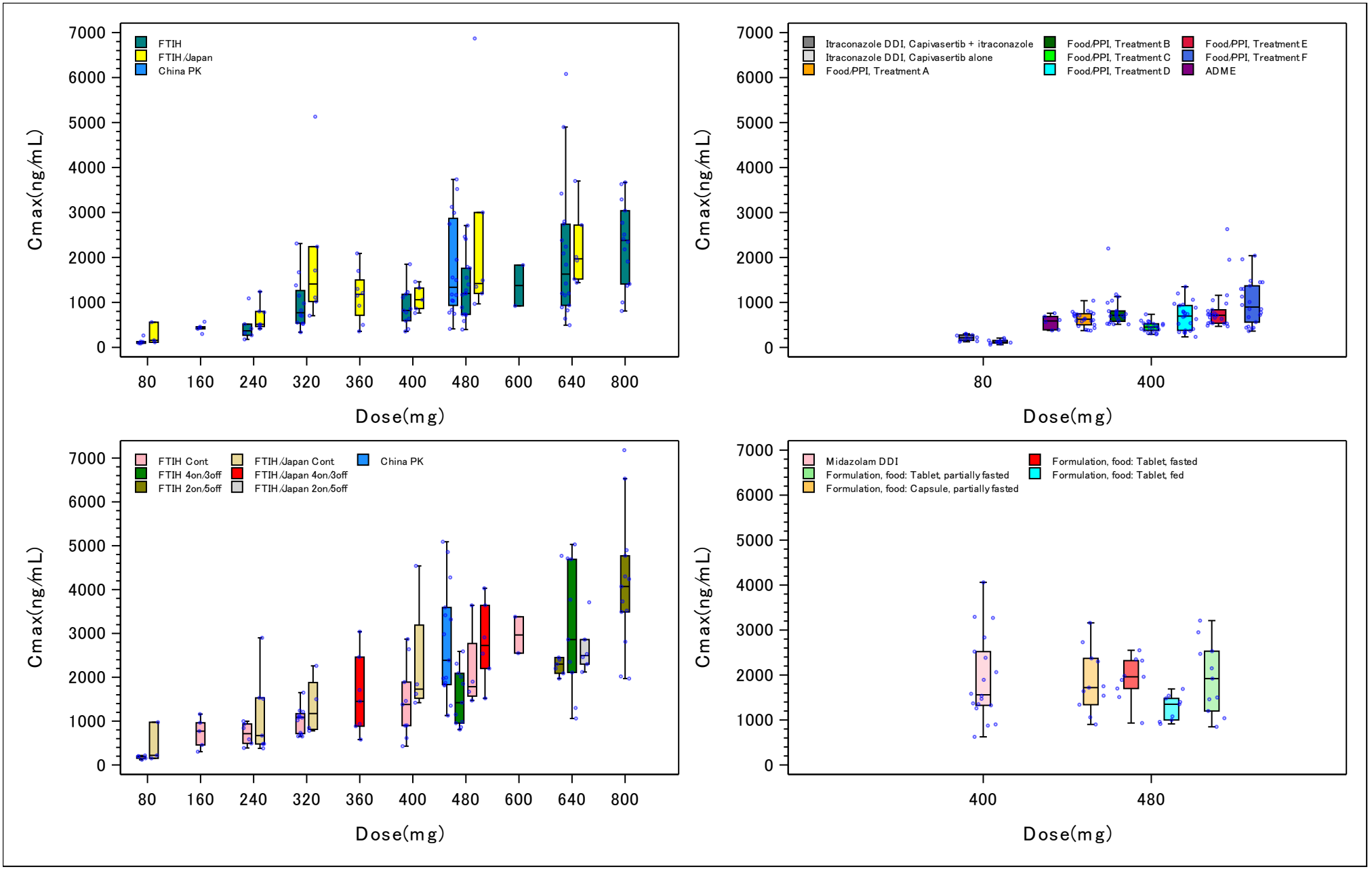


Css,min Minimum steady-state concentration. Dose proportionality assessed based on liner model between log(Css,min) and log(dose), for continuous schedule only.
Data for all schedules plotted on the figure.

IEMT131: Boxplot of PK parameters from Capivasertib studies, by dose and study - linear scale

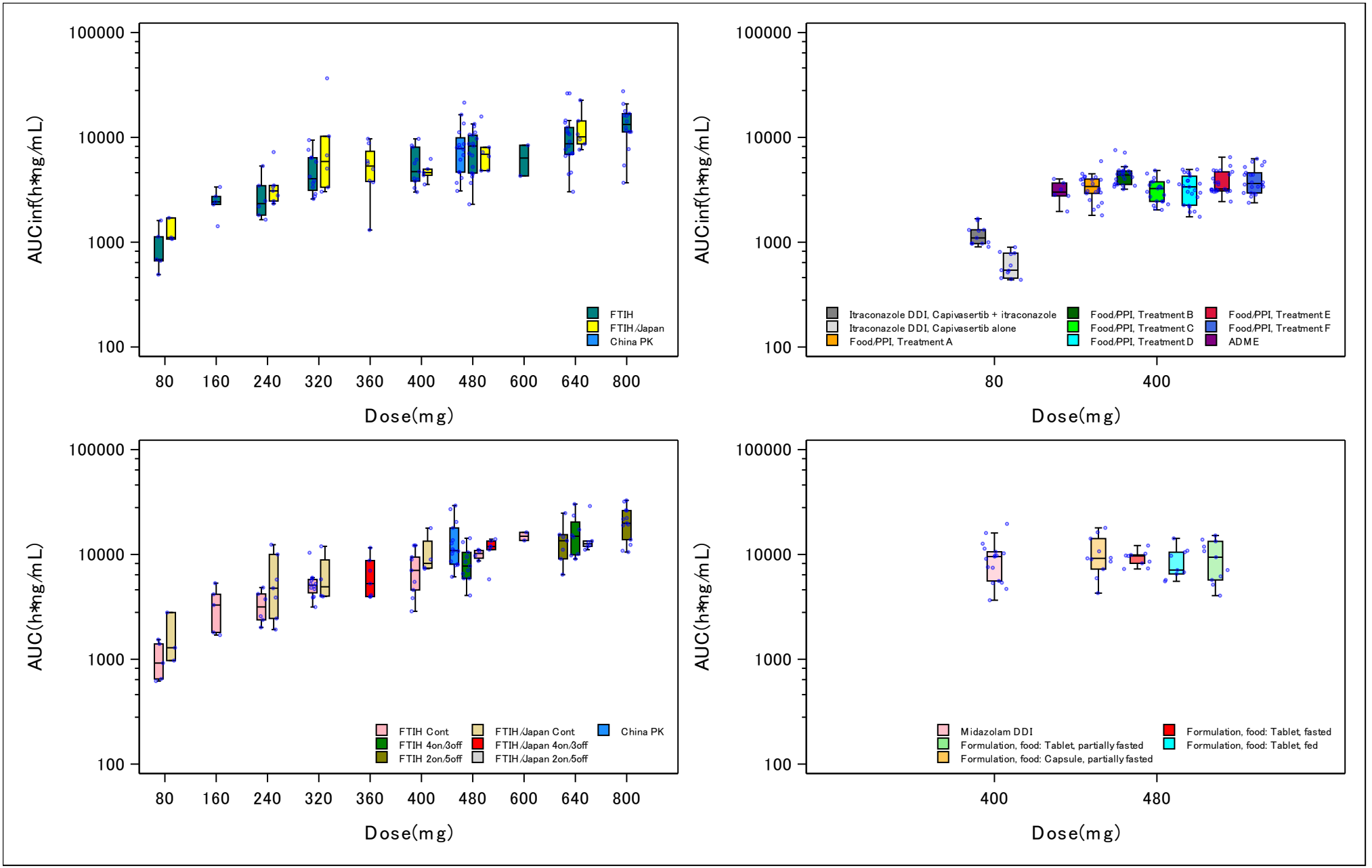


IEMT131: Boxplot of PK parameters from Capivasertib studies, by dose and study - linear scale



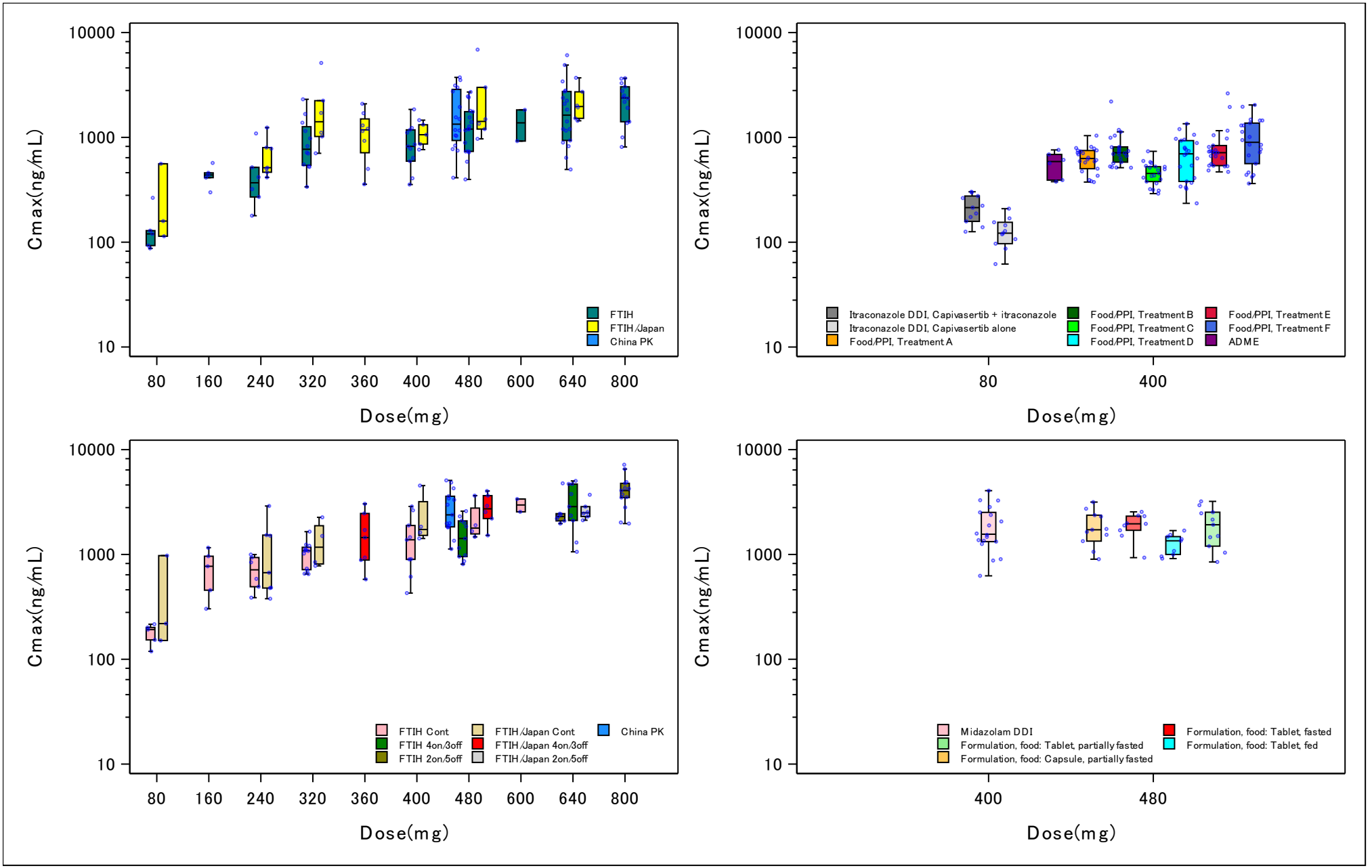
Astrazeneca

IEMT131: Boxplot of PK parameters from Capivasertib studies, by dose and study - log scale

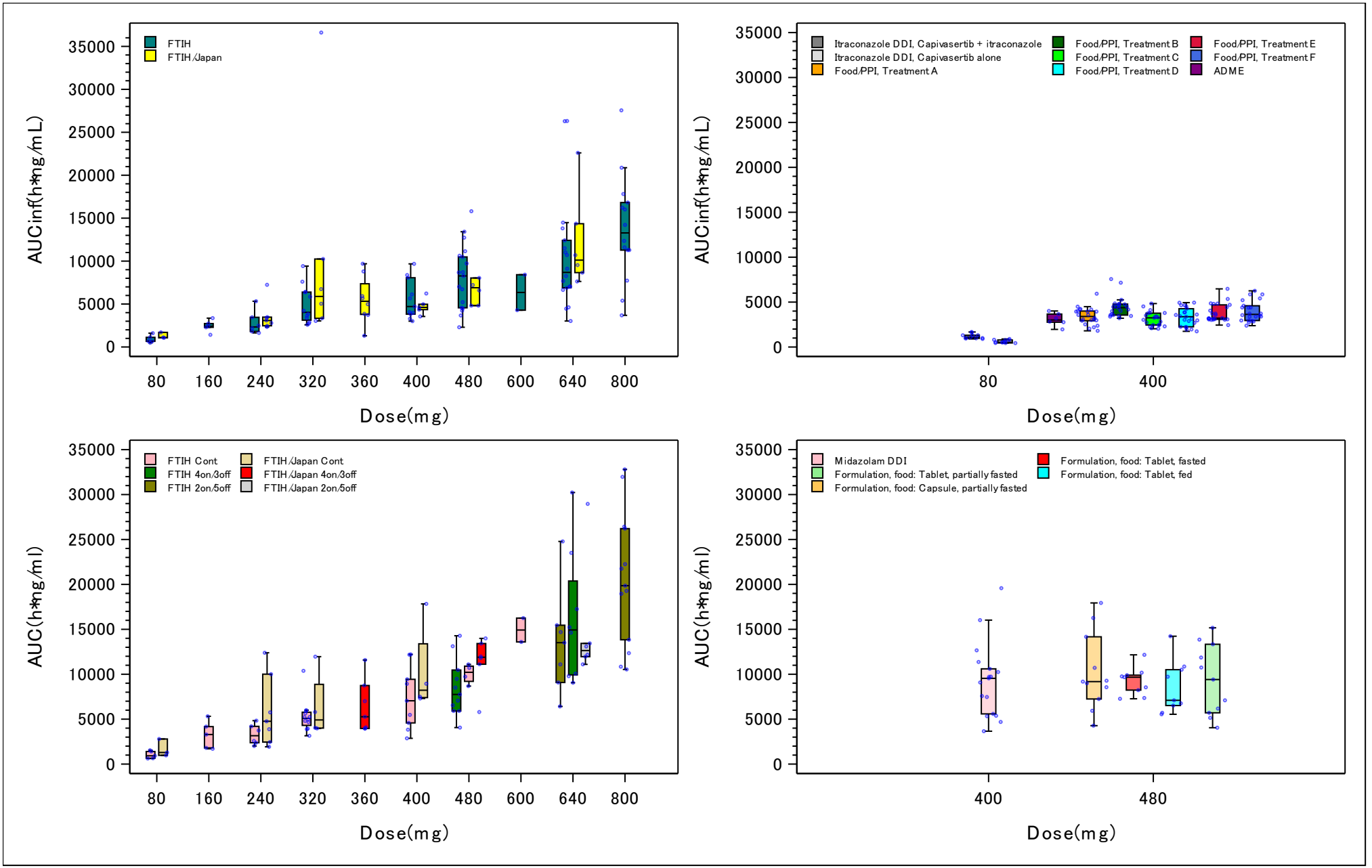


Astrazeneca

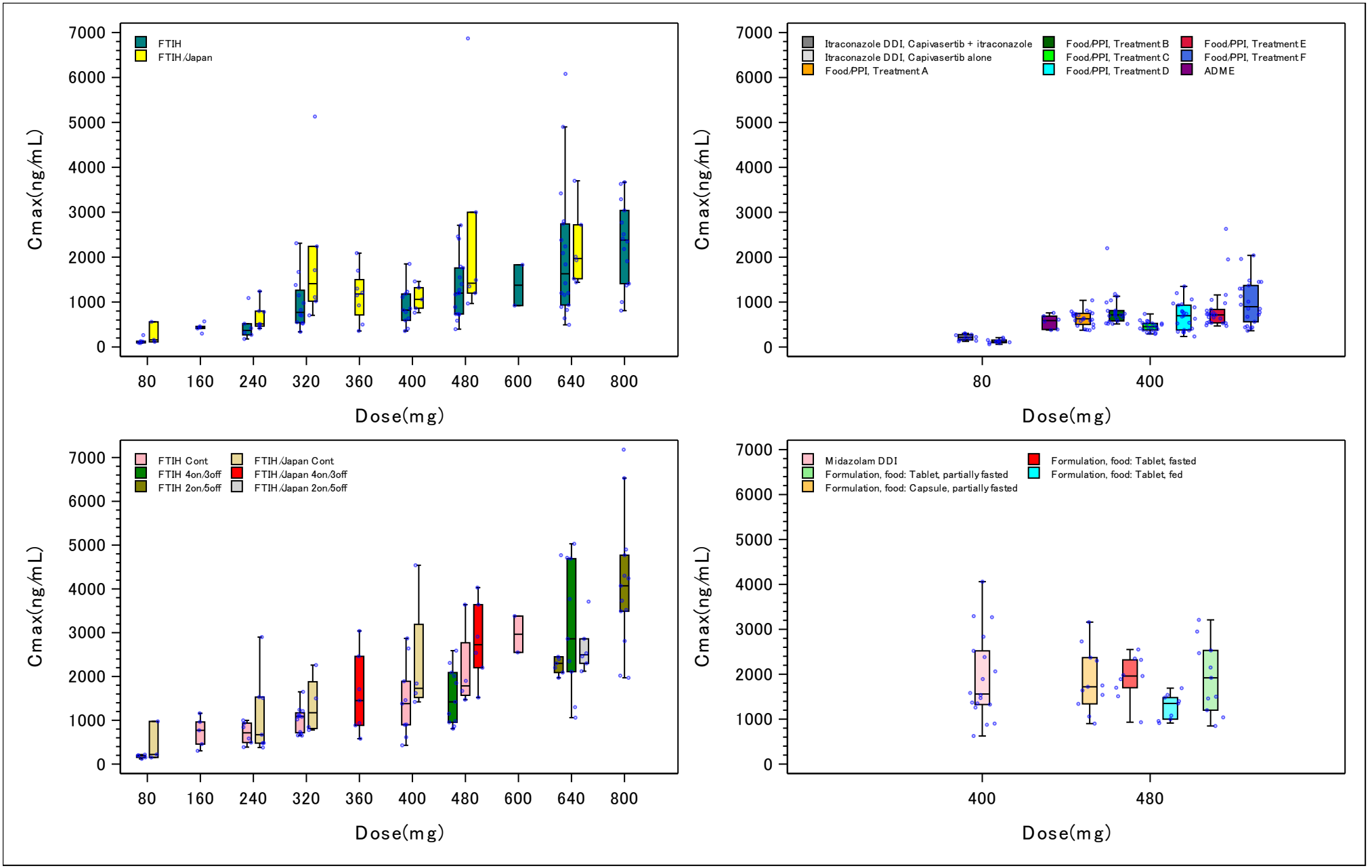
IEMT131: Boxplot of PK parameters from Capivasertib studies, by dose and study - log scale



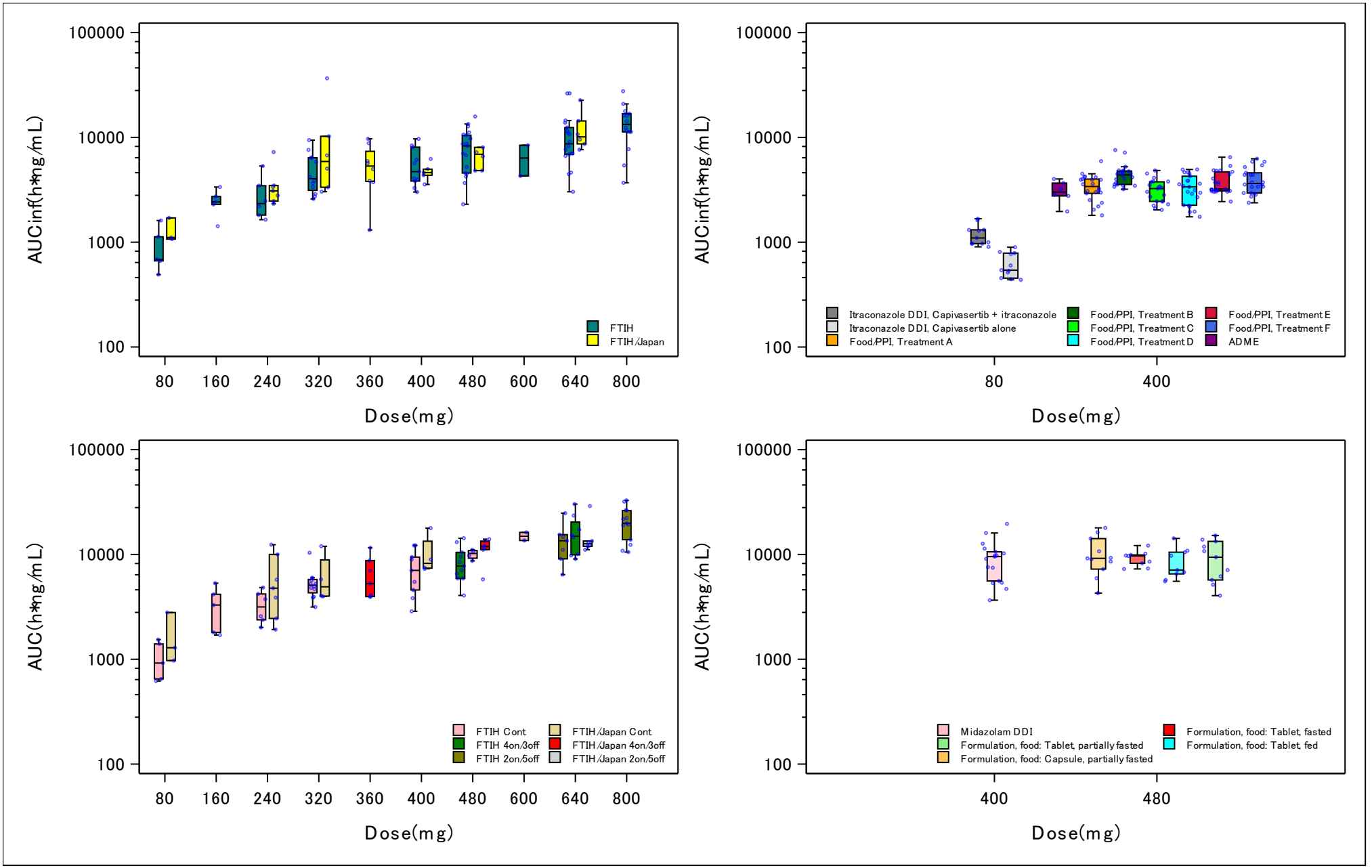
IEMT131: Boxplot of PK parameters from Capivasertib studies without China PK, by dose and study - linear scale



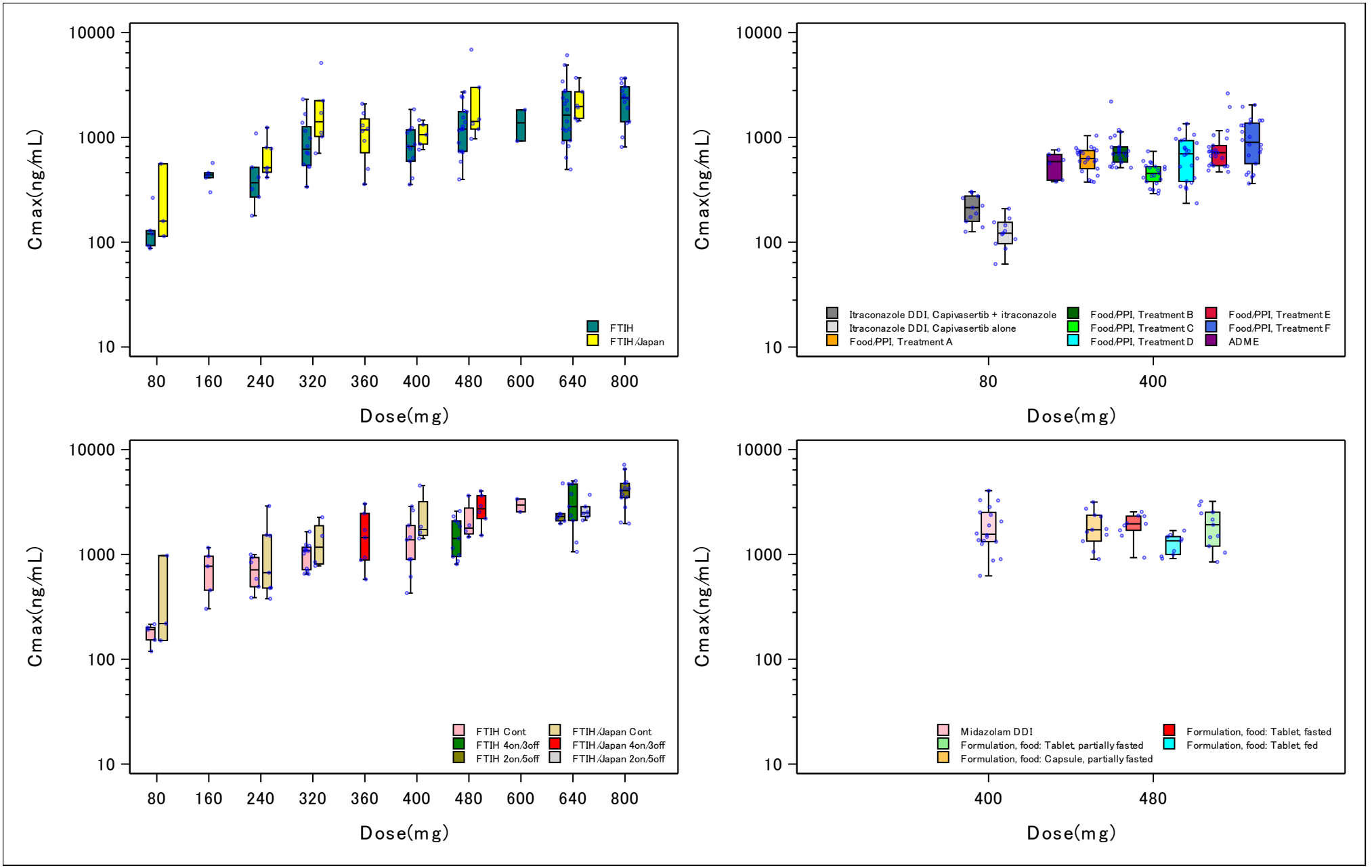
IEMT131: Boxplot of PK parameters from Capivasertib studies without China PK, by dose and study - linear scale



IEMT131: Boxplot of PK parameters from Capivasertib studies without China PK, by dose and study - log scale



IEMT131: Boxplot of PK parameters from Capivasertib studies without China PK, by dose and study - log scale



第 2 部　CTD の概要

一般名：カピバセルチブ

版番号：[redacted]

2.7.3　臨床的有効性
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 7
2.7.3.1 背景及び概観 9
2.7.3.1.1 CAPItello-291 試験及び FAKTION 試験の概要 9
2.7.3.1.2 試験デザインの特徴の概要 11
2.7.3.1.2.1 試験デザイン 11
2.7.3.1.2.1.1 CAPItello-291 試験 11
2.7.3.1.2.1.2 FAKTION 試験 11
2.7.3.1.2.2 遺伝子変異の検出 11
2.7.3.1.2.2.1 CAPItello-291 試験 11
2.7.3.1.2.2.2 FAKTION 試験 12
2.7.3.1.2.3 患者集団の選択 12
2.7.3.1.2.4 用法・用量の選択及び対照薬の選択 13
2.7.3.1.2.5 治験薬のランダム割付け 14
2.7.3.1.2.5.1 CAPItello-291 試験 14
2.7.3.1.2.5.2 FAKTION 試験 14
2.7.3.1.2.6 解析対象集団 14
2.7.3.1.2.6.1 CAPItello-291 試験 14
2.7.3.1.2.6.2 FAKTION 試験 15
2.7.3.1.2.7 統計解析法 15
2.7.3.1.2.7.1 CAPItello-291 試験 17
2.7.3.1.2.7.2 FAKTION 試験 20
2.7.3.1.2.8 試験開始後の試験デザインの重要な変更 21
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 21
2.7.3.2.1 CAPItello-291 試験 21
2.7.3.2.2 FAKTION 試験 27
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 28
2.7.3.3.1 試験対象集団 28
2.7.3.3.1.1 患者の内訳 28
2.7.3.3.1.2 解析対象集団 31
2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性及び疾患特性 31
2.7.3.3.2 全試験の有効性の結果の比較検討 36
2.7.3.3.2.1 有効性の主要評価項目（治験責任［分担］医師評価に基づく PFS） 36
2.7.3.3.2.2 有効性の副次評価項目 45
2.7.3.3.2.2.1 全生存期間 45
2.7.3.3.2.2.2 ランダム化から二次進行又は死亡までの期間 52
2.7.3.3.2.2.3 客観的奏効率 56
2.7.3.3.2.2.4 患者報告アウトカム 56
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 58

2.7.3.3.4 FAKTION 試験の有効性データ 76
2.7.3.3.4.1 解析対象集団 76
2.7.3.3.4.1.1 患者の内訳 76
2.7.3.3.4.1.2 解析対象集団 76
2.7.3.3.4.1.3 人口統計学的特性 77
2.7.3.3.4.2 有効性の結果 78
2.7.3.3.4.2.1 有効性の主要評価項目（治験責任［分担］医師評価に基づく PFS） 78
2.7.3.3.4.2.2 有効性の副次評価項目 78
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 79
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 80
2.7.3.6 付録 81

表目次

表 1 カピバセルチブ+フルベストラント併用投与の臨床開発プログラムの概要（第 II/III 相試験） 10
表 2 CAPItello-291 試験及び FAKTION 試験の患者集団の比較 12
表 3 CAPItello-291 試験及び FAKTION 試験の主な有効性評価項目 16
表 4 CAPItello-291 試験で予定している DCO 17
表 5 有効性データの要約（CAPItello-291 試験、全体集団及び変異ありの集団、DCO1） 24
表 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（FAKTION 試験、ITT 集団、PI3K/PTEN 経路変異ありの集団及び PI3K/PTEN 経路変異なしの集団） 27
表 7 *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異検出状況の概要（CAPItello-291 試験、全体集団、DCO1） 31
表 8 患者の人口統計学的特性及び疾患特性（CAPItello-291 試験、全体集団及び変異ありの集団、DCO1） 33
表 9 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、主要解析（CAPItello-291 試験、全体集団及び変異ありの集団、DCO1） 36
表 10 全生存期間、副次解析（CAPItello-291 試験、全体集団、DCO1） 45
表 11 ランダム化から二次進行又は死亡までの期間、副次解析（CAPItello-291 試験、全体集団及び変異ありの集団、DCO1） 52
表 12 客観的奏効率、副次解析（CAPItello-291 試験、全体集団及び変異ありの集団、ベースライン時に測定可能病変を有する患者、DCO1） 56
表 13 解析対象集団（FAKTION 試験） 77
表 14 人口統計学的特性（FAKTION 試験、ITT 集団） 77

表 15 無増悪生存期間（FAKTION 試験、ITT 集団、PI3K/PTEN 経路変異ありの集団及び PI3K/PTEN 経路変異なしの集団） 78
表 16 全生存期間（FAKTION 試験、ITT 集団、PI3K/PTEN 経路変異ありの集団及び PI3K/PTEN 経路変異なしの集団） 79
表 17 客観的奏効率（FAKTION 試験、ITT 集団、PI3K/PTEN 経路変異ありの集団及び PI3K/PTEN 経路変異なしの集団における転移病変を有する部分患者集団） 79
表 18 臨床的有効性及び安全性試験の内容 82
表 19 有効性試験の結果の概要 84

図目次

図 1 CAPItello-291 試験の有効性解析対象集団の定義 15
図 2 CAPItello-291 試験の多重検定手順 19
図 3 患者の内訳（CAPItello-291 試験、全体集団、DCO1） 30
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、主要解析（CAPItello-291 試験、全体集団、DCO1） 38
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、主要解析（CAPItello-291 試験、変異ありの集団、DCO1） 39
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、探索的解析（CAPItello-291 試験、変異なしの集団、DCO1） 41
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、探索的解析（CAPItello-291 試験、変異なしの集団［確定］、DCO1） 43
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 Kaplan-Meier 曲線、探索的事後解析（CAPItello-291 試験、変異不明の集団、DCO1） 44
図 9 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線、副次解析（CAPItello-291 試験、全体集団、DCO1） 47
図 10 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線、副次解析（CAPItello-291 試験、変異ありの集団、DCO1） 48
図 11 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線、探索的解析（CAPItello-291 試験、変異なしの集団、DCO1） 49
図 12 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線、探索的解析（CAPItello-291 試験、変異なしの集団［確定］、DCO1） 50

図 13 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線、探索的事後解析（CAPItello-291 試験、変異不明の集団、DCO1） 51
図 14 ランダム化から二次進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線、副次解析（CAPItello-291 試験、全体集団、DCO1） 54
図 15 ランダム化から二次進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線、副次解析（CAPItello-291 試験、変異ありの集団、DCO1） 55
図 16 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（CAPItello-291 試験、全体集団、DCO1） 60
図 17 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（CAPItello-291 試験、変異ありの集団、DCO1） 63
図 18 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、CDK4/6 阻害薬による前治療歴あり（CAPItello-291 試験、全体集団、DCO1） 66
図 19 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、CDK4/6 阻害薬による前治療歴なし（CAPItello-291 試験、全体集団、DCO1） 67
図 20 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、*AKT1* 遺伝子変異のみを有する患者（CAPItello-291 試験、DCO1） 68
図 21 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、*PIK3CA* 遺伝子変異のみを有する患者（CAPItello-291 試験、DCO1） 69
図 22 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、*PTEN* 遺伝子変異のみを有する患者（CAPItello-291 試験、DCO1） 70
図 23 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、*AKT1* 遺伝子変異を有する患者（*PIK3CA*/*PTEN* 遺伝子変異の有無を問わない）（CAPItello-291 試験、DCO1） 71
図 24 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、*PIK3CA* 遺伝子変異を有する患者（*AKT1*/*PTEN* 遺伝子変異の有無を問わない）（CAPItello-291 試験、DCO1） ... 72
図 25 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、*PTEN* 遺伝子変異を有する患者（*AKT1*/*PIK3CA* 遺伝子変異の有無を問わない）（CAPItello-291 試験、DCO1） 73
図 26 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、*PIK3CA* 及び／又は *AKT1* 遺伝子変異を有する患者（*PTEN* 遺伝子変異の有無を問わない）（CAPItello-291 試験、DCO1） 74

図 27 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、*PIK3CA* 及び／又は *AKT1* 遺伝子変異を有する患者（*PTEN* 遺伝子変異なし）（CAPItello-291 試験、DCO1） 75

図 28 患者の内訳（FAKTION 試験、全ての患者） 76

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*	AKT serine/threonine specific protein kinase (protein) AKT serine/threonine specific protein kinase (gene)
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
CI	Confidence interval：信頼区間
CSR	Clinical study report：治験総括報告書
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
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer：欧州がん研究治療機関
ER+	Estrogen receptor-positive：エストロゲン受容体陽性
ESR	Externally sponsored research, ie, research that is initiated and 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
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
IQR	Interquartile range：四分位範囲
ITT	Intention-to-treat
NC	Not calculable：算出せず
NR	Not reached：未達
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
PFS2	Time from randomisation to second progression or death：ランダム化から二次進行又は死亡までの期間
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)
PR	Progesterone receptor：プロゲステロン受容体

略語及び専門用語	用語の説明
PRO	Patient reported outcome：患者報告アウトカム
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
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
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

2.7.3.1 背景及び概観

本概要では、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–（免疫組織化学 0 又は 1+、若しくは免疫組織化学 2+ / *in situ* ハイブリダイゼーション法で陰性と定義）乳癌の成人患者の治療として、カピバセルチブ（AZD5363）とフルベストラントの併用投与における申請効能・効果を裏付けるための有効性データを示す。

本概要では、第 III 相 CAPItello-291 試験（評価資料）の DCO1（PFS 主要解析：2022 年 8 月 15 日）時点のデータを示す。アストラゼネカ社以外で実施された、内分泌療法による前治療を受けた ER+/HER2–進行乳癌患者を対象に、カピバセルチブ+フルベストラントを併用投与した FAKTION 試験（ESR）の第 II 相ランダム化パート（当初の主要解析 DCO：2019 年 1 月 30 日［Jones et al 2020］）から得られた補足的な proof-of-concept の結果も示す。FAKTION 試験の第 Ib 相パートに関する記述は、臨床概要 2.7.2.2.1.2.11 項を参照のこと。

2.7.3.1.1 CAPItello-291 試験及び FAKTION 試験の概要

第 III 相試験である CAPItello-291 試験及びアストラゼネカ社以外で実施された第 II 相試験である FAKTION 試験（ESR）（Jones et al 2020）では、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–乳癌患者（CAPItello-291 試験）、若しくは ER+/HER2–進行乳癌患者（FAKTION 試験）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とプラセボ+フルベストラント併用投与の有効性を比較して評価した（表 1 を参照）。

表 1　　カピバセルチブ+フルベストラント併用投与の臨床開発プログラムの概要（第 II/III 相試験）

試験コード	試験デザイン、例数	目的
第 III 相試験		
CAPItello-291 試験（D3615C00001） DCO1：2022 年 8 月 15 日	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 日間投与 3 日間休薬］で**［Cycle 1 Day 1 に開始］**） 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）の併用投与の有効性及び安全性を検討する二重盲検、プラセボ対照、並行群間、ランダム化、多施設共同試験、**708 例（355 例にカピバセルチブ+フルベストラント併用投与）**	主要目的： 全体集団及び変異ありの集団における PFS の評価により、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有効性を比較する。 重要な有効性副次目的： 全体集団及び変異ありの集団における OS 及び ORR の評価により、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有効性を比較する。 その他の有効性副次目的： 全体集団及び変異ありの集団における PFS2、奏効期間、clinical benefit rate 及びベースラインから ECOG Performance Status 悪化までの期間の評価により、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有効性を比較する。 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を比較し、全体集団及び変異ありの集団における患者の疾患関連症状、身体機能及び HRQoL に及ぼす影響を検討する。
アストラゼネカ社以外で実施された第 II 相試験（ESR）		
FAKTION 試験 DCO：2019 年 1 月 30 日	カピバセルチブ（28 日間を 1 サイクルとし、各週に間欠投与スケジュール［4 日間投与 3 日間休薬］で 400 mg 又はプラセボを BD 経口投与**［Cycle 1 Day 15 に開始］**）+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）の併用投与の有効性及び安全性を検討する二重盲検、プラセボ対照、並行群間、ランダム化、多施設共同、**proof-of-concept** 試験、**140 例（69 例にカピバセルチブ+フルベストラント併用投与）**	主要目的： ER+/HER2–進行乳癌の女性において、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 PFS について、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相対的抗腫瘍効果を評価する。 有効性副次目的： 腫瘍の PI3K/PTEN 経路変異あり又はなしの部分集団において、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相対的有効性を検討する。

注：2 試験のデザインの違いを太字で示す。

BD：1 日 2 回、DCO：データカットオフ、ECOG：米国東海岸癌臨床試験グループ、ER+：エストロゲン受容体陽性、HER2–：ヒト上皮細胞成長因子受容体 2 陰性、HRQoL：健康関連の Quality of Life、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PFS2：ランダム化から二次進行又は死亡までの期間、PI3K：phosphatidylinositol 3-kinase (protein)、PTEN：phosphatase and tensin homolog (protein)、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン

2.7.3.1.2 試験デザインの特徴の概要

2.7.3.1.2.1 試験デザイン

2.7.3.1.2.1.1 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–乳癌患者を対象に、プラセボ+フルベストラント併用投与との比較によるカピバセルチブ+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（試験デザインの概要は表 18 を参照）。全体集団（腫瘍の *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の有無を問わず）及び腫瘍に *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異が 1 つ以上認められる部分集団（変異ありの集団）を対象とし、臨床効果を検討した（遺伝子変異の検出に関する詳細は 2.7.3.1.2.2.1 項を参照）。試験デザインに関する詳細な情報は、CAPItello-291 試験 CSR 9.1 項を参照のこと。試験デザインの重要な変更については、2.7.3.1.2.8 項及び CAPItello-291 試験 CSR 9.9.1 項を参照のこと。CAPItello-291 試験の目的を表 1 に示す。

2.7.3.1.2.1.2 FAKTION 試験

FAKTION 試験（Jones et al 2020）は、二重盲検、プラセボ対照、proof-of-concept、ランダム化、第 II 相試験（ESR）であり、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–乳癌を有する閉経後の患者を対象に、プラセボ+フルベストラント併用投与との比較によるカピバセルチブ+フルベストラント併用投与の有効性評価を目的としてデザインされた（試験デザインの概要は表 18 を参照）。FAKTION 試験の目的を表 1 に示す。PI3K/PTEN 経路変異なしの腫瘍を有する患者に対して、PI3K/PTEN 経路変異ありの腫瘍を有する患者におけるカピバセルチブ+フルベストラント併用投与の相対的抗腫瘍効果を評価することは、事前に規定された目的であり、PI3K/PTEN 経路変異あり／なし別の PFS、OS 及び ORR の部分集団解析を副次評価とした（Jones et al 2020）（遺伝子変異の検出に関する詳細は 2.7.3.1.2.2.2 項を参照）。

2.7.3.1.2.2 遺伝子変異の検出

2.7.3.1.2.2.1 CAPItello-291 試験

CAPItello-291 試験の参加に同意し、適格性基準を満たした患者を、腫瘍の *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の有無を問わずランダム化した。全ての患者で、スクリーニング時にベースラインの組織サンプル（腫瘍原発巣又は再発巣に由来し、直近に採取した腫瘍組織サンプルからの新規作製、若しくは保存ホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍組織ブロック又は腫瘍切片のスライド）を必須とし、それらはランダム化後にレトロスペクティブに検査し、事前に規定したバイオマーカー基準に基づき *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の有無を評価した（CAPItello-291 試験 CSR Appendix 16.1.13 を参照）。

腫瘍組織サンプルが得られた全ての患者（中国で試験に参加した患者を除く）について、Foundation Medicine Inc.が中央検査機関で FoundationOne® CDx を用いた腫瘍組織検査を実施した。中国人例数は少なく（8 例）、グローバルコホート内でランダム化された（これらの患者の遺伝子変異の有無については 2.7.3.3.1.2 項を参照）。中国のヒトゲノム規則による制限のため、中国国外へのサンプル輸送は不可能であった。中国人患者に対する腫瘍組織検査は、Burning Rock 社が OncoScreen Plus™ を用いて実施した。

変異ありの集団への遺伝子特有の選択基準を示したリストは、CAPItello-291 試験 CSR Appendix 16.1.13 を参照のこと。

2.7.3.1.2.2.2 FAKTION 試験

患者の血液及び組織サンプルは同意取得後に採取し、中央検査機関で検査を行った。腫瘍組織及び／又は血漿中の血中循環腫瘍デオキシリボ核酸（DNA）の *PIK3CA* エクソン 9 又は 20 に pyrosequencing 法又は digital droplet ポリメラーゼ連鎖反応法により検出されたホットスポット変異、若しくは腫瘍組織（原発巣又は転移巣の生検）に免疫組織化学により検出された PTEN 欠損（null）のいずれかの場合を経路変異と定義した。この手法は、CAPItello-291 試験で用いた方法とは異なり、CAPItello-291 試験では、腫瘍組織の *PIK3CA*、*AKT1* 及び *PTEN* 遺伝子変異を検査した。

2.7.3.1.2.3 患者集団の選択

CAPItello-291 試験及び FAKTION 試験に組み入れた異なる患者集団の比較を表 2 に示す。

表 2　CAPItello-291 試験及び FAKTION 試験の患者集団の比較

パラメータ	CAPItello-291 試験	FAKTION 試験
性別	閉経前又は閉経周辺期の女性及び閉経後の女性、並びに男性。閉経前及び閉経周辺期の女性は、Cycle 1 Day 1 の前又は当日に黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニストの併用投与を開始しなければならなかった。	閉経後の女性
年齢	18 歳以上（国内では 20 歳以上）	18 歳以上
ECOG Performance Status	0 又は 1	0～2
乳癌サブタイプ	米国臨床腫瘍学会／米国病理学会ガイドライン（Hammond et al 2010、Wolff et al 2018）の勧告に従って、最新の腫瘍サンプル（原発巣又は転移巣）の検査により、局所進行（手術不能）又は転移性の HR+/HER2–乳癌であることが組織学的に確定された。HR+乳癌の要件を満たすためには、プロゲステロン受容体の共発現の有無を問わず、ER を発現していなければならない。	局所進行（手術不能）又は転移性の ER+/HER2–乳癌であることが組織学的に確定された。 原発巣の診断時又は転移巣の生検時に ER+/HER2–乳癌であることが組織学的に確定された。
再発又は進行状況	AI による術前／術後補助化学療法の治療中／治療後 12 か月以内の再発又は病勢進行、若しくは AI による局所進行又は転移性の乳癌に対する前治療中（これは最新の治療である必要はない）の病勢進行を示す放射線学的所見がある。	AI による術後補助化学療法の治療中／治療後 12 か月以内の再発、若しくは進行疾患に対する AI による治療中（これは最新の治療である必要はない）の病勢進行を示す放射線学的所見又は客観的臨床所見がある。

表 2　　CAPItello-291 試験及び FAKTION 試験の患者集団の比較

パラメータ	CAPItello-291 試験	FAKTION 試験
測定可能又は測定不能病変	RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく測定可能病変を有する。測定可能病変がない場合には、コンピュータ断層撮影又は磁気共鳴画像法により、評価可能な溶骨性又は混合性骨病変を有する。	RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく測定可能又は測定不能病変を有する。
前治療歴	局所進行（手術不能）又は転移性疾患に対する前治療歴として二次治療までの内分泌療法及び一次治療までの化学療法	進行乳癌に対する前治療歴として三次治療までの内分泌療法及び一次治療までの化学療法
CDK4/6 阻害薬による前治療	CDK4/6 阻害薬による前治療を受けた患者を 51%以上組み入れる計画とした（2.7.3.3.1.3 項を参照）。	CDK4/6 阻害薬による前治療を許容する計画とされたが、該当する患者は組み入れられなかった。
組入れ前の禁忌薬	フルベストラント、その他のステロイド性エストロゲン受容体抑制薬、AKT/PI3K/mTOR 阻害薬	フルベストラント、AKT/PI3K/mTOR 阻害薬

AI：アロマターゼ阻害薬、AKT：serine/threonine specific protein kinase (protein)、CDK：サイクリン依存性キナーゼ、ECOG：米国東海岸癌臨床試験グループ、ER+：エストロゲン受容体陽性、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、mTOR：哺乳類ラパマイシン標的タンパク質、PI3K：phosphatidylinositol 3-kinase (protein)、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン

遺伝子変異の検出については 2.7.3.1.2.2 項、適格性基準についての詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 9.3 項及び Jones et al 2020 をそれぞれ参照のこと。

2.7.3.1.2.4　　用法・用量の選択及び対照薬の選択

CAPItello-291 試験で用いたカピバセルチブの用法・用量は、FAKTION 試験の第 Ib 相パートの結果に基づいて設定され（詳細は臨床概要 2.7.2.2.1.2.11 項を参照）、第 II 相パートでは、その用法・用量の有効性及び安全性が評価された。カピバセルチブ+フルベストラント併用投与の推奨用法・用量に関する根拠は 2.7.3.4 項を参照のこと。詳細は臨床概要 2.7.2.4 項を参照のこと。

両試験において、患者はカピバセルチブ（間欠投与スケジュール［4 日間投与 3 日間休薬］で 400 mg 又はプラセボを 1 日 2 回［BD］経口投与）及びフルベストラント（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）の投与を受けた。CAPItello-291 試験では Cycle 1 Day 1 に、FAKTION 試験ではランダム化前にバイオマーカー検査を容易にするため Cycle 1 Day 15 に、カピバセルチブ又はプラセボの投与を開始した。CAPItello-291 試験では、閉経前及び閉経周辺期の女性の場合、黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニストを 28 日毎に、又は製造元の指示に従って皮下投与する必要があった。両試験ともに、許容できない毒性が認められた場合や患者が治験薬の投与中止を希望した場合を除き、RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく客観的放射線学的病勢進行が認められるまで治験薬の投与を継続した。詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 9.4 項及び Jones et al 2020 を参照のこと。

フルベストラント単独投与は依然として治療ガイドライン（NCCN 2023）で HR+/HER2–進行乳癌に対して推奨されている。両試験で用いられたフルベストラントの用法・用量は、臨床診療で一般的な用法・用量である。

2.7.3.1.2.5 治験薬のランダム割付け

2.7.3.1.2.5.1 CAPItello-291 試験

適格と判断された患者は、盲検下でグローバルコホートの各群に 1：1 の比でランダムに割り付けられた。治験薬の割付けは Web を使った応答による登録システムで実施した。グローバルコホートのランダム化完了後、中国ではランダム化が継続中である。グローバルコホートで最終患者の初回来院前にランダム化された中国人患者（8 例）もグローバルコホートに含めた。ランダム化は肝転移の有無、CDK4/6 阻害薬による前治療歴の有無及び地域（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）により層別化した（CAPItello-291 試験 CSR 9.1 項を参照）。

2.7.3.1.2.5.2 FAKTION 試験

適格と判断された患者は、盲検下で各群に 1：1 の比でランダムに割り付けられた。治験薬の割付けは、最小化因子として測定可能又は測定不能病変、AI に対する一次的又は二次的抵抗性、及び PI3K/PTEN 経路変異あり／なしを用いた最小化法により、Web を使った応答による登録システムで実施した（Jones et al 2020）。

2.7.3.1.2.6 解析対象集団

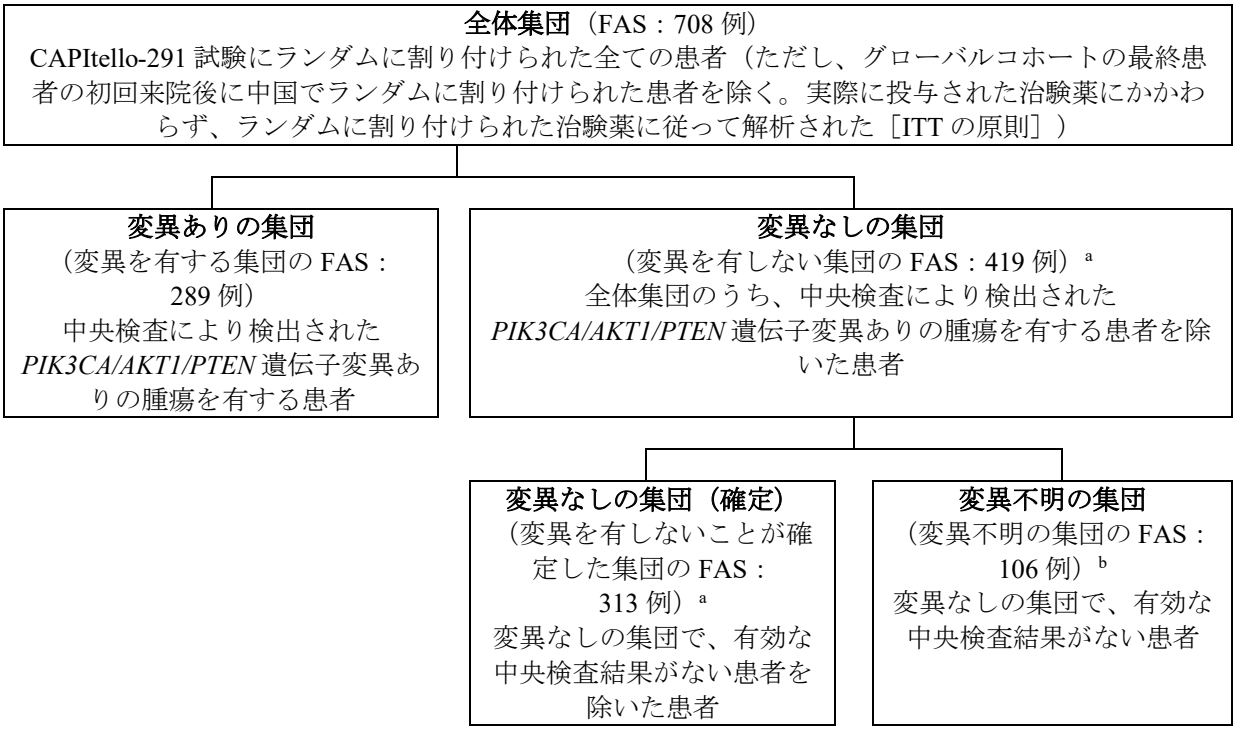
2.7.3.1.2.6.1 CAPItello-291 試験

有効性データを報告し、基準値の特性を要約した主要解析対象集団は以下のとおりであった（CAPItello-291 試験 CSR 9.8.2 項を参照）。

- 全体集団（FAS）は、実際に投与された治験薬にかかわらず、ランダムに割り付けられた治験薬に基づき解析された（ITT の原則）。
- 変異ありの集団（変異を有する集団の FAS）

また、治験責任（分担）医師評価に基づく PFS 及び OS は、変異なしの集団、変異なしの集団（確定）及び変異不明の集団に対して解析した（有効性解析対象集団の定義の詳細を図 1 に示す）。

図 1　　CAPItello-291 試験の有効性解析対象集団の定義



[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、ITT：intention-to-treat、*PIK3CA*：phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, α polypeptide (gene)、*PTEN*：phosphatase and tensin homolog (gene)

2.7.3.1.2.6.2　FAKTION 試験

有効性解析は、ランダムに割り付けられた全ての患者から構成される ITT 集団に対して実施した（Jones et al 2020）。PFS、ORR 及び OS に関して計画した部分集団解析は、PI3K/PTEN 経路変異ありの集団及び PI3K/PTEN 経路変異なしの集団に対して実施した（Jones et al 2020）。

2.7.3.1.2.7　統計解析法

本概要でデータを示す CAPItello-291 試験及び FAKTION 試験の主な評価項目を表 3 に示す。CAPItello-291 試験の全ての評価項目は、CAPItello-291 試験 CSR 8 章を参照のこと。FAKTION 試験の評価項目の詳細は、Jones et al 2020 を参照のこと。

表 3　CAPItello-291 試験及び FAKTION 試験の主な有効性評価項目

評価項目	CAPItello-291 試験	FAKTION 試験
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（ランダム化から RECIST 1.1 に基づき最初の病勢進行が確認されるまでの期間［患者が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］、又は死因を問わない死亡までの期間）[a]	主要評価項目（全体集団及び変異ありの集団、α 制御） 探索的評価項目（変異なしの集団、変異なしの集団［確定］） 探索的事後評価項目（変異不明の集団） BICR に基づく PFS の感度分析は、全体集団及び変異ありの集団において、潜在的なバイアスを評価するために実施した。	主要評価項目（ITT 集団） 副次評価項目（PI3K/PTEN 経路変異あり及びなしの集団）
OS（ランダム化から死因を問わない死亡までの期間［患者がランダムに割り付けられた治療を中止したか否か、又は別の抗癌治療を受けたか否かに関係なく］）	副次評価項目（全体集団及び変異ありの集団、α 制御） 探索的評価項目（変異なしの集団、変異なしの集団［確定］） 探索的事後評価項目（変異不明の集団） OS に有害な影響がないことを評価した。[a]	副次評価項目（ITT 集団） 副次評価項目（PI3K/PTEN 経路変異あり及びなしの集団）
PFS2（ランダム化から最初の後治療以降［RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任＜分担＞医師評価に基づく最初の病勢進行以降］で最も早く確認された病勢進行、又は死亡までの期間）	副次評価項目（全体集団及び変異ありの集団）	該当なし
ORR（RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づき、完全奏効又は部分奏効のいずれかが認められた患者の割合）	副次評価項目（全体集団及び変異ありの集団、α 制御）[b]	副次評価項目（ITT 集団） 副次評価項目（PI3K/PTEN 経路変異あり及びなしの集団）
EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-BR23 スケール／項目スコア（ベースラインからの変化量及びベースラインから悪化までの期間を含む）（ランダム化から最初の臨床的に意味のある悪化までの期間であり、その後の追跡調査終了前の全ての時点において臨床的に意味のある悪化が持続した期間か、又は死亡までの期間のいずれか短い方）	副次評価項目（全体集団及び変異ありの集団）	該当なし

[a] DCO1 時点で OS は正式な検定を計画していなかった。しかし、海外の規制当局の要請に従い、DCO1 時点で OS に有害な影響がないことの評価にわずかな α の消費（0.01%）を適用した。

[b] DCO1 時点で ORR の正式な検定は実施しなかった。したがって、この段階では記述的解析のみである。

DCO：データカットオフ、BICR：盲検下独立中央評価、EORTC：European Organisation for Research and Treatment of Cancer、ITT：intention-to-treat、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PFS2：ランダム化から二次進行又は死亡までの期間、PI3K：phosphatidylinositol 3-kinase (protein)、PTEN：phosphatase and tensin homolog (protein)、QLQ-BR23：23-item quality of life questionnaire for patients with breast cancer、QLQ-C30：30-item core quality of life questionnaire、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン

2.7.3.1.2.7.1 CAPItello-291 試験

データカットオフ

CAPItello-291 試験では 3 回の DCO（PFS 主要解析［DCO1］、OS 中間解析［DCO2］及び OS 最終解析［DCO3］）を予定している（詳細は表 4 を参照）。本概要では DCO1 時点の結果を示す。

表 4　CAPItello-291 試験で予定している DCO

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.

有効性解析

共主要評価項目として、全体集団の PFS 及び変異ありの集団の PFS を設定した。

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、「全体集団及び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発現率に差はない」とした。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 に対して実施する。

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、同時点（tie）を扱うための Efron 法及び前述の層別化因子を用いた層別化 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。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。

重要な副次評価項目であるOS及びORRは、DCO1時点で正式な検定を計画していなかった。しかし、CAPItello-291試験の主要解析結果に対する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の評価にわずかなαの消費を適用した。DCO1時点での全体集団及び変異ありの集団のOSは、共主要評価項目と同様に解析した。ORRは、ベースライン時に測定可能病変を有する患者を対象にRECIST 1.1ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づき算出した。全体集団及び変異ありの集団のORRについて、層別化因子で層別化したロジスティック回帰モデルを用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を比較し、その結果をオッズ比で示した（オッズ比が1超の場合はカピバセルチブ+フルベストラント併用投与が優れていることを意味した）。

CAPItello-291試験の統計解析計画書で事前に規定されたPFS及びOSの部分集団解析には、変異なしの集団（変異を有しない集団のFAS）及び変異なしの集団（確定）（変異を有しないことが確定した集団のFAS）が含まれた。変異不明の集団（変異不明の集団のFAS）（2.7.3.1.2.6.1項の定義を参照）に対しても事後的に解析した。遺伝子別のPFS解析も、*AKT1*、*PIK3CA*及び／又は*PTEN*遺伝子変異の有無別に事後的に実施した。

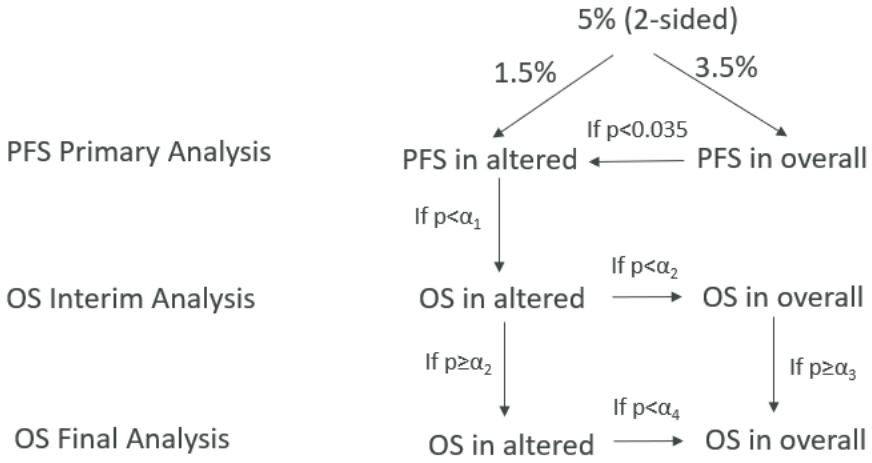
その他の副次評価項目は、全体集団及び変異ありの集団における、PFS2並びにPRO（EORTC QLQ-C30及びEORTC QLQ-BR23）のベースラインからの変化量及びベースラインから悪化までの期間とした。PFS2は、PFSの共主要評価項目の解析方法と同じ方法を用いて層別化log-rank検定により解析した。EORTC QLQ-C30及びEORTC QLQ-BR23のスケール／項目スコアの評価は、ベースラインからの変化量及び悪化までの期間として計測された。なお、臨床的に意味のある変化とは、ベースラインからのスコアの絶対変化量が10以上の場合と定義した。ベースラインから悪化までの期間は、PFS及びOS評価項目の解析方法と同じ方法により解析した。

CAPItello-291試験における以上の主要及び副次評価項目は、この領域の臨床試験において確立された評価項目である。

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（図2を参照）。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。

図 2　　CAPItello-291 試験の多重検定手順



The significance level of α_1 at PFS primary analysis in the Altered Population was determined as follows:

- If the p-value for PFS in the Overall Population was significant at 3.5% level, then the α level of 0.035 tested for the Overall Population was recycled, making $\alpha_1 = 0.05$.
- If the p-value for PFS in the Overall Population was not significant at 3.5% level, then the α_1 was determined by the observed ratio of #events in the Altered Population and Overall Population using the Spiessens and Debois method.

The cumulative significance level at OS interim analysis and at OS final analysis for the Altered Population will be determined by the observed information fraction (O'Brien & Fleming approach [Lan and DeMets 1983]) based on the remaining α available:

- If the p-value for PFS in the Overall Population was significant at 3.5% level, then the remaining α = 0.05.
- If the p-value for PFS in the Overall Population was not significant at 3.5% level, then the remaining α = 0.015.

The actual significance level of α_2 at OS interim analysis and α_4 at OS final analysis for the Altered Population will be determined by the cumulative α spend at OS interim and final analysis, while allowing for an OS α spend of 0.0001 at PFS primary analysis for the Altered Population.

Similarly, if the p-value for OS in the Altered Population is significant at α_2 level at the OS interim analysis, OS in the Overall Population will be tested at α_3 level which is determined by the cumulative α spend at OS interim and final analysis for the Overall Population using the O'Brien & Fleming approach [Lan and DeMets 1983] based on the remaining α available, while allowing for an OS α spend of 0.0001 at PFS primary analysis for the Overall Population. If the p-value for OS in the Altered Population is significant at α4 level at the OS final analysis, all remaining α available to test OS in the Overall Population, at OS final analysis will be used.

DCO1 時点で OS に有害な影響がないことを評価するために特別にあつらえた 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。DCO1（PFS 主要解析）時点のデータを ORR の検定に用いる。

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、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 maturity を 70%と仮定し、約 700 例の患者をカピバセルチブ+フルベストラント群又はプラセボ+フルベストラント群のいずれかにランダムに割り付けることを計画した。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）、ランダムに割り付けられる 700 例の患者のうち 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、さら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を仮定し、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。プラセボ+フルベストラント群の 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。

統計解析及び評価項目に関する詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 9.8 項及び Appendix 16.1.9 を参照のこと。

2.7.3.1.2.7.2 FAKTION 試験

主要評価項目は、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 であり、ランダム化から RECIST 1.1 に基づき最初の病勢進行が確認されるまでの期間（患者が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）、又は死因を問わない死亡までの期間と定義され、無調整の片側 log-rank 検定により解析された。ハザード比、CI 及び p 値は、Cox 回帰分析を用いて推定した。また、多変量 Cox 回帰分析を用いて、それらの推定値をランダム化での最小化因子について調整した。

副次評価項目は、OS 及び ORR であった。OS を要約し、PFS と同じ方法で解析し、客観的奏効が認められた患者の割合をロジスティック回帰により分析した。

副次及び探索的評価項目の多重検定の際には第一種の過誤率の調整は行わなかった。主要評価項目に対しては有意水準を 0.2 とし、その他全ての評価項目には有意水準を 0.05 とした。

合計 138 例の患者を、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のいずれかにランダムに割り付ける計画とした。

PI3K/PTEN 経路変異あり／なし別の PFS、OS 及び ORR の部分集団解析を、その他の副次評価とした（詳細は 2.7.3.1.2.1.2 項を参照）。

2.7.3.1.2.8 試験開始後の試験デザインの重要な変更

海外の規制当局の助言に従って、試験データの盲検解除を行うことなく、CAPItello-291 試験の治験実施計画書から PFS 中間解析計画を削除した。

最初の治験実施計画書では、変異ありの集団における PFS は重要な副次評価項目としたが、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。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。その後、当初 PFS 中間解析に割り当てられた 0.1%の α は、全体集団における PFS の検定に割り当てられた。変異ありの集団の PFS において、最適な臨床試験成績を得る可能性を最大化するために、多重検定手順を改訂して全体集団から変異ありの集団への α の再利用を可能とした。

治験実施計画書の改訂版及び統計解析計画書は、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 より前に最終化された。試験開始後の試験デザインの変更についての詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 9.9.1 項を参照のこと。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

CAPItello-291 試験及び FAKTION 試験の有効性の結果を表 19 に要約する。CAPItello-291 試験の CSR の概要は、臨床概要 2.7.6 に示す。

2.7.3.2.1 CAPItello-291 試験

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–乳癌の治療として、プラセボ+フルベストラント併用投与との比較によるカピバセルチブ+フルベストラント併用投与の有効性及び安全性を評価する二重盲検ランダム化第 III 相試験（CAPItello-291 試験）

主要目的：

全体集団及び変異ありの集団における PFS の評価により、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有効性を比較する。

副次目的：

副次目的は、表 1 及び 2.7.3.1.2.7.1 項に示す。

結果：

登録された合計 901 例のうち 708 例（78.6%）が適格と判断された。全体集団では 355 例がカピバセルチブ+フルベストラント群、353 例がプラセボ+フルベストラント群（変異ありの集団ではそれぞれ 155 例及び 134 例）にランダムに割り付けられた。

CAPItello-291 試験では、目標とする集団を反映するような患者を組み入れた。全体集団の全ての患者は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、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いた。事前に想定したとおり、多数の患者（62.6%）は、進行疾患に対して一次治療の前治療（内分泌療法又は化学療法のいずれか）を受けていたため、二次治療としてカピバセルチブ+フルベストラント併用投与又はプラセボ+フルベストラント併用投与を受けた。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。投与群は、閉経の状態

（閉経前／閉経周辺期の患者：カピバセルチブ+フルベストラント群 18.3%、プラセボ+フルベストラント群 25.2%）及び糖尿病の状態（カピバセルチブ+フルベストラント群 9.6%、プラセボ+フルベストラント群 5.7%）におけるわずかな違いを除き、人口統計学的特性及び疾患特性において均衡がとれており、試験の結論に影響を及ぼすことはないと考えられる。

全体で、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）が確認された患者の 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。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。

DCO1 時点で、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、投与を継続した患者の割合が高かった（20.0% vs 12.3%）。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（5%以上の患者）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（RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任［分担］医師評価に基づく乳癌の病勢進行）（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。

<u>有効性</u>

DCO1 時点で、カピバセルチブ+フルベストラント群及びプラセボ+フルベストラント群の全ての患者における追跡調査期間（打ち切り又は死亡までの期間と定義）の中央値は、それぞれ 14.9 か月及び 14.3 か月であった。

CAPItello-291 試験は、2 つの主要目的をともに達成した。全体集団（ハザード比：0.60、95% CI：0.51～0.71、$p < 0.001$）及び変異ありの集団（ハザード比：0.50、95% CI：0.38～0.65、$p < 0.001$）ともに、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 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臨床的に意味があり、統計学的に有意な延長が示された（表 5 を参照）。

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、$p < 0.001$）ともに、BICR による PFS の感度分析の結果は PFS の主要解析の結果と類似しており、共主要評価項目である治験責任（分担）医師の評価に基づく PFS の頑健性が示された。

治験責任（分担）医師評価に基づく PFS の延長は、変異なしの集団（変異なしの集団［確定］及び変異不明の集団の両集団から構成される）でも認められ、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。

探索的解析では、変異なしの集団（確定）及び変異不明の集団ともに、PFS における臨床的ベネフィットのエビデンスが示された。

- 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。
- 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。

PFS の探索的な部分集団解析では、カピバセルチブ+フルベストラント併用投与により各部分集団を通して概ね一貫した治療効果が示されており、CDK4/6 阻害薬による前治療歴の有無を含め、全体集団中の全ての部分集団でハザード比が 1.0 未満となった。変異ありの集団を対象とした探索的な部分集団解析の結果は全体集団の結果との顕著な違いはなかった。

有効性の副次評価項目の結果は、PFS の結果を反映するものであった。

DCO1 時点の OS に有害な影響がないことの評価では、全体集団及び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。

カピバセルチブ+フルベストラント群では、変異なしの集団（ハザード比：0.76、95% CI：0.52～1.11）、変異なしの集団（確定）（ハザード比：0.92、95% CI：0.59～1.42）及び変異不明の集団（ハザード比：0.46、95% CI：0.20～1.00）において、それぞれ死亡リスクが 24%、8%及び 54%低下した。

全体集団及び変異ありの集団ともに、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は ORR 及び clinical benefit rate は数値的に高く、PFS2 の結果において、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において数値的に良好な傾向が認められた。奏効期間の中央値は両投与群で同程度であった（表 5 を参照）。

表 5　　有効性データの要約（CAPItello-291 試験、全体集団及び変異ありの集団、DCO1）

	Overall Population		Altered Population	
	Capivasertib + Fulvestrant (N = 355)	Placebo + Fulvestrant (N = 353)	Capivasertib + Fulvestrant (N = 155)	Placebo + Fulvestrant (N = 134)
Progression-free survival by investigator assessment determined by RECIST 1.1				
Total number of patients with events, n (%) [a]	258 (72.7)	293 (83.0)	121 (78.1)	115 (85.8)
Median, months (95% CI) [b]	7.2 (5.5, 7.4)	3.6 (2.8, 3.7)	7.3 (5.5, 9.0)	3.1 (2.0, 3.7)
Hazard ratio (95% CI) [c,d]; 2-sided p-value [e]	0.60 (0.51, 0.71); p < 0.001		0.50 (0.38, 0.65); p < 0.001	
Overall survival				
Deaths, n (%)	87 (24.5)	108 (30.6)	41 (26.5)	46 (34.3)
OS rate at 18 months (%) [b,f,g]	73.9	65.0	73.2	62.9
Hazard ratio (95% CI) [c]	0.74 (0.56, 0.98)		0.69 (0.45, 1.05)	
Time from randomisation to second progression or death				
Total number of patients with events, n (%) [h]	176 (49.6)	207 (58.6)	79 (51.0)	87 (64.9)
Median progression-free survival 2, months [b]	14.7	12.5	15.5	10.8
Hazard ratio (95% CI) [c,i]; 2-sided nominal p-value [e]	0.70 (0.57, 0.86); p < 0.001		0.52 (0.38, 0.71); p < 0.001	
Objective response rate				
n	310	320	132	124
Number (%) of patients with response	71 (22.9)	39 (12.2)	38 (28.8)	12 (9.7)
Adjusted response rate (%) [j]	24.2	12.7	32.1	10.7
Odds ratio (95% CI)	2.19 (1.42, 3.36)		3.93 (1.93, 8.04)	
Duration of response				
Median duration of response from onset of response, months [b,k]	9.8	8.4	9.4	8.6
Clinical benefit rate [l]				
Number (%) of patients with response	182 (51.3)	111 (31.4)	87 (56.1)	37 (27.6)
Adjusted response rate (%) [m]	55.5	32.4	64.0	29.4
Odds ratio (95% CI); 2-sided nominal p-value [n]	2.61 (1.87, 3.63); p < 0.001		4.27 (2.48, 7.36); p < 0.001	

[a] 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.

[b] Kaplan-Meier estimate.

[c] Stratified Cox proportional hazards model. A hazard ratio < 1 favours capivasertib + fulvestrant.
[d] For the Overall Population, the log-rank test and Cox model are 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). For the Altered Population, the log-rank test and Cox model are stratified by presence of liver metastases (yes vs no), and prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no).
[e] Calculated using the stratified log-rank test.
[f] CI for median overall survival is derived based on Brookmeyer-Crowley method.
[g] For the Overall Population, the log-rank test and Cox model are stratified by presence of liver metastases (yes vs no) and prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no). For the Altered Population, the log-rank test and Cox model are stratified by prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no).
[h] Progression events determined by investigator assessment subsequent to the first subsequent therapy or death.
[i] Log-rank test and Cox model stratified by presence of liver metastases (yes vs no), prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no).
[j] For the Overall Population, analysis was performed using logistic regression adjusted for presence of liver metastases (yes vs no), and prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no) in patients with measurable disease. For the Altered Population, analysis was performed using logistic regression adjusted for prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no) in patients with measurable disease.
[k] Duration of response is the time from first documented response (complete response/partial response) until date of progression, death, or the last evaluable RECIST assessment as assessed by the investigator in the absence of disease progression.
[l] Clinical benefit rate at 24 weeks is defined as the percentage of patients who have a best objective response of complete response or partial response or who have stable disease (without subsequent cancer therapy) for at least 23 weeks after start of treatment (to allow for an early assessment within the assessment window).
[m] Analysis performed using logistic regression adjusted for presence of liver metastases (yes vs no), prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no) in patients with measurable disease.
[n] The p-value was derived using a likelihood ratio test based on twice the change in log-likelihood resulting from the addition of a treatment factor to the model.

Source: Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.12, Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.8, Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.4, Table 14.2.4.1, Table 14.2.4.2, Table 14.2.5.1, Table 14.2.5.3, Table 14.2.6.1, and Table 14.2.6.3, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.

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、最初の後治療の化学療法又は死亡までの期間が延長した。全体集団では、最初の後治療の化学療法又は死亡までの期間の中央値は、プラセボ+フルベストラント群の 6.8 か月に対して、カピバセルチブ+フルベストラント群では 11.0 か月と、4.2 か月長かった（ハザード比：0.63、95% CI：0.52～0.75）。変異ありの集団では、最初の後治療の化学療法又は死亡までの期間の中央値は、プラセボ+フルベストラント群の 6.0 か月に対して、カピバセルチブ+フルベストラント群では 11.0 か月と、5.0 か月長かった（ハザード比：0.56、95% CI：0.42～0.74）。

全体集団及び変異ありの集団ともに、ECOG Performance Status の悪化までの期間は、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数値的に長かった。

カピバセルチブ+フルベストラント群では、Cycle 15 で役割機能ドメインに臨床的に意味のある悪化が示されたこと以外に、全身健康状態／HRQoL 及びいずれの機能ドメインにも臨床的に意味のある変化は認められなかった。プラセボ+フルベストラント群では、Cycle 19 で役割機能ドメインに臨床的に意味のある悪化が示されたこと以外に、全身健康状態／HRQoL 及びいずれの機能ドメインにも臨床的に意味のある変化は認められなかった。両投与群ともに、疲労、悪心／嘔吐、不眠症、食欲減退及び便秘の発現状況に臨床的に意味のある変化は認められなかった。カピバセルチブ+フルベストラント群では、全てのサイクルでの下痢及び Cycle 19 での呼吸困難に臨床的に意味のある悪化が認められた。プラセボ+フルベストラント群では、Cycle 17 及び 19 での疼痛、並びに Cycle 17～19 での呼吸困難に臨床的に意味のある変化が認められた。

全身健康状態／HRQoL に臨床的に意味のある悪化が発現するリスクは、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 30%低下し（ハザード比：0.70、95% CI：0.53～0.92）、役割機能に関しては 24%低下した（ハザード比：0.76、95% CI：0.59～0.99）。また、悪化までの期間の中央値は、中央値に達した下位尺度（全身健康状態／HRQoL、身体機能、役割機能、疲労及び疼痛）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数値的に長く、全身健康状態／HRQoL の悪化までの期間の中央値は、カピバセルチブ+フルベストラント群でプラセボ+フルベストラント群の 2 倍であった（24.9 か月 vs 12.0 か月）。全体集団と同様に、変異ありの集団においても最初の 10 サイクルの投与期間中に全身健康状態／HRQoL 及びその他の機能ドメインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。Cycle 9 で変異ありの集団のプラセボ+フルベストラント群では、臨床的に意味のある呼吸困難の悪化が認められたことを除き、変異ありの集団における症状ドメインの結果に全体集団の結果との顕著な違いはなかった。また、変異ありの集団の両投与群で臨床的に意味のある疼痛の悪化は認められなかった。変異ありの集団における EORTC QLQ-C30 ドメインの悪化までの期間に全体集団の期間との顕著な違いはなかった。

薬物動態

臨床概要 2.7.2.2.1.1.1 項を参照のこと。

安全性

総投与期間の中央値は、プラセボ+フルベストラント群（プラセボ 3.58 か月、フルベストラント 3.68 か月）と比較してカピバセルチブ+フルベストラント群（カピバセルチブ 5.42 か月、フルベストラント 5.75 か月）で長かった。

カピバセルチブ+フルベストラント群で報告された有害事象の性質及び発現割合は、カピバセルチブ及びフルベストラントの既知の安全性プロファイルと同様、又は基礎疾患によるものであった（詳細は臨床概要 2.7.4 を参照）。

有害事象データと同様に、PRO データでは、患者報告による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。しかし、プラセボ+フルベストラント群の患者と比較してカピバセルチブ+フルベストラント群の患者では同程度又は良好な HRQoL が報告された。両投与群の大半は癌治療の副作用にそれほど悩まされなかった。

2.7.3.2.2 FAKTION 試験

第三世代 AI による前治療を受けた、進行乳癌を有する閉経後の女性を対象にフルベストラントを併用してカピバセルチブ又はプラセボを投与するランダム化プラセボ対照第 Ib/II 相試験（FAKTION 試験）

主要目的（Jones et al 2020）

ER+進行乳癌の女性を対象に、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 について、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相対的抗腫瘍効果を評価する。

副次目的（Jones et al 2020）

副次目的については、表 1 及び 2.7.3.1.2.7.2 項に示す。

結果

登録された 183 例の患者のうち 140 例（77%）が適格と判断された。140 例のうち 69 例がカピバセルチブ+フルベストラント群、71 例がプラセボ+フルベストラント群にランダムに割り付けられた。基準値の特性に関して、投与群間で均衡がとれていた。

有効性

PFS 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有意に延長した（Jones et al 2020）（表 6 を参照）。

表 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（FAKTION 試験、ITT 集団、PI3K/PTEN 経路変異ありの集団及び PI3K/PTEN 経路変異なしの集団）

Population	Capivasertib + fulvestrant		Placebo + fulvestrant		Adjusted hazard ratio (95% CI); 2-sided p-value
	Number of patients with event (%)	Median (95% CI), months	Number of patients with event (%)	Median (95% CI), months	
ITT	49/69 (71%)	10.3 (5.0, 13.2)	63/71 (89%)	4.8 (3.1, 7.7)	0.58 (0.39, 0.85); p = 0.0049
PI3K/PTEN Pathway Altered	Not reported	9.5 (6.6, 13.7)	Not reported	5.2 (3.1, 8.4)	0.59 (0.34, 1.03); p = 0.064
PI3K/PTEN Pathway Non-altered	Not reported	10.3 (3.2, 13.2)	Not reported	4.8 (3.0, 8.6)	0.56 (0.33, 0.96); p = 0.035

Source: Jones et al 2020.

OS に対する追跡期間の中央値は 12 か月（四分位範囲：6, 17）で、十分ではなかった。カピバセルチブ+フルベストラント群では 21/69 例（30%）、プラセボ+フルベストラント群では 31/71 例（44%）が死亡した。OS の中央値は、カピバセルチブ+フルベストラント群で 26.0 か月（95% CI：18.4～32.3）、プラセボ+フルベストラント群で 20.0 か月（95% CI：15.1～21.2）であった（ハザード比：0.59、95% CI：0.34～1.05、両側 p = 0.071）。

PI3K/PTEN 経路変異ありの集団における OS の中央値は、カピバセルチブ+フルベストラント群で 30.5 か月（95% CI：17.6～NR）、プラセボ+フルベストラント群で 18.7 か月（95% CI：14.1～21.2）であった（ハザード比：0.53、95% CI：0.21～1.33、両側 p = 0.17）。

PI3K/PTEN 経路変異なしの集団における OS の中央値は、カピバセルチブ+フルベストラント群で 23.7 か月（95% CI：16.8～NR）、プラセボ+フルベストラント群で 20.3 か月（95% CI：13.3～23.4）であった（ハザード比：0.62、95% CI：0.30～1.28、両側 p = 0.20）。

カピバセルチブ+フルベストラント群でベースライン時に測定可能病変を有する 20/49 例（41%）及びプラセボ+フルベストラント群で測定可能病変を有する 6/50 例（12%）に客観的奏効が認められた（オッズ比：5.06、95% CI：1.81～14.11、両側 p = 0.0020）。

PI3K/PTEN 経路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で測定可能病変を有する 9/19 例（47%）及びプラセボ+フルベストラント群で測定可能病変を有する 2/19 例（11%）に客観的奏効が認められた（オッズ比：7.65、95% CI：1.37～42.71、両側 p = 0.020）。

PI3K/PTEN 経路変異なしの集団では、カピバセルチブ+フルベストラント群で測定可能病変を有する 11/30 例（37%）及びプラセボ+フルベストラント群で測定可能病変を有する 4/31 例（13%）に客観的奏効が認められた（オッズ比：3.91、95% CI：1.08～14.14、両側 p = 0.038）。

薬物動態

臨床概要 2.7.2.2.1.2.11 項を参照のこと。

安全性

臨床概要 2.7.4.5 項を参照のこと。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 項、2.7.3.3.2 項及び 2.7.3.3.3 項には CAPItello-291 試験に関連したデータのみを示し、2.7.3.3.4 項には FAKTION 試験に関連したデータのみを示す。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　患者の内訳

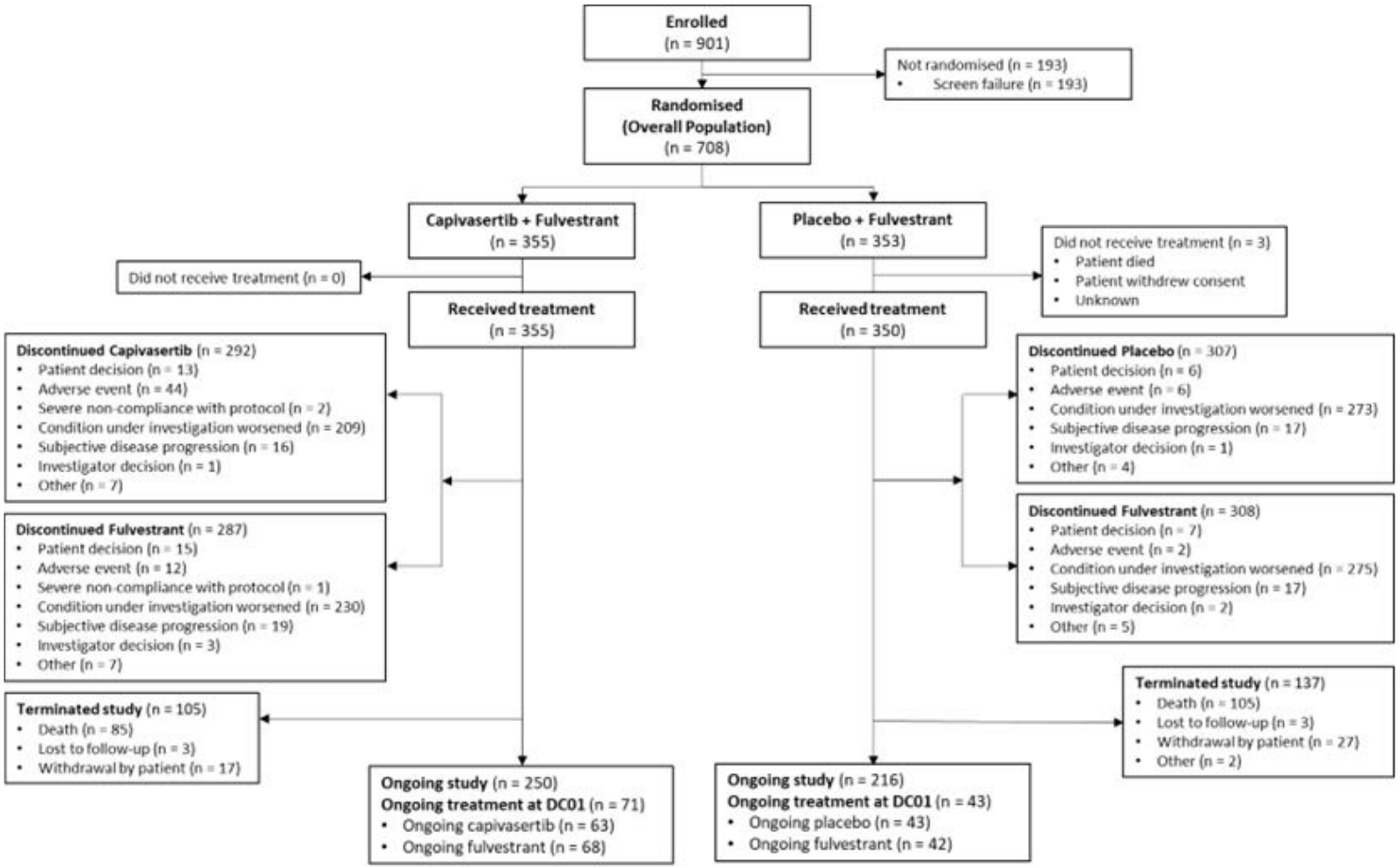
最初の患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、最後の患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にグローバルコホートにランダムに割り付けられた。DCO1 時点の患者の内訳を図 3 に要約する。19 か国 181 施設で合計 901 例の患者が組み入れられ、そのうち 708 例が適格と判断された。708 例のうち 355 例がカピバセルチブ+フルベストラント群、353 例がプラセボ+フルベストラント群にランダムに割り付けられた。

DCO1 時点の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（詳細は CAPItello-291 試験 CSR 10.1 項を参照）。

DCO1 時点で、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、治験薬の投与を継続していた患者の割合が高かった（20.0% vs 12.3%）。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（5%以上の患者）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（RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任［分担］医師評価に基づく乳癌の病勢進行）（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、全体集団では 551 件の PFS イベント（カピバセルチブ+フルベストラント群 258/355 例［72.7%］及びプラセボ+フルベストラント群 293/353 例［83.0%］）が認められた。

図 3　　患者の内訳（CAPItello-291 試験、全体集団、DCO1）



Source: Table 14.1.1.1 and Listing 16.2.1.1, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.

2.7.3.3.1.2 解析対象集団

解析対象集団の定義については、2.7.3.1.2.6 項及び CAPItello-291 試験 CSR 9.8.2 項を参照のこと。また、解析対象集団の詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 10.3 項を参照のこと。

各解析対象集団の例数を表 7 に要約する。全体で、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異ありの腫瘍を有する患者の割合は 40.8%であった。遺伝子変異の有無（遺伝子変異あり又はなし）が確認された患者の 48.0%に *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異が認められたが、本患者集団において想定されたとおりであった。全体集団の 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。グローバルコホートにランダム化された中国からの 8 例のうち 2 例の腫瘍は遺伝子変異あり、6 例の腫瘍は遺伝子変異なしであることが確認された。患者の遺伝子変異の有無の詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 10.4.2 項を参照のこと。

表 7　*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異検出状況の概要（CAPItello-291 試験、全体集団、DCO1）

Population	Number (%) of patients		
	Capivasertib + Fulvestrant (N = 355)	Placebo + Fulvestrant (N = 353)	Total (N = 708)
Patients included in the Overall Population	355 (100)	353 (100)	708 (100)
Patients included in the Altered Population	155 (43.7)	134 (38.0)	289 (40.8)
Patients included in the Non-altered Population	200 (56.3)	219 (62.0)	419 (59.2)
Patients included in the Known Non-altered Population	142 (40.0)	171 (48.4)	313 (44.2)
Patients included in the No Result Population	58 (16.3)	48 (13.6)	106 (15.0)

Source: Table 14.1.4. and Table 14.1.14, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.

2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性及び疾患特性

CAPItello-291 試験では、目標とする集団を反映するような患者を組み入れた。全体集団の全ての患者は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、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）／転移性疾患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、進行疾患に対して一次治療の前治療（内分泌療法又は化学療法のいずれか）を受けていたため、二次治療としてカピバセルチブ+フルベストラント併用投与又はプラセボ+フルベストラント併用投与を受けた（表 8 を参照）。

全体集団では、人口統計学的特性及び疾患の程度及び部位に関する疾患特性に関して、投与群間で概ね均衡がとれていた。99.0%の患者は女性で、57.5%は白人であり、26.7%はアジア人で、1.1%は黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。年齢の中央値は 58.0 歳で、44.6%の患者が 50 歳以上 65 歳未満であった。また、98.2%の患者は、転移性疾患に該当した。投与群間において、閉経の状態（閉経前／閉経周辺期の患者：カピバセルチブ+フルベストラント群 18.3%、プラセボ+フルベストラント群 25.2%、表 8 を参照）にみられたわずかな差を除き、その他の疾患特性では概ね均衡がとれており、試験の結論に影響を及ぼすことはないと考えられる。骨のみの転移

巣が、カピバセルチブ+フルベストラント群の 51 例（14.4%）及びプラセボ+フルベストラント群の 52 例（14.7%）に認められ、肝転移はそれぞれ 156 例（43.9%）及び 150 例（42.5%）に、内臓疾患はそれぞれ 237 例（66.8%）及び 241 例（68.3%）に認められた（CAPItello-291 試験 CSR Table 14.2.1.8 を参照）。

いくつかの抗癌治療に関する前治療歴について投与群間にわずかな違いがみられたが、試験データの解釈に影響はないと考える。使用された化学療法の種類に関して投与群間で顕著な違いはなかった（表 8 を参照）。

変異ありの集団でも人口統計学的特性に関して投与群間で均衡がとれており、その傾向は全体集団と概ね一致した。変異ありの集団では、投与群間で ECOG Performance Status にわずかな差（Performance Status 0：カピバセルチブ+フルベストラント群 60.0%、プラセボ+フルベストラント群 72.4%、Performance Status 1：カピバセルチブ+フルベストラント群 40.0%、プラセボ+フルベストラント群 26.9%）がみられたが、それ以外に全体集団との顕著な違いはなかった（表 8 を参照）。

全体集団及び変異ありの集団における人口統計学的特性及び他の患者特性の詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 10.4 項を参照のこと。

全体集団の一部の部分集団（*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の有無、CDK4/6 阻害薬による前治療歴の有無、閉経の状態及び前治療の回数別）の人口統計学的特性及び基準値の特性について、第 5 部 3.5.3 の Efficacy Appendices Table IEMT148、Table IEMT087 HLR127、Table IEMT087 HLR064、Table IEMT087 HLR063 及び Table IEMT144 に要約する。

表 8　　患者の人口統計学的特性及び疾患特性（CAPItello-291 試験、全体集団及び変異ありの集団、DCO1）

	Overall Population			Altered Population		
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 353)	Total (N = 708)	Capivasertib + fulvestrant (N = 155)	Placebo + fulvestrant (N = 134)	Total (N = 289)
Median age, years (range)	59.0 (2[redacted], 8[redacted])	58.0 (2[redacted], 9[redacted])	58.0 (2[redacted], 9[redacted])	58.0 (3[redacted], 8[redacted])	60.0 (3[redacted], 9[redacted])	59.0 (3[redacted], 9[redacted])
Age group, n (%)						
< 50 years	76 (21.4)	99 (28.0)	175 (24.7)	27 (17.4)	29 (21.6)	56 (19.4)
≥ 50 to < 65 years	164 (46.2)	152 (43.1)	316 (44.6)	83 (53.5)	60 (44.8)	143 (49.5)
≥ 65 to < 75 years	91 (25.6)	76 (21.5)	167 (23.6)	37 (23.9)	28 (20.9)	65 (22.5)
≥ 75 years	24 (6.8)	26 (7.4)	50 (7.1)	8 (5.2)	17 (12.7)	25 (8.7)
Sex, n (%)						
Male	3 (0.8)	4 (1.1)	7 (1.0)	2 (1.3)	0	2 (0.7)
Female	352 (99.2)	349 (98.9)	701 (99.0)	153 (98.7)	134 (100)	287 (99.3)
Race, n (%)						
Black or African American	4 (1.1)	4 (1.1)	8 (1.1)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0	0	0
American Indian or Alaska Native	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)
Asian	95 (26.8)	94 (26.6)	189 (26.7)	48 (31.0)	35 (26.1)	83 (28.7)
White	201 (56.6)	206 (58.4)	407 (57.5)	75 (48.4)	76 (56.7)	151 (52.2)
Other [a]	52 (14.6)	47 (13.3)	99 (14.0)	29 (18.7)	21 (15.7)	50 (17.3)
WHO / ECOG Performance Status, n (%)						
(0) Normal activity	224 (63.1)	241 (68.3)	465 (65.7)	93 (60.0)	97 (72.4)	190 (65.7)
(1) Restricted activity	131 (36.9)	111 (31.4)	242 (34.2)	62 (40.0)	36 (26.9)	98 (33.9)
(2) In bed less than or equal to 50% of the time	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Overall disease classification, n (%)						
Metastatic [b]	349 (98.3)	346 (98.0)	695 (98.2)	155 (100)	132 (98.5)	287 (99.3)
Locally advanced [c]	6 (1.7)	6 (1.7)	12 (1.7)	0	2 (1.5)	2 (0.7)
Missing [d]	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0

表 8　　患者の人口統計学的特性及び疾患特性（CAPItello-291 試験、全体集団及び変異ありの集団、DCO1）

	Overall Population			Altered Population		
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 353)	Total (N = 708)	Capivasertib + fulvestrant (N = 155)	Placebo + fulvestrant (N = 134)	Total (N = 289)
Menopausal status (females only), n (%)						
Pre/Peri-menopausal	65 (18.3)	89 (25.2)	154 (21.8)	23 (14.8)	29 (21.6)	52 (18.0)
Post-menopausal	287 (80.8)	260 (73.7)	547 (77.3)	130 (83.9)	105 (78.4)	235 (81.3)
Type of endocrine resistance, n (%)						
Primary	127 (35.8)	135 (38.2)	262 (37.0)	60 (38.7)	55 (41.0)	115 (39.8)
Secondary	228 (64.2)	218 (61.8)	446 (63.0)	95 (61.3)	79 (59.0)	174 (60.2)
Prior hormonal therapy, n (%)						
Aromatase inhibitor	355 (100)	353 (100)	708 (100)	155 (100)	134 (100)	289 (100)
Tamoxifen	157 (44.2)	155 (43.9)	312 (44.1)	69 (44.5)	57 (42.5)	126 (43.6)
Prior CDK4/6 inhibitors, n (%)						
Yes	247 (69.6)	249 (70.5)	496 (70.1)	113 (72.9)	93 (69.4)	206 (71.3)
No	108 (30.4)	104 (29.5)	212 (29.9)	42 (27.1)	41 (30.6)	83 (28.7)
Prior chemotherapy, n (%)						
(Neo)adjuvant treatment only	145 (40.8)	148 (41.9)	293 (41.4)	62 (40.0)	61 (45.5)	123 (42.6)
Locally advanced (inoperable) / metastatic treatment	65 (18.3)	64 (18.1)	129 (18.2)	30 (19.4)	23 (17.2)	53 (18.3)
Prior (neo)adjuvant chemotherapy, n (%)						
Yes	180 (50.7)	170 (48.2)	350 (49.4)	79 (51.0)	67 (50.0)	146 (50.5)
No	175 (49.3)	183 (51.8)	358 (50.6)	76 (49.0)	67 (50.0)	143 (49.5)
Prior lines of endocrine-based therapy for locally advanced (inoperable) or metastatic disease [e]						
0	39 (11.0)	54 (15.3)	93 (13.1)	13 (8.4)	20 (14.9)	33 (11.4)
1	287 (80.8)	252 (71.4)	539 (76.1)	131 (84.5)	96 (71.6)	227 (78.5)
2	29 (8.2)	47 (13.3)	76 (10.7)	11 (7.1)	18 (13.4)	29 (10.0)
Prior lines of endocrine-based therapy for locally advanced (inoperable) or metastatic disease – aromatase inhibitor containing regimens						
0	42 (11.8)	56 (15.9)	98 (13.8)	15 (9.7)	21 (15.7)	36 (12.5)
1	301 (84.8)	275 (77.9)	576 (81.4)	136 (87.7)	103 (76.9)	239 (82.7)

表 8　　患者の人口統計学的特性及び疾患特性（CAPItello-291 試験、全体集団及び変異ありの集団、DCO1）

	Overall Population			Altered Population		
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 353)	Total (N = 708)	Capivasertib + fulvestrant (N = 155)	Placebo + fulvestrant (N = 134)	Total (N = 289)
2	12 (3.4)	22 (6.2)	34 (4.8)	4 (2.6)	10 (7.5)	14 (4.8)
Prior lines of therapy for locally advanced (inoperable) or metastatic disease (includes endocrine or chemotherapy)						
0	37 (10.4)	52 (14.7)	89 (12.6)	12 (7.7)	20 (14.9)	32 (11.1)
1	235 (66.2)	208 (58.9)	443 (62.6)	107 (69.0)	79 (59.0)	186 (64.4)
2	73 (20.6)	77 (21.8)	150 (21.2)	31 (20.0)	29 (21.6)	60 (20.8)
3	10 (2.8)	16 (4.5)	26 (3.7)	5 (3.2)	6 (4.5)	11 (3.8)

[a] Race data for France, Hungary, Belgium were not allowed to be collected per local regulations and were recorded as ‘other.’
[b] Metastatic disease - patient has any metastatic site of disease.
[c] Locally advanced - patient has only locally advanced sites of disease.
[d] One patient did not have any site of disease as during the treatment phase it was discovered that the lung lesion with which patient was randomised was not metastasis but primary lung cancer.
[e] Endocrine maintenance therapy was counted as a separate line.

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

Source: Table 14.1.5.1, Table 14.1.5.3, Table 14.1.6.1, Table 14.1.6.3, Table 14.1.8.1, Table 14.1.13.1, and Table 14.1.13.2, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.

2.7.3.3.2 全試験の有効性の結果の比較検討

本項では、CAPItello-291 試験に関連したデータのみを示す。

2.7.3.3.2.1 有効性の主要評価項目（治験責任［分担］医師評価に基づく PFS）

全体集団及び変異ありの集団

CAPItello-291 試験では、2 つの主要目的をともに達成した。全体集団及び変異ありの集団ともに、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 において、臨床的に意味があり、統計学的に有意な延長が認められた。

DCO1 時点の全体集団において、治験責任（分担）医師評価に基づく 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。変異ありの集団では、治験責任（分担）医師評価に基づく PFS イベントは、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%の患者で報告された。

全体集団では、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、$p < 0.001$）。治験責任（分担）医師評価に基づく 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、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。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、$p < 0.001$）。治験責任（分担）医師評価に基づく 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、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（表 9 を参照）。最初の腫瘍評価（8 週）の時点以降は Kaplan-Meier 曲線が分岐し、曲線の分離は長期にわたって維持された（図 4［全体集団］及び図 5［変異ありの集団］を参照）。

PFS の全ての結果については、CAPItello-291 試験 CSR 11.1.1 項を参照のこと。

表 9 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、主要解析（CAPItello-291 試験、全体集団及び変異ありの集団、DCO1）

	Overall Population		Altered Population	
	Capivasertib + Fulvestrant (N = 355)	Placebo + Fulvestrant (N = 353)	Capivasertib + Fulvestrant (N = 155)	Placebo + Fulvestrant (N = 134)
Total number of patients with events, n (%) [a]	258 (72.7)	293 (83.0)	121 (78.1)	115 (85.8)
RECIST progression	249 (70.1)	281 (79.6)	115 (74.2)	108 (80.6)
Target lesions [b]	104 (29.3)	142 (40.2)	45 (29.0)	59 (44.0)
Non-target lesions [b]	73 (20.6)	107 (30.3)	31 (20.0)	42 (31.3)
New lesions [b]	156 (43.9)	188 (53.3)	76 (49.0)	63 (47.0)
Death in the absence of progression	9 (2.5)	12 (3.4)	6 (3.9)	7 (5.2)
Median PFS (months) [c]	7.2	3.6	7.3	3.1
95% CI for median PFS [c]	5.5, 7.4	2.8, 3.7	5.5, 9.0	2.0, 3.7
PFS rate at 6 months (%) [c]	51.8	32.0	53.4	29.6
95% CI for PFS rate at 6 months [c]	46.4, 57.0	27.0, 37.0	45.1, 60.9	21.9, 37.7

表 9　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、主要解析（CAPItello-291 試験、全体集団及び変異ありの集団、DCO1）

	Overall Population		Altered Population	
	Capivasertib + Fulvestrant (N = 355)	Placebo + Fulvestrant (N = 353)	Capivasertib + Fulvestrant (N = 155)	Placebo + Fulvestrant (N = 134)
PFS rate at 9 months (%) [c]	40.9	24.4	42.0	21.6
95% CI for PFS rate at 9 months [c]	35.6, 46.1	19.9, 29.1	34.0, 49.7	14.9, 29.1
PFS rate at 12 months (%) [c]	28.5	18.4	28.2	15.8
95% CI for PFS rate at 12 months [c]	23.7, 33.5	14.4, 22.8	21.2, 35.6	10.0, 22.7
Comparison between groups				
2-sided p-value [d]	< 0.001		< 0.001	
Hazard ratio [e]	0.60		0.50	
95% CI for hazard ratio [e]	0.51, 0.71		0.38, 0.65	
96.50% CI for hazard ratio [e]	0.50, 0.72		-	
No progression or death				
Censored patients, n (%)	97 (27.3)	60 (17.0)	34 (21.9)	19 (14.2)
Median (range) duration of follow-up in censored patients (months)	13.0 (0.0, 25.0)	12.7 (0.0, 22.3)	16.4 (0.0, 24.9)	11.1 (0.0, 22.3)

[a] 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.

[b] Target lesions, non-target lesions, and new lesions are not necessarily mutually exclusive categories.

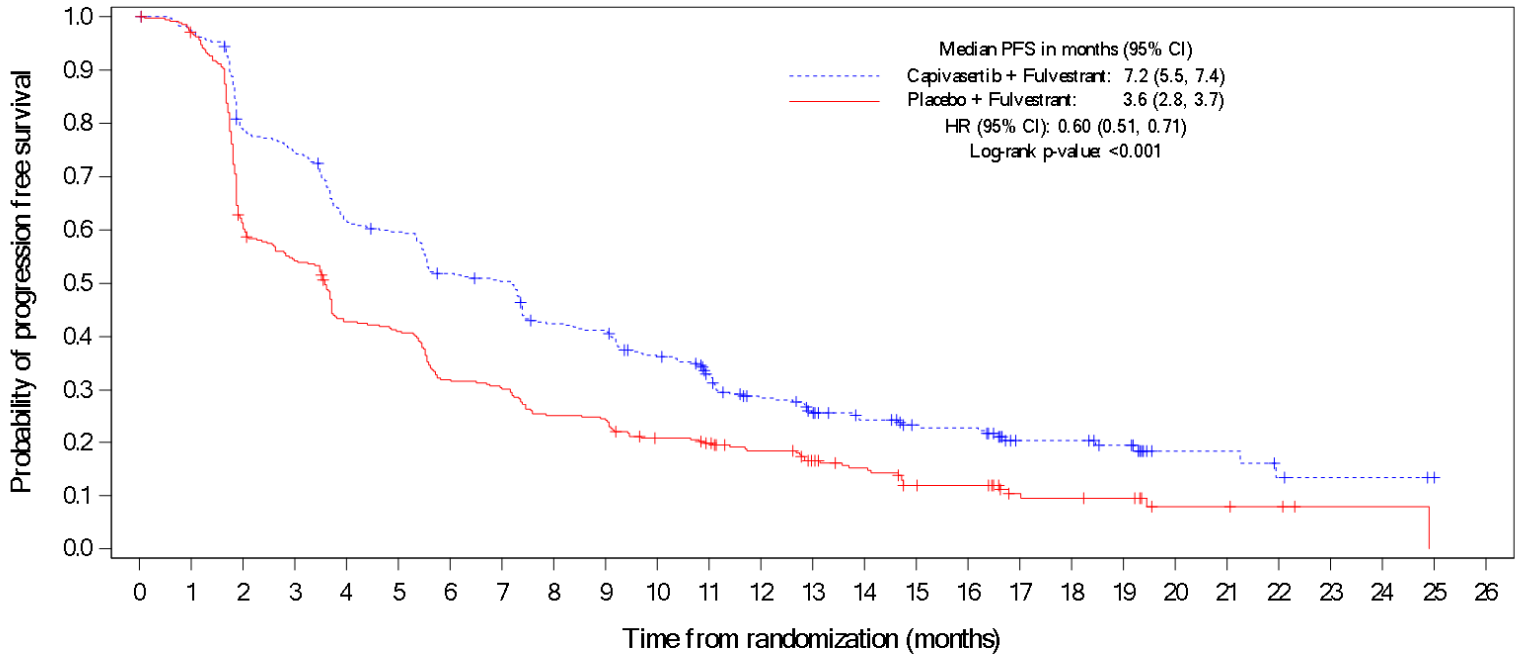
[c] Kaplan-Meier estimate.

[d] Stratified log-rank test.

[e] Stratified Cox proportional hazards model. A hazard ratio < 1 favours capivasertib + fulvestrant. For the Overall Population, the log-rank test and Cox model are 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). For the Altered Population, the log-rank test and Cox model are stratified by presence of liver metastases (yes vs no), and prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no).

Source: Table 14.2.1.1 and Table 14.2.1.12, 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、主要解析（CAPItello-291 試験、全体集団、DCO1）



Number of patients at risk

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

Number of randomized patients/number of events

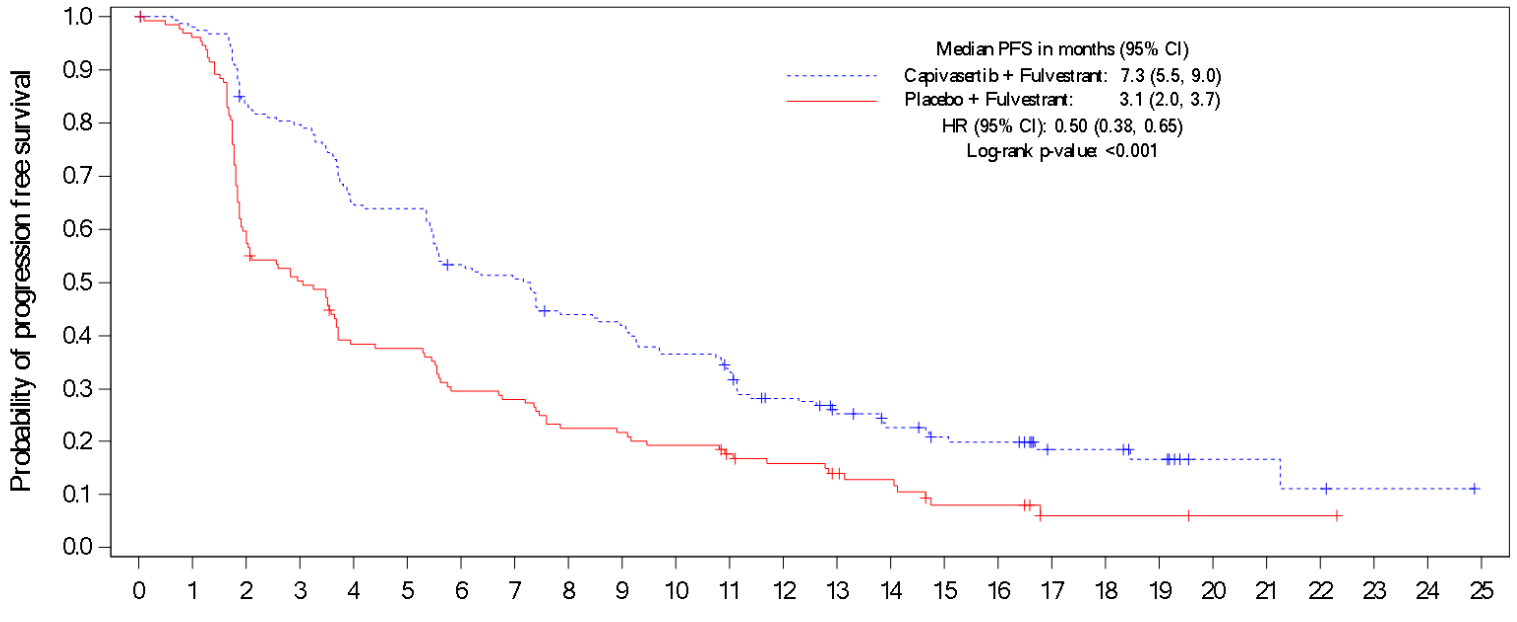
+ indicates a censored observation.

Note: 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 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 < 1 favours capivasertib + fulvestrant.

HR = hazard ratio.

Source: Figure 14.2.1.2, 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、主要解析（CAPItello-291 試験、変異ありの集団、DCO1）



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.

Note: 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 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 < 1 favours capivasertib + fulvestrant.

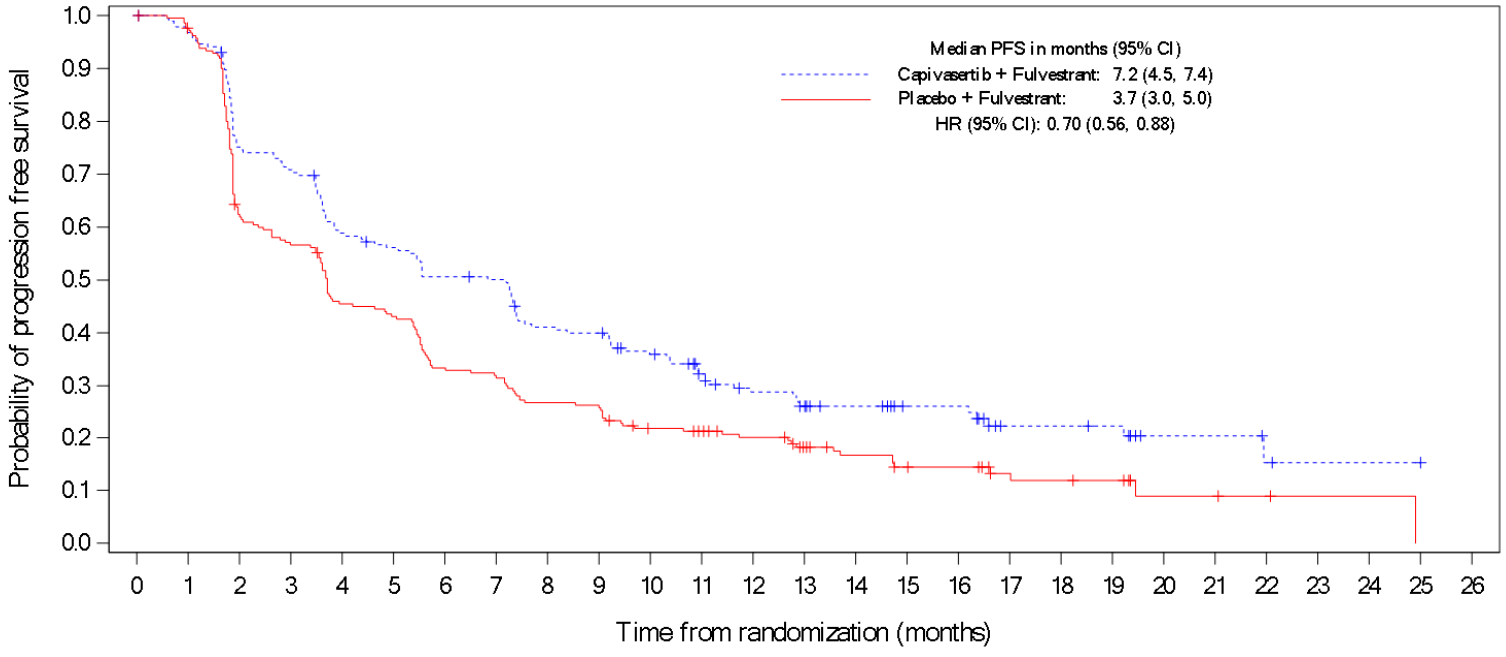
HR = hazard ratio.

Source: Figure 14.2.1.13, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.

変異なしの集団

変異なしの集団において、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 の延長が認められ、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、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 6 を参照）。

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、探索的解析（CAPItello-291 試験、変異なしの集団、DCO1）



Number of patients at risk

																											Number of randomized patients/number of events
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

+ indicates a censored observation.

Note: 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 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 < 1 favours capivasertib + fulvestrant. Non-altered Population includes patients with unknown biomarker results.

HR = hazard ratio.

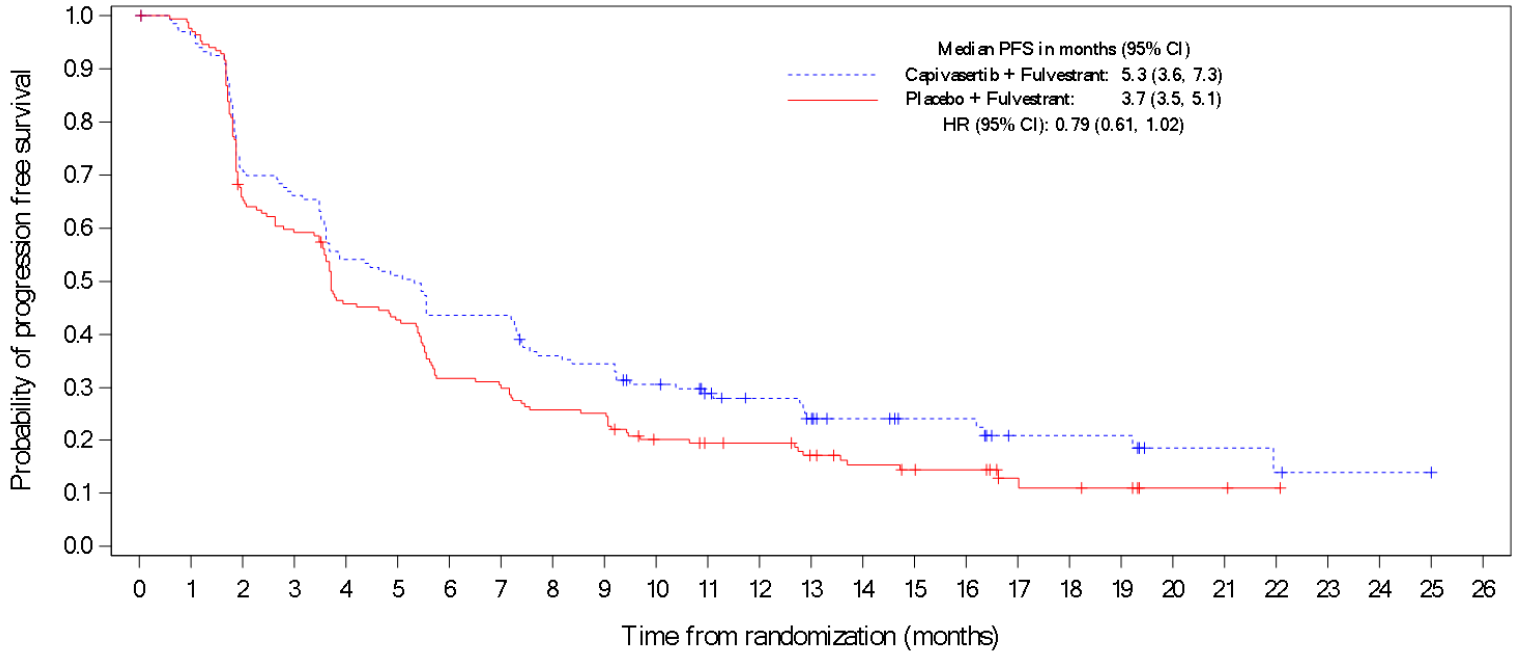
Source: Figure 14.2.1.24, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.

変異なしの集団は、変異なしの集団（確定）及び変異不明の集団から構成された。両集団の解析により、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 で臨床的ベネフィットが示された。

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、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 7 を参照）。

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、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 8 を参照）。

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、探索的解析（CAPItello-291 試験、変異なしの集団［確定］、DCO1）



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

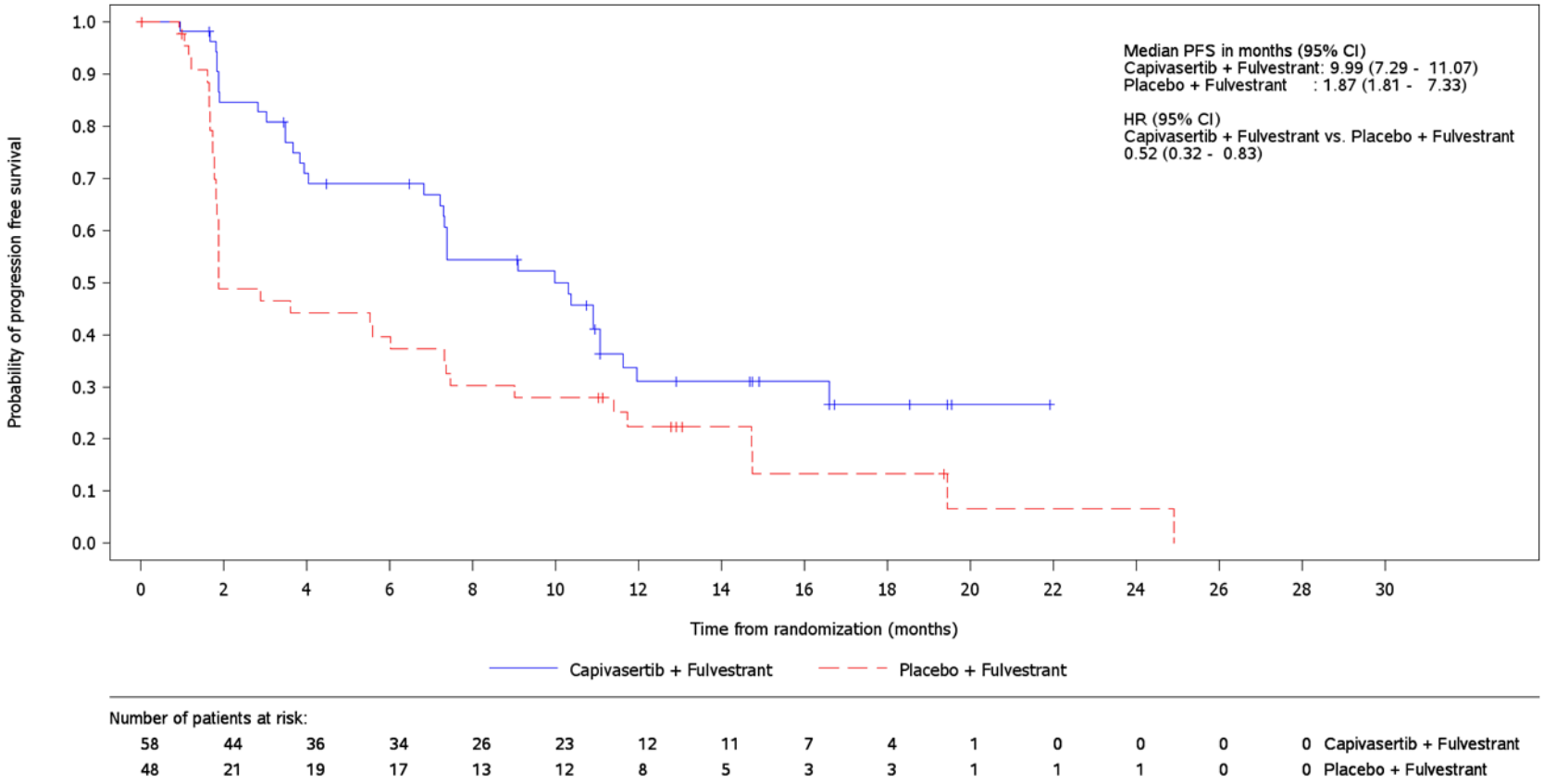
+ indicates a censored observation.

Note: 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 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 < 1 favours capivasertib + fulvestrant.

HR = hazard ratio.

Source: Figure 14.2.1.23, 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 Kaplan-Meier 曲線、探索的事後解析（CAPItello-291 試験、変異不明の集団、DCO1）



+ indicates a censored observation.

Note: 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 calculated using stratified Cox proportional hazards model. Hazard ratio < 1 favours capivasertib + fulvestrant. Cox model stratified by prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no).

HR = hazard ratio.

Source: IEMT083 HLR0024.1, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.

PFS 感度分析

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）の両集団を対象とし、バイアスを評価するために実施した BICR に基づく PFS の感度分析の結果は、PFS 主要解析の結果と同様であり、カピバセルチブ+フルベストラント群に認められた、治験責任（分担）医師評価に基づく PFS の延長の頑健性が示された。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（CAPItello-291 試験 CSR 11.1.1.2 項を参照）。

2.7.3.3.2.2 有効性の副次評価項目

2.7.3.3.2.2.1 全生存期間

DCO1 時点で、全体集団及び変異ありの集団の OS データはそれぞれ約 27.5%の maturity（195 件のイベント/708 例）及び 30.1%の maturity（87 件のイベント/289 例）であったため、この結果は慎重に解釈する必要がある。

DCO1 時点の全体集団の OS を表 10 に示す（CAPItello-291 試験 CSR 11.1.2.1 項を参照）。

DCO1 時点において、全体集団及び変異ありの集団を対象に計画した、OS に有害な影響がないことの評価では、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 OS に及ぼす有害な影響は示唆されなかった（それぞれ図 9 及び図 10 を参照）。

全体集団において、カピバセルチブ+フルベストラント群で死亡リスクが 26%低下し（ハザード比：0.74、95% CI：0.56～0.98）、18 か月時点の全生存割合は、カピバセルチブ+フルベストラント群で 73.9%、プラセボ+フルベストラント群で 65.0%であった（図 9 及び表 10 を参照）。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で死亡リスクが 31%低下し（ハザード比：0.69、95% CI：0.45～1.05）、18 か月時点の全生存割合は、カピバセルチブ+フルベストラント群で 73.2%、プラセボ+フルベストラント群で 62.9%であった（図 10 及び CAPItello-291 試験 CSR Table 14.2.2.8 を参照）。Kaplan-Meier 曲線は早期に分岐し、曲線の分離は長期にわたって維持された（図 9 及び図 10 を参照）。

カピバセルチブ+フルベストラント群において、変異なしの集団（ハザード比：0.76、95% CI：0.52～1.11、図 11）、変異なしの集団（確定）（ハザード比：0.92、95% CI：0.59～1.42、図 12）及び変異不明の集団（ハザード比：0.46、95% CI：0.20～1.00、図 13）で、それぞれ死亡リスクが 24%、8%及び 54%低下した。

表 10　全生存期間、副次解析（CAPItello-291 試験、全体集団、DCO1）

	Capivasertib + Fulvestrant (N = 355)	Placebo + Fulvestrant (N = 353)
Death, n (%)	87 (24.5)	108 (30.6)
Censored patients, n (%)	268 (75.5)	245 (69.4)
Still in survival follow-up [a]	249 (70.1)	215 (60.9)
Terminated prior to death [b]	19 (5.4)	30 (8.5)
Lost to follow-up	4 (1.1)	3 (0.8)
Withdrawn consent	15 (4.2)	25 (7.1)
Discontinued study (any other specified reason for discontinuing study)	0	2 (0.6)
Death with no recorded death date	0	0

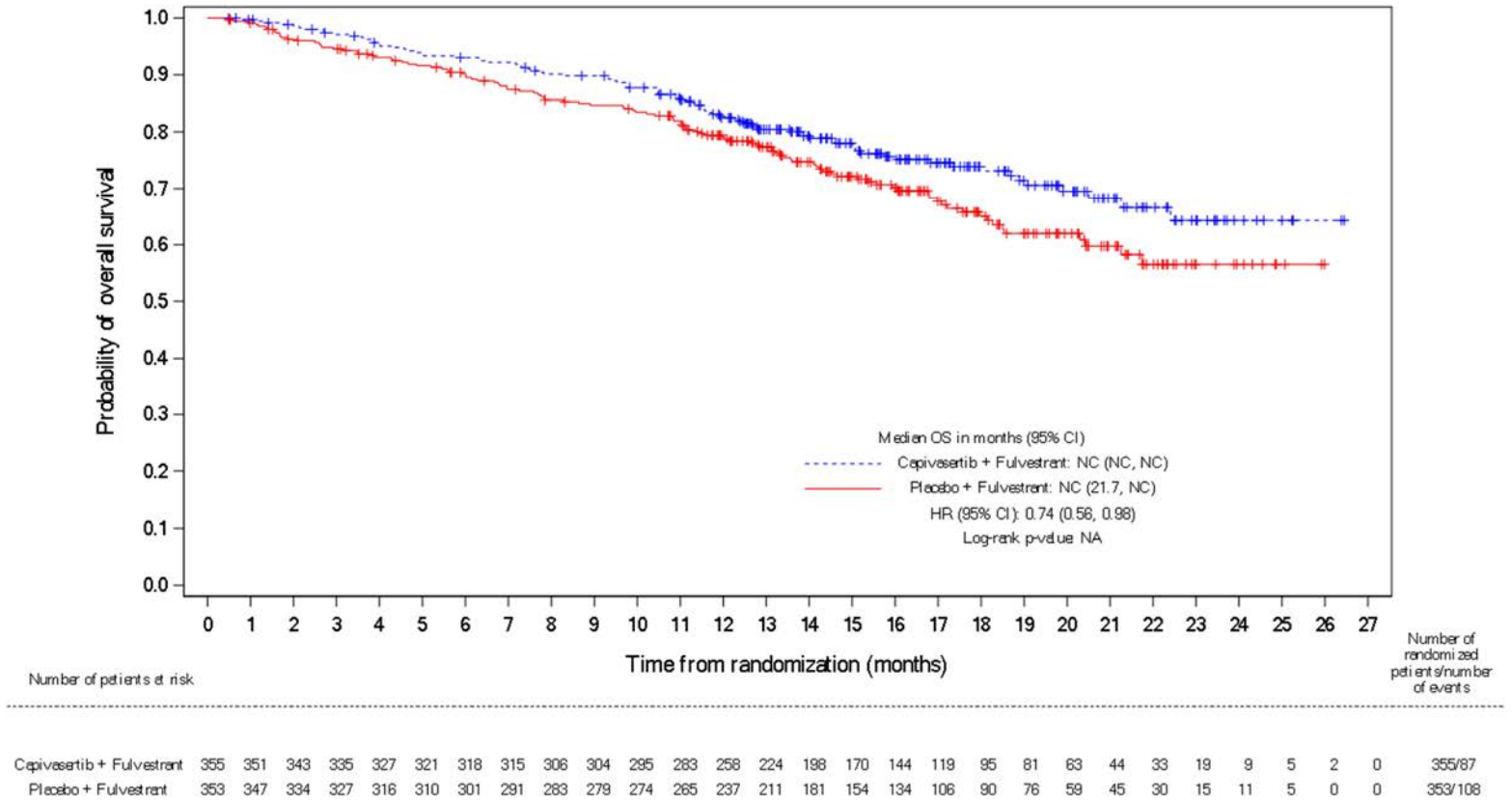
表 10　　全生存期間、副次解析（CAPItello-291 試験、全体集団、DCO1）

	Capivasertib + Fulvestrant (N = 355)	Placebo + Fulvestrant (N = 353)
Median overall survival (months) [c]	NC	NC
95% CI for median overall survival [c]	NC, NC	21.7, NC
Overall survival rate at 18 months (%) [c]	73.9	65.0
95% CI for overall survival rate at 18 months [c]	68.3, 78.7	58.7, 70.6
Overall survival rate at 24 months (%) [c]	64.3	56.5
95% CI for overall survival rate at 24 months [c]	55.5, 71.8	48.3, 63.9
Overall survival rate at 30 months (%) [c]	NC	NC
95% CI for overall survival rate at 30 months [c]	NC, NC	NC, NC
2-sided p-value [d]	Not applicable	Not applicable
Hazard ratio [e]	0.74	
95% CI for hazard ratio [e]	0.56, 0.98	
Median (range) duration of follow-up in censored patients (months)	15.9 (0.5, 26.4)	15.4 (0.5, 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] Stratified log-rank test.
[e] Stratified Cox proportional hazards model. A hazard ratio < 1 favours capivasertib + fulvestrant.

Log-rank test and Cox model stratified by presence of liver metastases (yes vs no), prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no).
0.01% alpha penalty assigned to the assessment of no OS detriment. Formal analysis not prespecified.
Source: Table 14.2.2.1, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.

図 9　　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線、副次解析（CAPItello-291 試験、全体集団、DCO1）



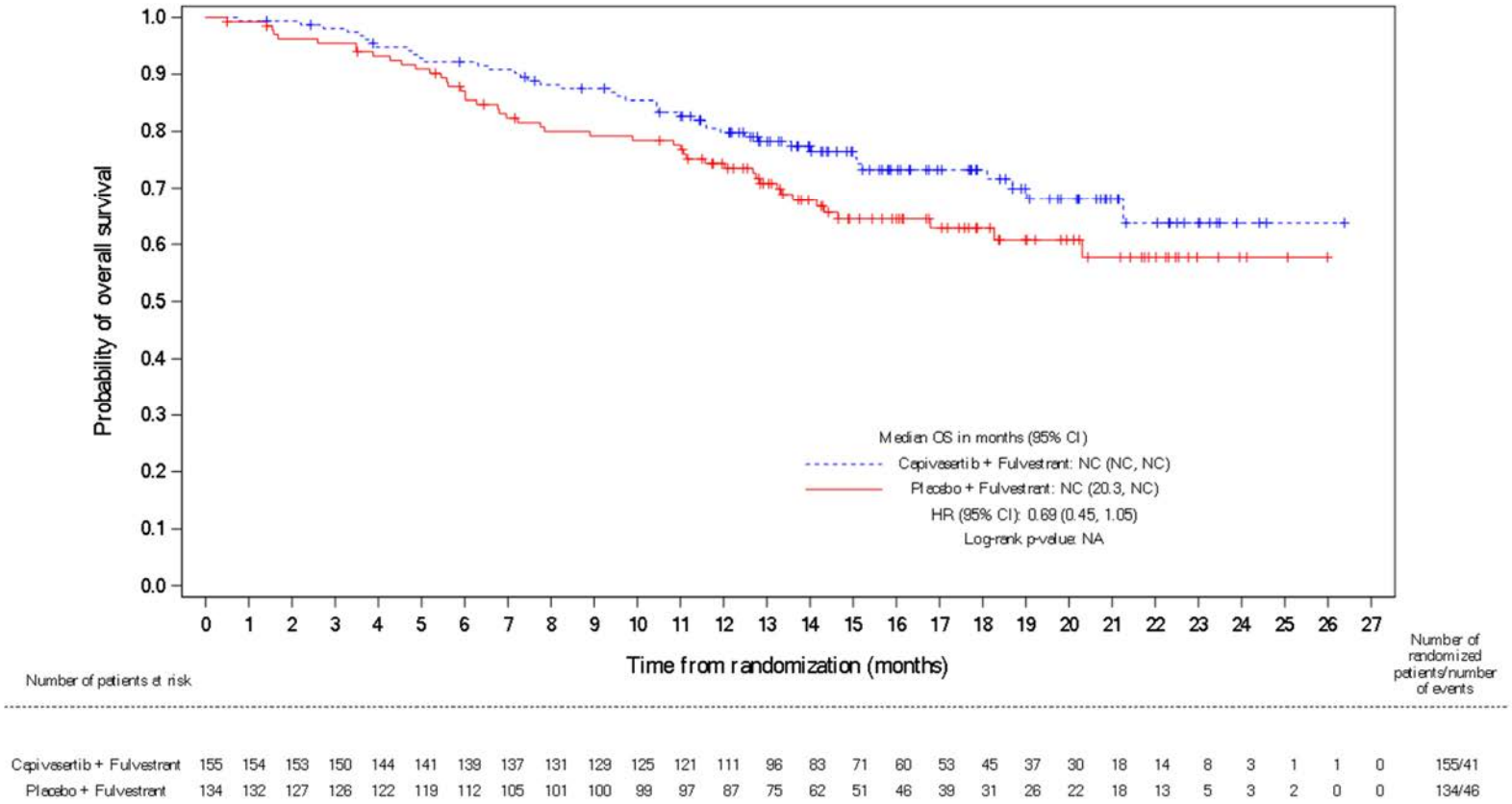
+ indicates a censored observation.

Note: 0.01% alpha penalty assigned to the assessment of no OS detriment. Formal analysis not prespecified. 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 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 < 1 favours capivasertib + fulvestrant.

HR = hazard ratio.

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、副次解析（CAPItello-291 試験、変異ありの集団、DCO1）



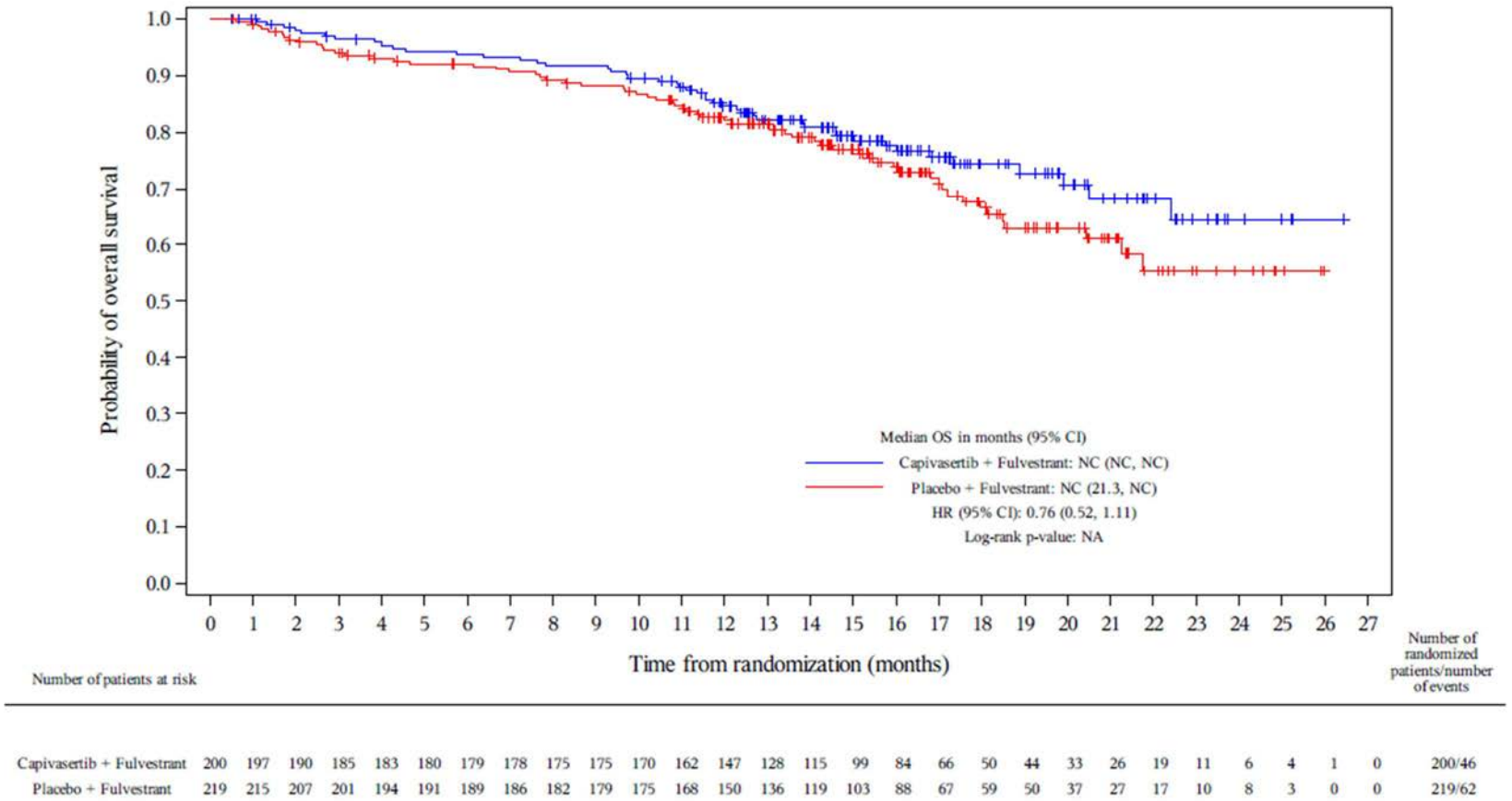
+ indicates a censored observation.

Note: 0.01% alpha penalty assigned to the assessment of no OS detriment. Formal analysis not prespecified.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 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.

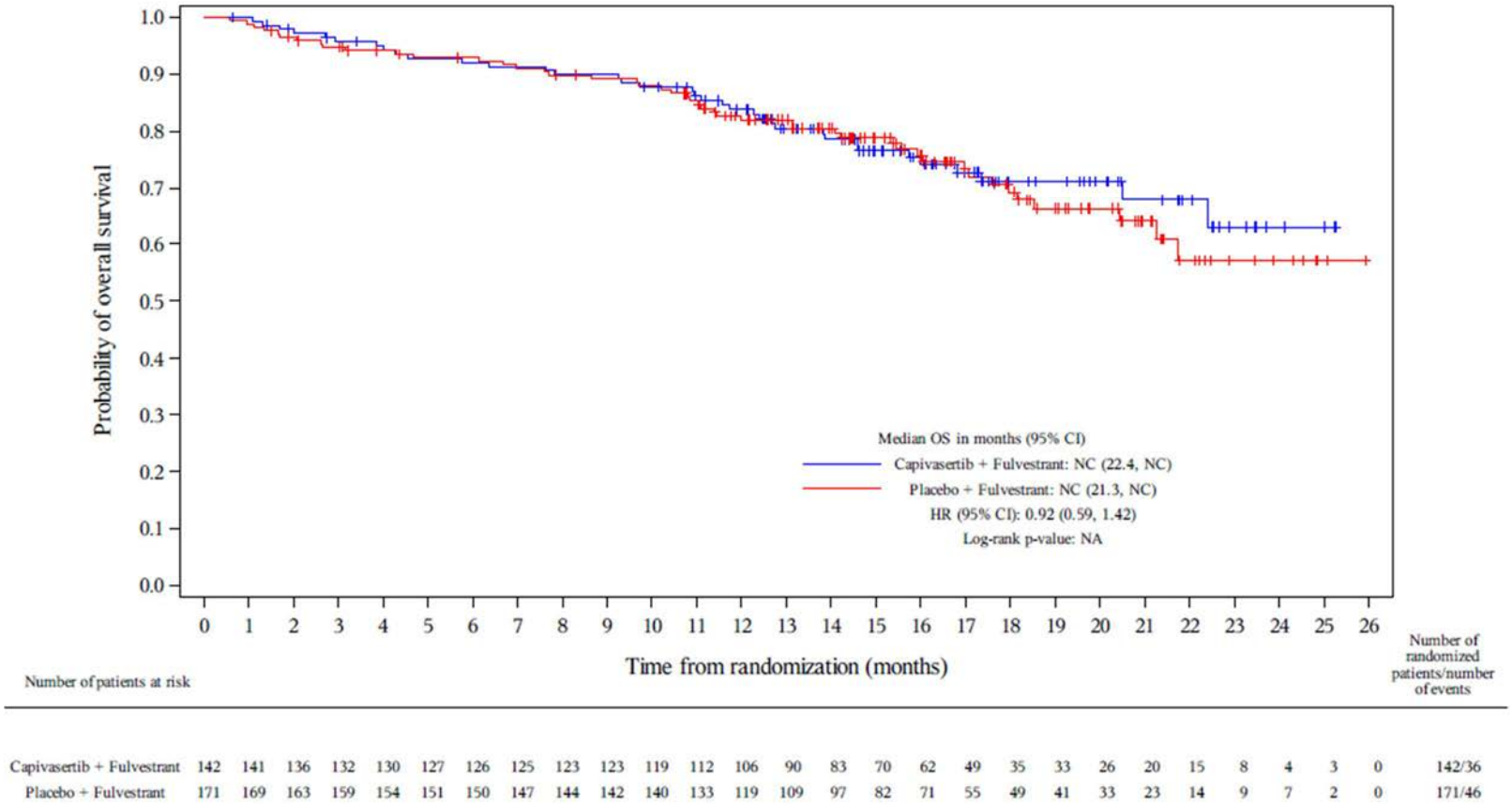
Source: Figure 14.2.2.9, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.

図 11　　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線、探索的解析（CAPItello-291 試験、変異なしの集団、DCO1）



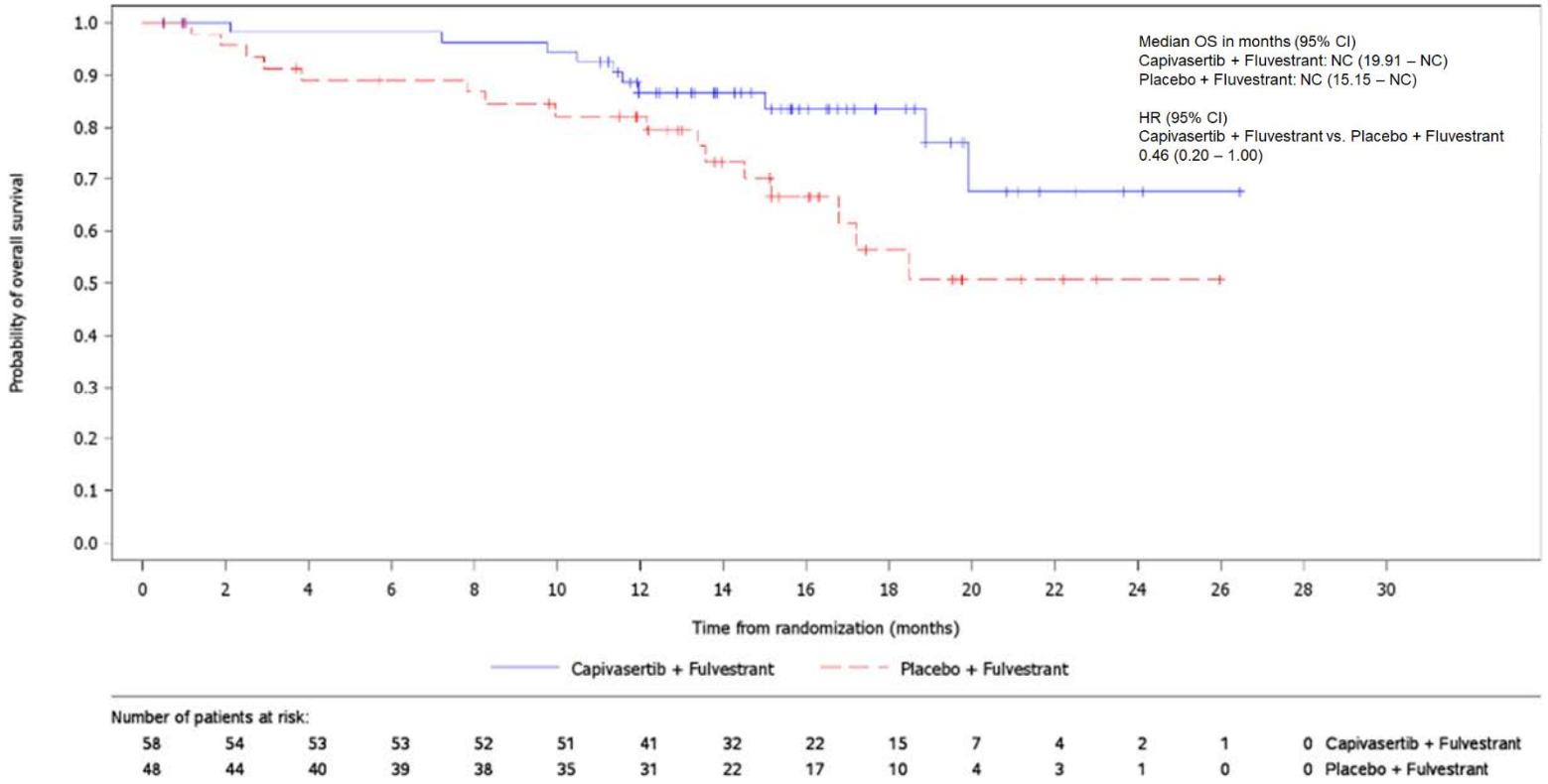
+ indicates a censored observation.
Note: Patients not known to have died at the time of analysis are censored at the last recorded date on which the patient was last known to be alive. 2-sided p-value. Hazard ratio calculated using stratified Cox proportional hazards model. Log-rank test and Cox model were stratified by presence of liver metastases (yes vs no), prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no). A hazard ratio < 1 favours capivasertib + fulvestrant.
HR = hazard ratio.
Source: Figure 14.2.2.16, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.

図 12　　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線、探索的解析（CAPItello-291 試験、変異なしの集団［確定］、DCO1）



+ indicates a censored observation.
Note: 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 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.
Source: Figure 14.2.2.15, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.

図 13　　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線、探索的事後解析（CAPItello-291 試験、変異不明の集団、DCO1）



+ indicates a censored observation.
Note: 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. A hazard ratio < 1 favours capivasertib + fulvestrant. Hazard ratio calculated using stratified Cox proportional hazards model. Cox model unstratified following the pooling strategy.
HR = hazard ratio.
Source: IEMT083 HLR0024.2, Appendix 2.7.3.6.1, Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.2.2.2 ランダム化から二次進行又は死亡までの期間

全体集団及び変異ありの集団における、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での PFS2 の比較を表 11 に示し、Kaplan-Meier 曲線を図 14（全体集団）及び図 15（変異ありの集団）に示す。詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 11.1.2.2 項を参照のこと。

約 50%の maturity の時点での PFS2 の結果から、全体集団及び変異ありの集団ともに、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数値的に良好な傾向が認められた。

全体集団において、カピバセルチブ+フルベストラント群で二次進行リスクが 30%低下した（ハザード比：0.70、95% CI：0.57～0.86）。PFS2 の中央値は、プラセボ+フルベストラント群の 12.5 か月に対して、カピバセルチブ+フルベストラント群では 14.7 か月と、2.2 か月長かった。変異ありの集団において、カピバセルチブ+フルベストラント群で二次進行リスクが 48%低下した（ハザード比：0.52、95% CI：0.38～0.71）。PFS2 の中央値は、プラセボ+フルベストラント群の 10.8 か月に対して、カピバセルチブ+フルベストラント群では 15.5 か月と、4.7 か月長かった（表 11 を参照）。

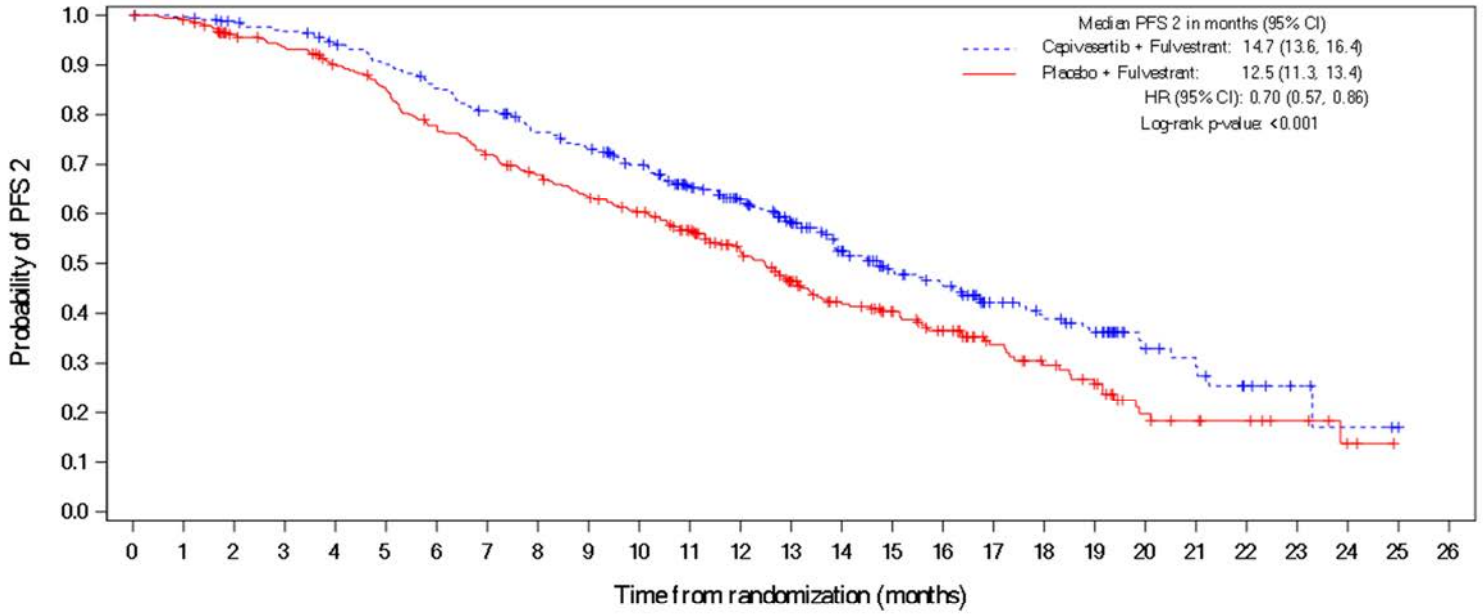
表 11　ランダム化から二次進行又は死亡までの期間、副次解析（CAPItello-291 試験、全体集団及び変異ありの集団、DCO1）

	Overall Population		Altered Population	
	Capivasertib + Fulvestrant (N = 355)	Placebo + Fulvestrant (N = 353)	Capivasertib + Fulvestrant (N = 155)	Placebo + Fulvestrant (N = 134)
Total number of patients with events, n (%) [a]	176 (49.6)	207 (58.6)	79 (51.0)	87 (64.9)
Second progression	132 (37.2)	155 (43.9)	57 (36.8)	62 (46.3)
Death in the absence of second progression	44 (12.4)	52 (14.7)	22 (14.2)	25 (18.7)
Censored patients, n (%) [b]	179 (50.4)	146 (41.4)	76 (49.0)	47 (35.1)
Median PFS2 (months) [c]	14.7	12.5	15.5	10.8
95% CI for median PFS2 [c]	13.6, 16.4	11.3, 13.4	13.2, 17.6	8.1, 12.7
PFS2 rate at 6 months (%) [c]	85.3	77.8	86.7	72.2
95% CI for PFS2 rate at 6 months [c]	81.1, 88.7	72.9, 82.0	80.2, 91.2	63.5, 79.2
PFS2 rate at 9 months (%)[c]	73.4	63.5	76.6	55.1
95% CI for PFS2 rate at 9 months [c]	68.3, 77.9	58.0, 68.5	68.9, 82.6	45.9, 63.3
PFS2 rate at 12 months (%) [c]	62.8	52.2	64.4	44.6
95% CI for PFS2 rate at 12 months [c]	57.2, 67.9	46.5, 57.6	56.0, 71.6	35.6, 53.2
2-sided p-value [d]	< 0.001		< 0.001	
Hazard ratio [e]	0.70		0.52	
95% CI for hazard ratio [e]	0.57, 0.86		0.38, 0.71	
Median (range) duration of follow-up in censored patients (months)	13.1 (0.0, 25.0)	12.9 (0.0, 24.9)	13.8 (0.0, 24.9)	13.0 (0.0, 24.0)

[a] Progression events determined by investigator assessment subsequent to the first subsequent therapy or death.
[b] Patients alive and for whom a second disease progression has not been observed censored at the date last known alive and without a second disease progression.
[c] Calculated using the Kaplan-Meier technique.
[d] Calculated using stratified log-rank test.
[e] Calculated using stratified Cox proportional hazards model. A hazard ratio < 1 favours capivasertib + fulvestrant. Log-rank test and Cox model stratified by presence of liver metastases (yes vs no), prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no).

Source: Table 14.2.3.1 and Table 14.2.3.4, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.

図 14　　ランダム化から二次進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線、副次解析（CAPItello-291 試験、全体集団、DCO1）



Number of patients at risk																											Number of randomized patients/number of events
Capivasertib + Fulvestrant	355	343	334	326	315	300	283	267	248	237	218	189	164	137	108	86	78	54	48	40	20	16	11	4	2	1	0	355/176
Placebo + Fulvestrant	353	340	321	310	294	276	252	232	216	201	185	163	137	111	88	76	63	42	33	26	14	11	9	6	2	0	0	353/207

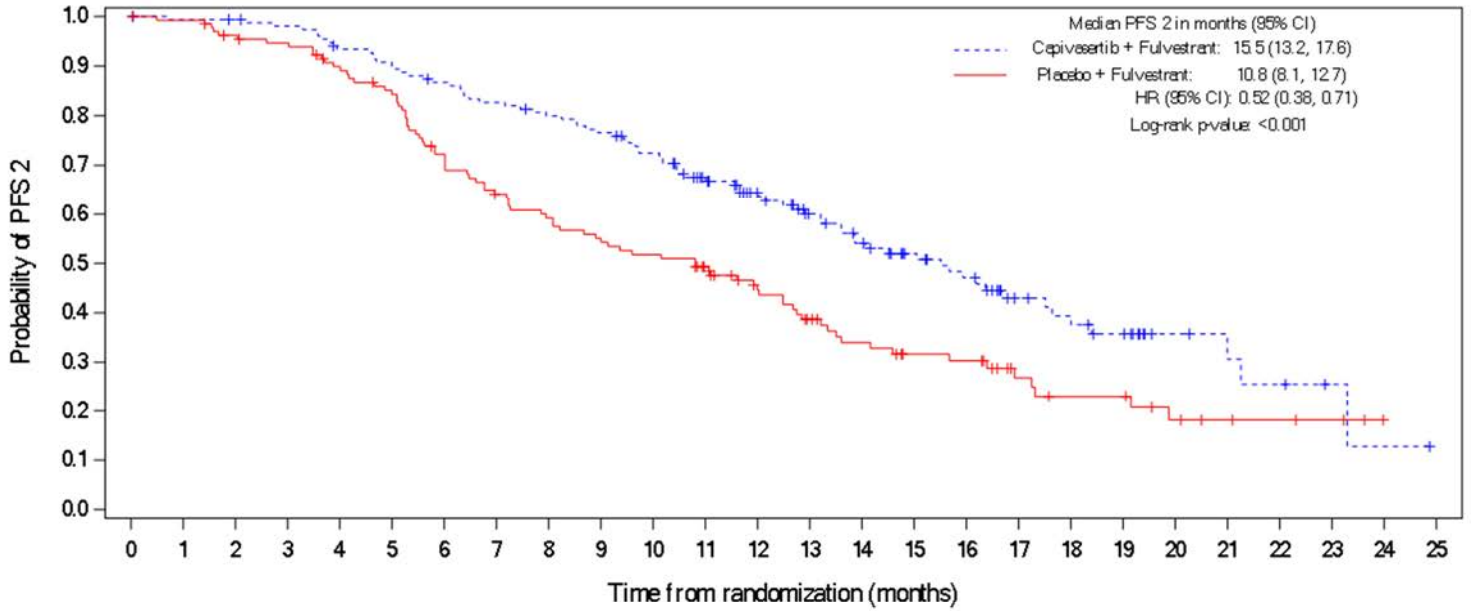
+ indicates a censored observation.

Note: Progression determined by investigator. 2-sided p-value. 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 < 1 favours capivasertib + fulvestrant.

HR = hazard ratio.

Source: Figure 14.2.3.2, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.

図 15　　ランダム化から二次進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線、副次解析（CAPItello-291 試験、変異ありの集団、DCO1）



Number of patients at risk

																										Number of randomized patients/number of events
Capivasertib + Fulvestrant	155	152	151	148	140	135	129	123	118	113	105	90	76	62	53	44	38	25	22	18	8	6	5	2	1	0	155/79
Placebo + Fulvestrant	134	130	124	121	113	105	89	78	72	67	63	56	45	37	29	23	22	14	11	11	7	5	4	3	0	0	134/87

+ indicates a censored observation.

Note: Progression determined by investigator. 2-sided p-value. 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 < 1 favours capivasertib + fulvestrant.

HR = hazard ratio.

Source: Figure 14.2.3.5, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.

2.7.3.3.2.2.3 客観的奏効率

ORR データの正式な検定は、DCO1 時点では実施しなかった（2.7.3.1.2.7.1 項を参照）。

全体集団及び変異ありの集団における、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 ORR の比較を表 12 に示す（CAPItello-291 試験 CSR 11.1.2.3 項を参照）。

ベースライン時に測定可能病変を有する患者について、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、全体集団及び変異ありの集団ともに、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数値的に高かった（表 12 を参照）。

表 12　客観的奏効率、副次解析（CAPItello-291 試験、全体集団及び変異ありの集団、ベースライン時に測定可能病変を有する患者、DCO1）

		N	Number (%) of patients with response	Adjusted response rate (%) [a]	Comparison between groups	
					Odds ratio	95% CI
Overall Population	Capivasertib + Fulvestrant	310	71 (22.9)	24.2	2.19	1.42, 3.36
	Placebo + Fulvestrant	320	39 (12.2)	12.7		
Altered Population	Capivasertib + Fulvestrant	132	38 (28.8)	32.1	3.93	1.93, 8.04
	Placebo + Fulvestrant	124	12 (9.7)	10.7		

[a] For the Overall Population, analysis was performed using logistic regression adjusted for presence of liver metastases (yes vs no), and prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no) in patients with measurable disease. For the Altered Population, analysis was performed using logistic regression adjusted for prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no) in patients with measurable disease.

N = number of patients with measurable disease at baseline in treatment group.

Odds ratio > 1 favours capivasertib + fulvestrant.

RECIST 1.1.

Source: Table 14.2.4.1 and Table 14.2.4.2, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.

2.7.3.3.2.2.4 患者報告アウトカム

EORTC QLQ-C30 により評価された全身健康状態／HRQoL 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長期間維持された。その他の機能ドメイン及び症状ドメインについては両投与群で同様であった。

EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-BR23 の PRO の解析の全詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 11.1.4 項を参照のこと。

全体集団の EORTC QLQ-C30

全体的な EORTC QLQ-C30 に関する遵守率は、カピバセルチブ+フルベストラント群で 84.5%、プラセボ+フルベストラント群で 81.8%あった。カピバセルチブ+フルベストラント群の遵守率は、Cycle 3 まで 80%以上、Cycle 4 及び 5 で 70%以上、Cycle 6 で 60%以上、Cycle 7～9 で 50%以上、Cycle 10～12 で 40%以上、Cycle 13～22 で 30%以上、Cycle 23～26 で 20%以上であった。プラセボ+フルベストラント群の遵守率は低かった。1 つ以上の下位尺度が計測可能であった質問票に記入した例数は、Cycle 26 まで両投与群で 20 例以上であった。

全身健康状態／HRQoL 及び機能ドメイン

カピバセルチブ+フルベストラント群では、Cycle 15 で役割機能ドメインにおいて臨床的に意味のある悪化が示されたこと以外に、全身健康状態／HRQoL、又はいずれの機能ドメインにも臨床的に意味のある変化は認められなかった（平均変化量が 10 ポイント以上ではなかった。）プラセボ+フルベストラント群では、Cycle 19 で役割機能ドメインにおいて臨床的に意味のある悪化が示されたこと以外に、全身健康状態／HRQoL、又はいずれの機能ドメインにも臨床的に意味のある変化は認められなかった。全体の最小二乗平均変化量は、CAPItello-291 試験 CSR Table 33 を参照のこと。

症状ドメイン

全てのサイクルを通じて、いずれの投与群にも、疲労、悪心／嘔吐、不眠症、食欲減退及び便秘の発現状況に臨床的に意味のある変化は認められなかった（10 ポイント以上の平均変化量はなかった）。カピバセルチブ+フルベストラント群では、全てのサイクルで下痢に関して、Cycle 19 で呼吸困難に関して臨床的に意味のある悪化が認められた。全体の最小二乗平均変化量は、CAPItello-291 試験 CSR Table 33 を参照のこと。プラセボ+フルベストラント群では、Cycle 17 及び 19 で疼痛に関して、Cycle 17～19 で呼吸困難に関して臨床的に意味のある変化が認められた。

悪化までの期間

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全身健康状態／HRQoL 及び役割機能において臨床的に意味のある悪化リスクの低下が認められ、リスクはそれぞれ 30%（ハザード比：0.70、95% CI：0.53～0.92）及び 24%（ハザード比：0.76、95% CI：0.59～0.99）低下した。また、悪化までの期間の中央値は、中央値に達した下位尺度（全身健康状態／HRQoL、身体機能、役割機能、疲労及び疼痛）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数値的に長く、全身健康状態／HRQoL の悪化までの期間の中央値は、カピバセルチブ+フルベストラント群がプラセボ+フルベストラント群の 2 倍であった（それぞれ 24.9 か月 vs 12.0 か月）。

変異ありの集団の EORTC QLQ-C30

最初の 10 サイクルの投与期間にわたって、全体集団と同様に、変異ありの集団において、全身健康状態／HRQoL 又はその他の機能ドメインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。Cycle 9 時点で変異ありの集団のプラセボ+フルベストラント群で臨床的に意味のある悪化が認められた呼吸困難を除き、変異ありの集団における症状ドメインの結果は全体集団の結果との顕著な違いはなかった。また、変異ありの集団ではいずれの投与群においても、臨床的に意味のある疼痛の悪化は認められなかった。変異ありの集団における EORTC QLQ-C30 ドメインの悪化までの期間は、全体集団の悪化までの期間との顕著な違いはなかった。

EORTC QLQ-BR23

全体的な EORTC QLQ-BR23 に関する遵守率は、カピバセルチブ+フルベストラント群で 82.5%、プラセボ+フルベストラント群で 80.1%であった。カピバセルチブ+フルベストラント群の遵守率は、Cycle 3 まで 80%以上、Cycle 4 及び 5 で 70%以上、Cycle 6 で 60%以上、Cycle 7～9 で 50%以上、Cycle 10～12 で 40%以上、Cycle 13～22 で 30%以上、Cycle 23～26 で 20%以上であった。プラセボ+フルベストラント群の遵守率は低かった。1 つ以上の下位尺度が計測可能であった質問票に記入した例数は、Cycle 26 まで両投与群で 20 例以上であった。

臨床的に意味のある悪化のリスクは、全てのスケールについて投与群間で同様であったが、カピバセルチブ+フルベストラント群で数値的に良好な傾向が認められ、ハザード比は全て 1 未満であった。悪化までの期間の中央値は、中央値に達した下位尺度において、投与群間で同程度であった（身体イメージ：カピバセルチブ+フルベストラント群 20.2 か月 vs プラセボ+フルベスト

ラント群 20.3 か月、腕の症状：カピバセルチブ+フルベストラント群 19.3 か月 vs プラセボ+フルベストラント群 19.4 か月）。

変異ありの集団における EORTC QLQ-BR23 の下位尺度の悪化までの期間は、全体集団の悪化までの期間との顕著な違いはなかった。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

本項は、CAPItello-291 試験のデータのみを報告する。

全体集団を対象とした PFS の探索的部分集団解析から、カピバセルチブ+フルベストラント併用投与により各部分集団を通して概ね一貫した治療効果が示され、全ての部分集団でハザード比が 1.0 未満となった（図 16 を参照）。変異ありの集団を対象とした探索的部分集団解析の結果は全体集団の結果との顕著な違いはなく、全ての部分集団でハザード比が 1.0 未満となった（図 17 を参照）。

全体集団において、CDK4/6 阻害薬による前治療を受けた患者のハザード比は 0.59（95% CI：0.48～0.72）（図 18 を参照）、CDK4/6 阻害薬による前治療を受けていない患者のハザード比は 0.64（95% CI：0.45～0.90）（図 19 を参照）であった。いずれもカピバセルチブ+フルベストラント併用投与で良好な結果が認められ、CDK4/6 阻害薬による前治療の有無に関係なく、治療効果は同程度であることが示された。PFS の中央値は、CDK4/6 阻害薬による前治療を受けた患者ではカピバセルチブ+フルベストラント群の 5.5 か月（95% CI：3.9～6.8）に対し、プラセボ+フルベストラント群は 2.6 か月（95% CI：2.0～3.5）であり（図 18 を参照）、CDK4/6 阻害薬による前治療を受けていない患者ではカピバセルチブ+フルベストラント群の 10.9 か月（95% CI：7.4～13.0）に対し、プラセボ+フルベストラント群は 7.2 か月（95% CI：4.8～7.9）であった（図 19 を参照）。変異ありの集団でも治験責任（分担）医師評価に基づく PFS の延長が認められ、ハザード比はカピバセルチブ+フルベストラント併用投与で良好であり、CDK4/6 阻害薬による前治療を受けた患者で 0.46（95% CI：0.34～0.63）、CDK4/6 阻害薬による前治療を受けていない患者で 0.56（95% CI：0.32～0.96）であった。

AKT1、*PIK3CA* 及び／又は *PTEN* 遺伝子変異の有無について、遺伝子別に実施した PFS の解析では、変異ありの集団と同様の有効性が示された。

- *AKT1* 遺伝子変異のみあり（ハザード比：0.51、95% CI：0.22～1.12、図 20）
- *PIK3CA* 遺伝子変異のみあり（ハザード比：0.51、95% CI：0.37～0.70、図 21）
- *PTEN* 遺伝子変異のみあり（ハザード比：0.43、95% CI：0.21～0.88、図 22）
- *AKT1* 遺伝子変異あり（*PIK3CA*/*PTEN* 遺伝子変異の有無を問わない）（ハザード比：0.55、95% CI：0.26～1.17、図 23）
- *PIK3CA* 遺伝子変異あり（*AKT1*/*PTEN* 遺伝子変異の有無を問わない）（ハザード比：0.51、95% CI：0.37～0.69、図 24）
- *PTEN* 遺伝子変異あり（*AKT1*/*PIK3CA* 遺伝子変異の有無を問わない）（ハザード比：0.45、95% CI：0.24～0.84、図 25）
- *PIK3CA* 及び／又は *AKT1* 遺伝子変異あり（*PTEN* 遺伝子変異の有無を問わない）（ハザード比：0.50、95% CI：0.38～0.66、図 26）
- *PIK3CA* 及び／又は *AKT1* 遺伝子変異あり（*PTEN* 遺伝子変異なし）（ハザード比：0.50、95% CI：0.38～0.67、図 27）

いくつかの部分集団（全体集団においては地域 2、閉経前／閉経周辺期、内分泌療法による二次治療以上の前治療歴及び喫煙歴、変異ありの集団においては地域 2、閉経前／閉経周辺期、CDK4/6 阻害薬による前治療歴なし及び喫煙歴）についてはハザード比が 1.0 未満であったが、その 95% CI は垂直線（効果なし）を交差した（図 16 及び図 17 を参照）。これらの部分集団の症例数は少ないため、データについて確固たる解釈をすることは困難である。閉経前／閉経周辺期の例数及びイベント数は少なかったが、その結果はカピバセルチブ+フルベストラント併用投与が数値的に優れていることを示した。閉経の状態毎及び投与群毎に基準値の特性を並べてみたとき、閉経前／閉経周辺期の部分集団には予後不良の特徴（例：CDK4/6 阻害薬による前治療、肝転移）が多いことを示唆する数値的な差が認められ、投与群間でも若干の数値的な差が認められることに留意する。

図 16　　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（CAPItello-291 試験、全体集団、DCO1）

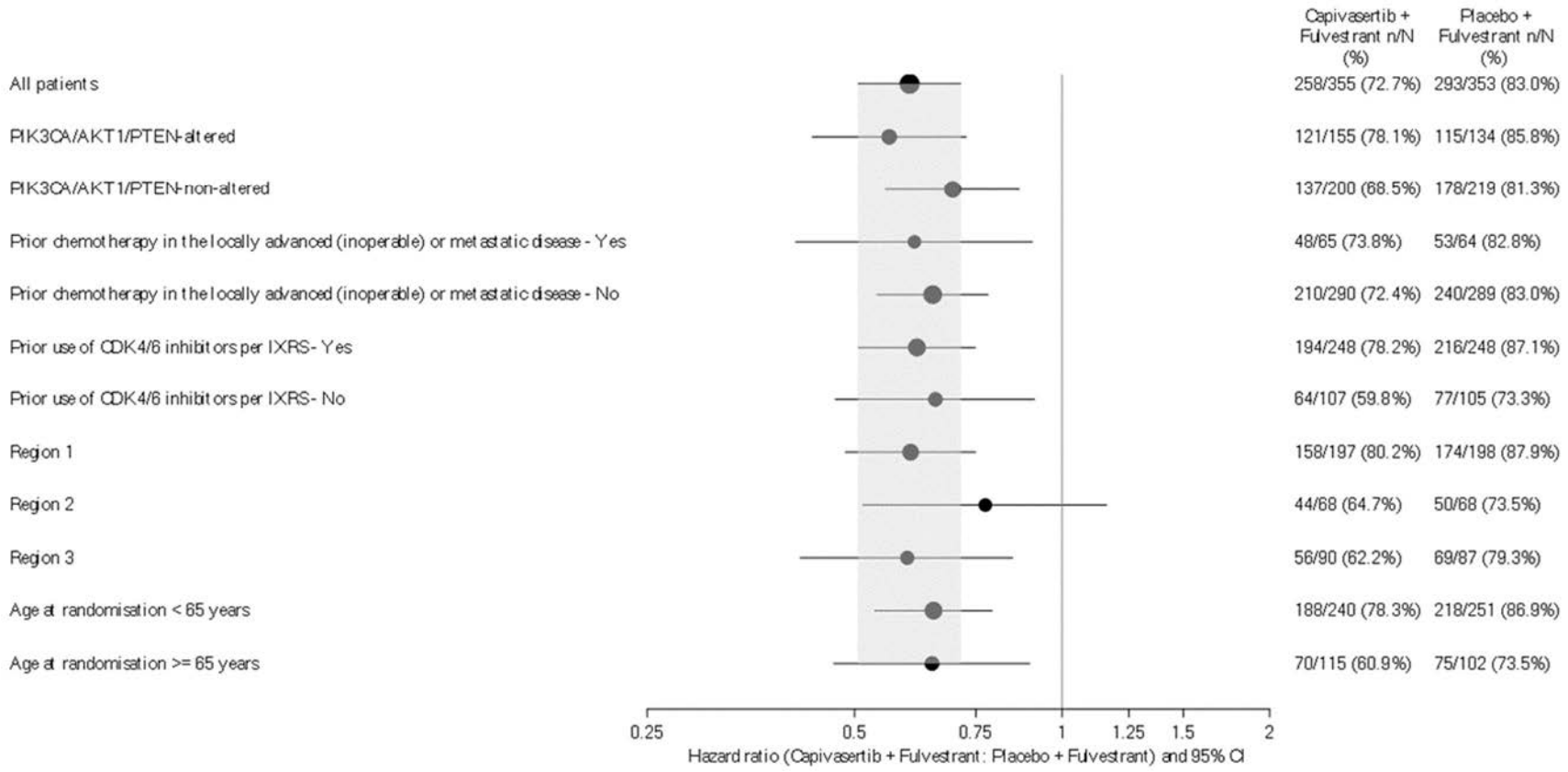


図 16　RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間のフォレストプロット、部分集団別（CAPItello-291 試験、全体集団、DCO1）

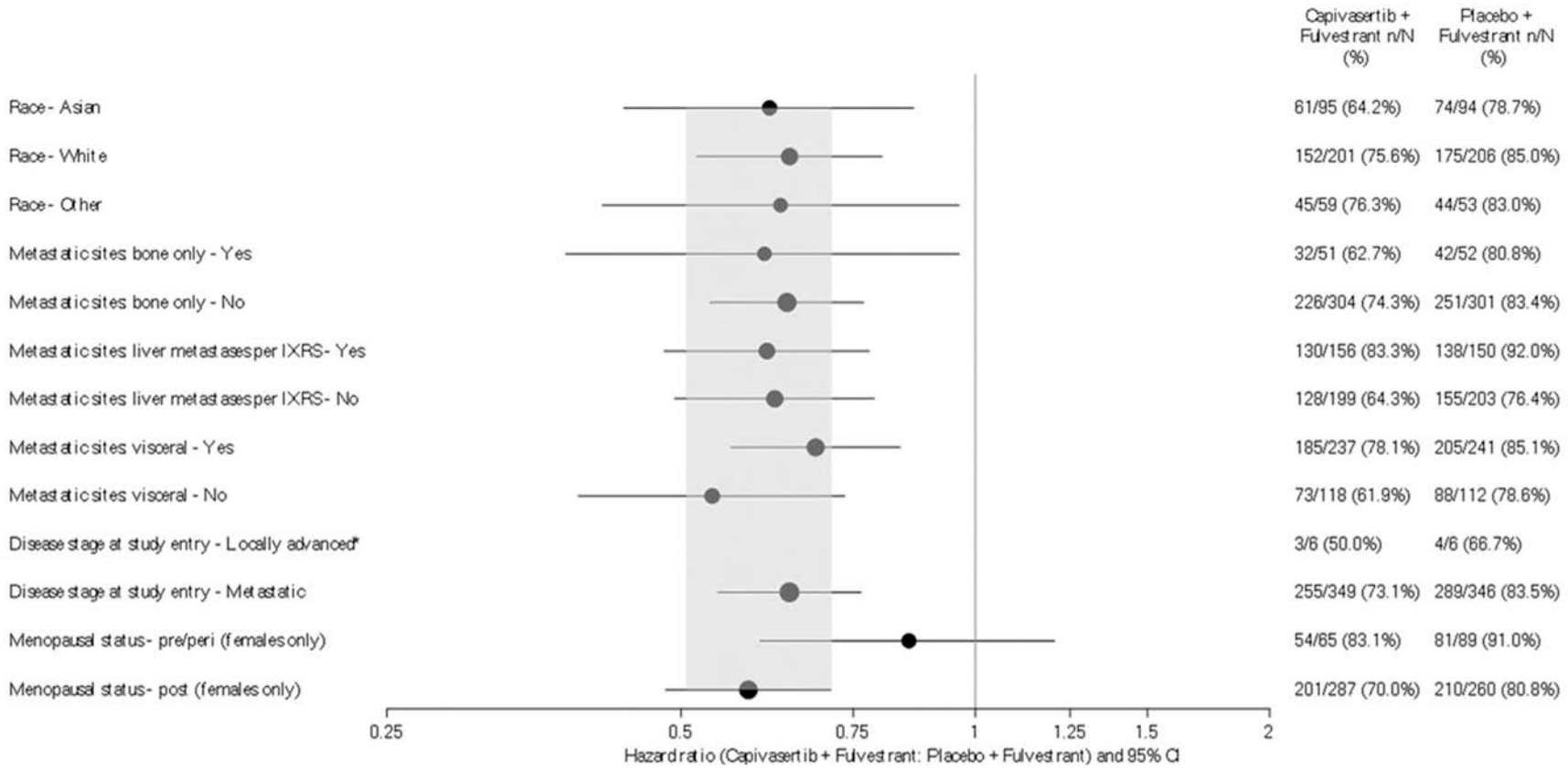
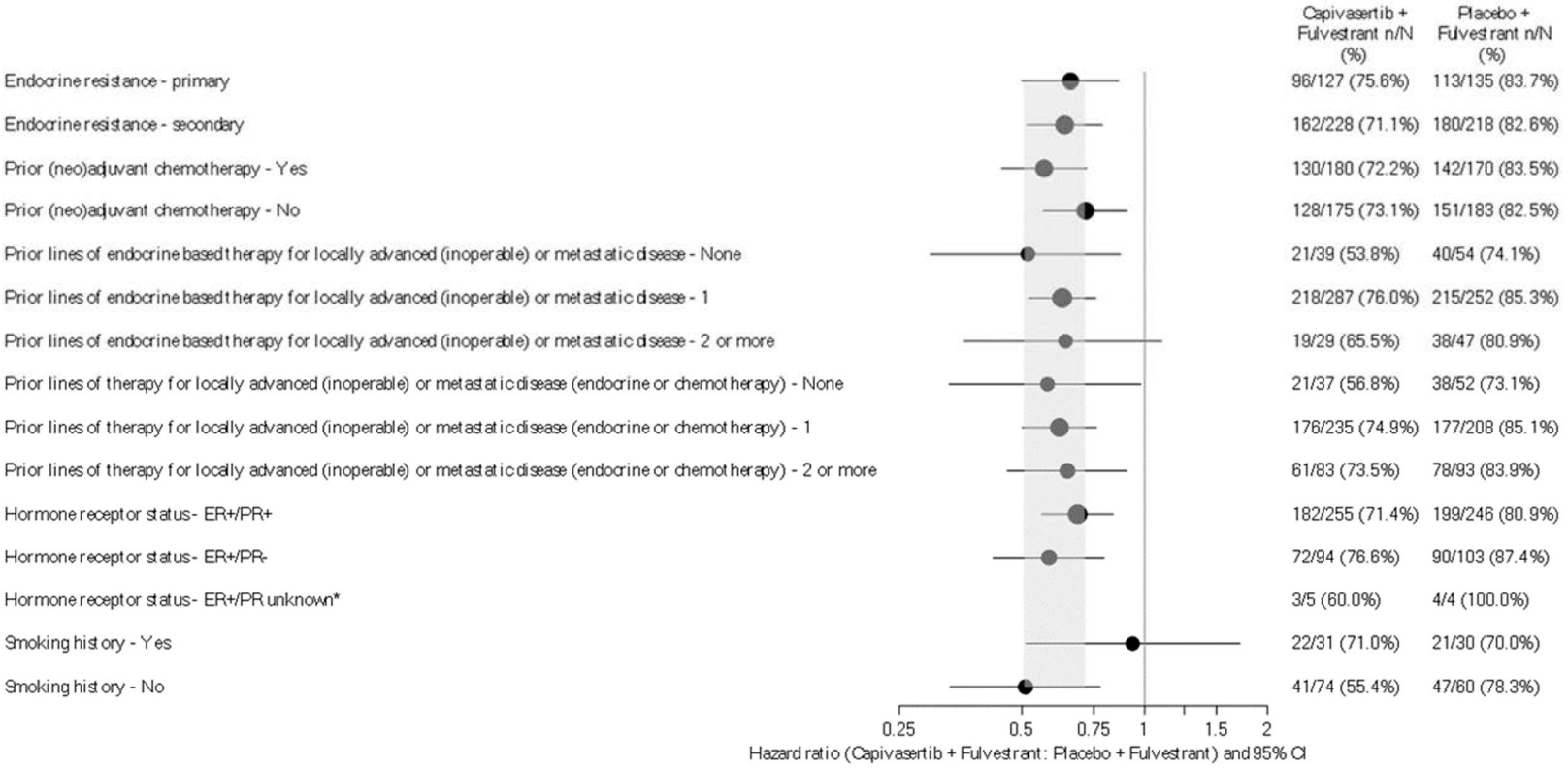


図 16　　RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間のフォレストプロット、部分集団別（CAPItello-291 試験、全体集団、DCO1）



Size of circle is proportional to the number of events. Grey band represents the 95% CI for the overall (all patients) hazard ratio.

Note: 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. 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.

図 17　　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（CAPItello-291 試験、変異ありの集団、DCO1）

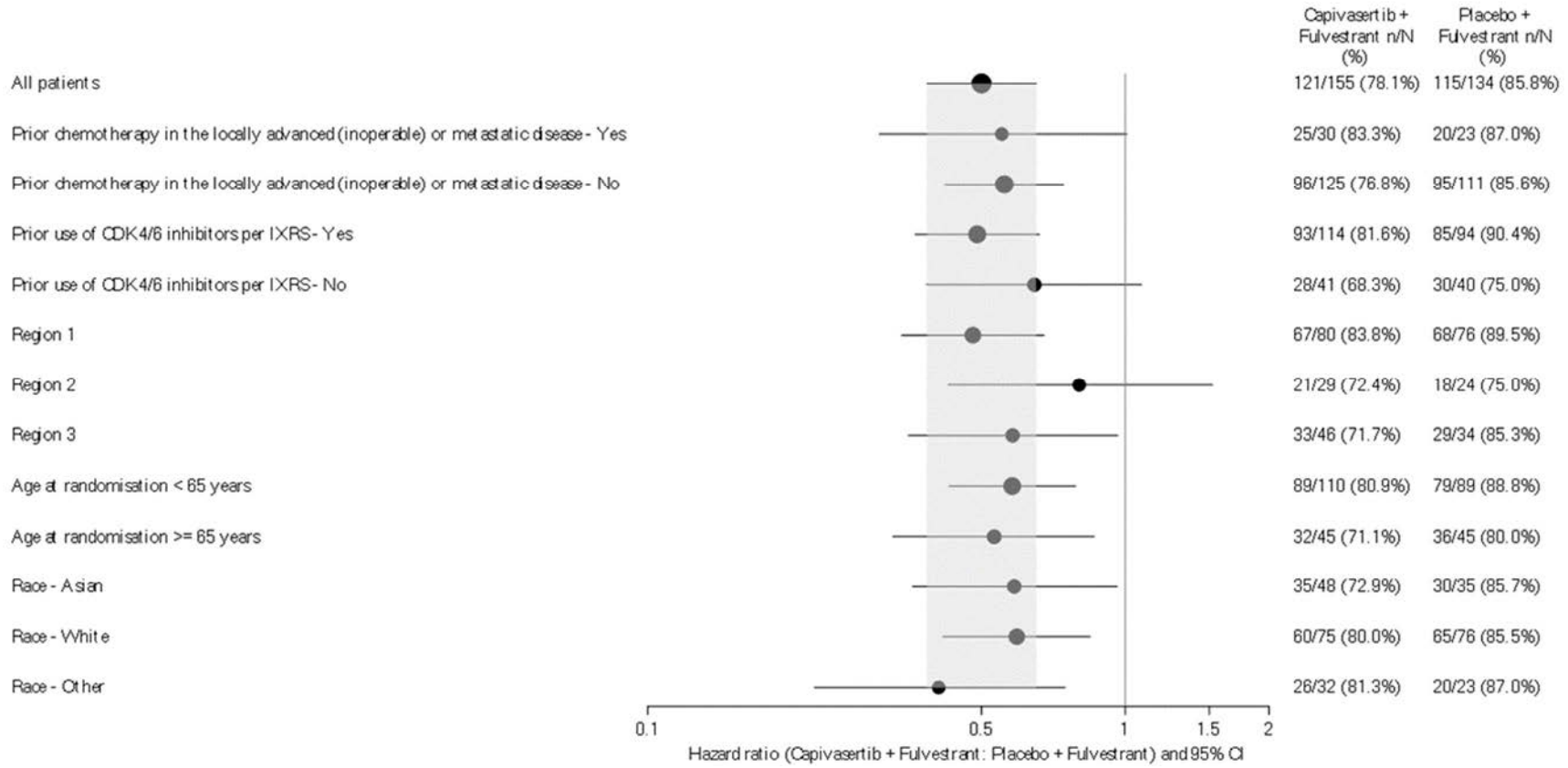


図 17　　RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間のフォレストプロット、部分集団別（CAPItello-291 試験、変異ありの集団、DCO1）

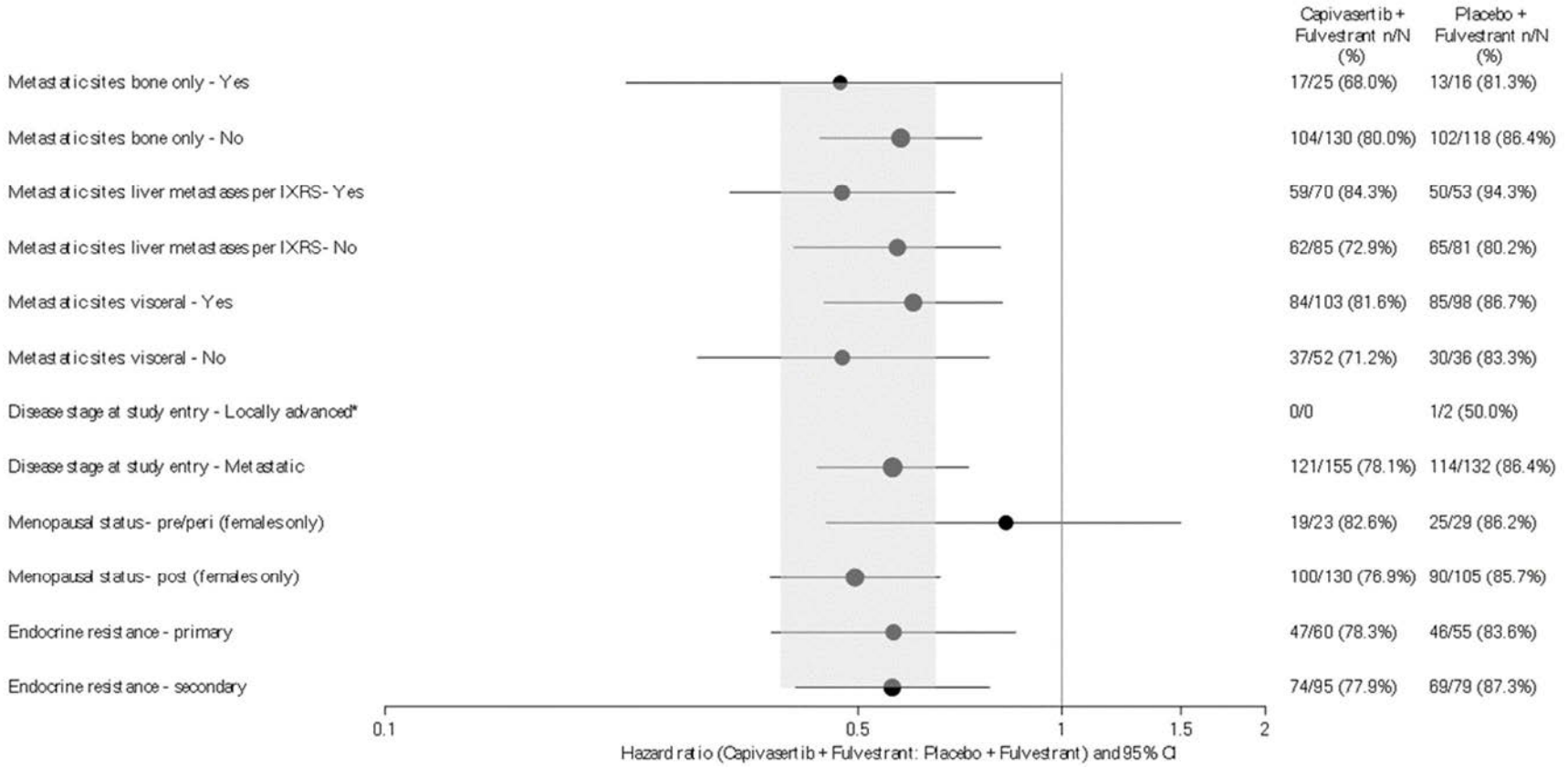
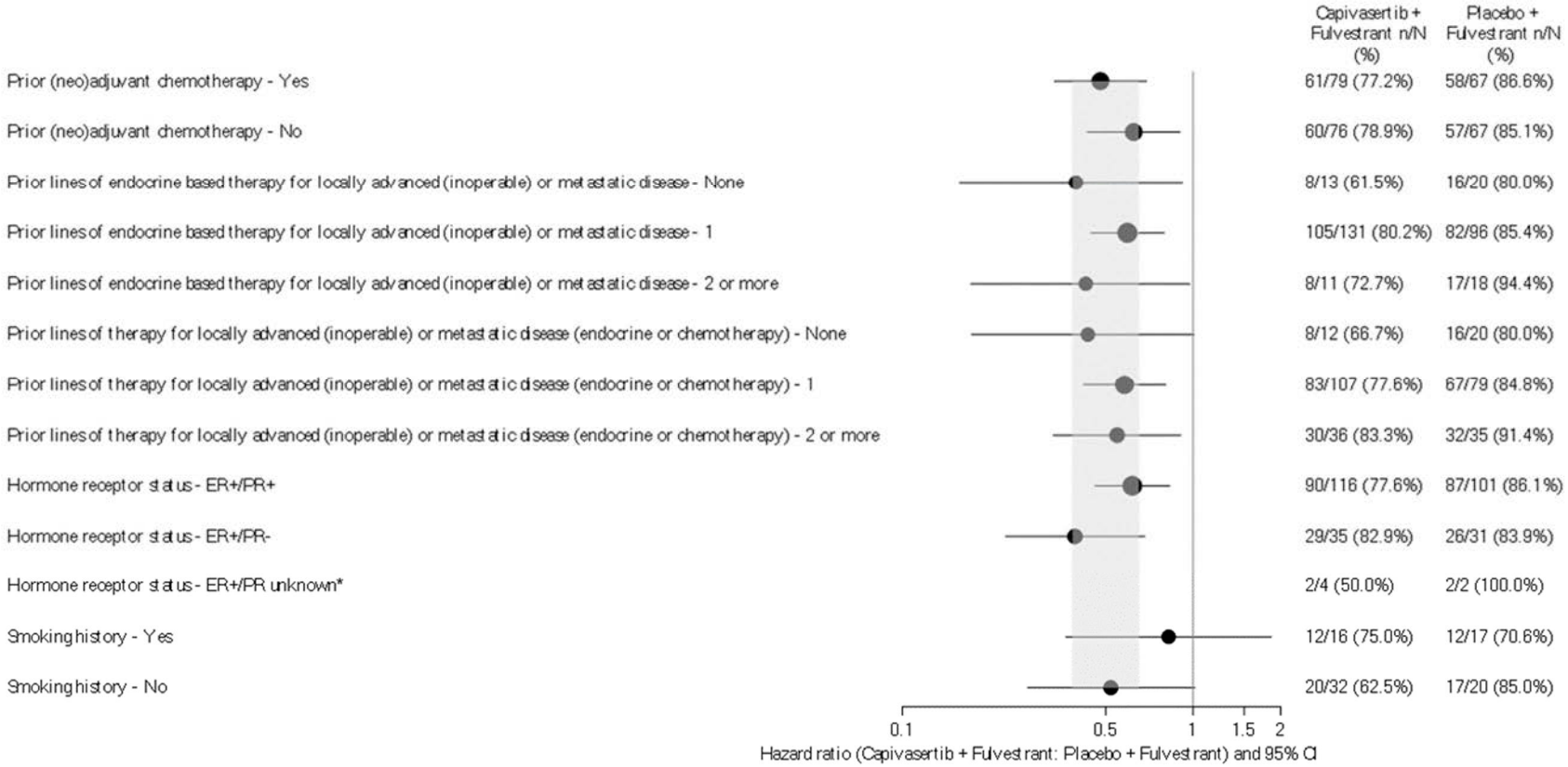


図 17　　RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任（分担）医師評価に基づく無増悪生存期間のフォレストプロット、部分集団別（CAPItello-291 試験、変異ありの集団、DCO1）



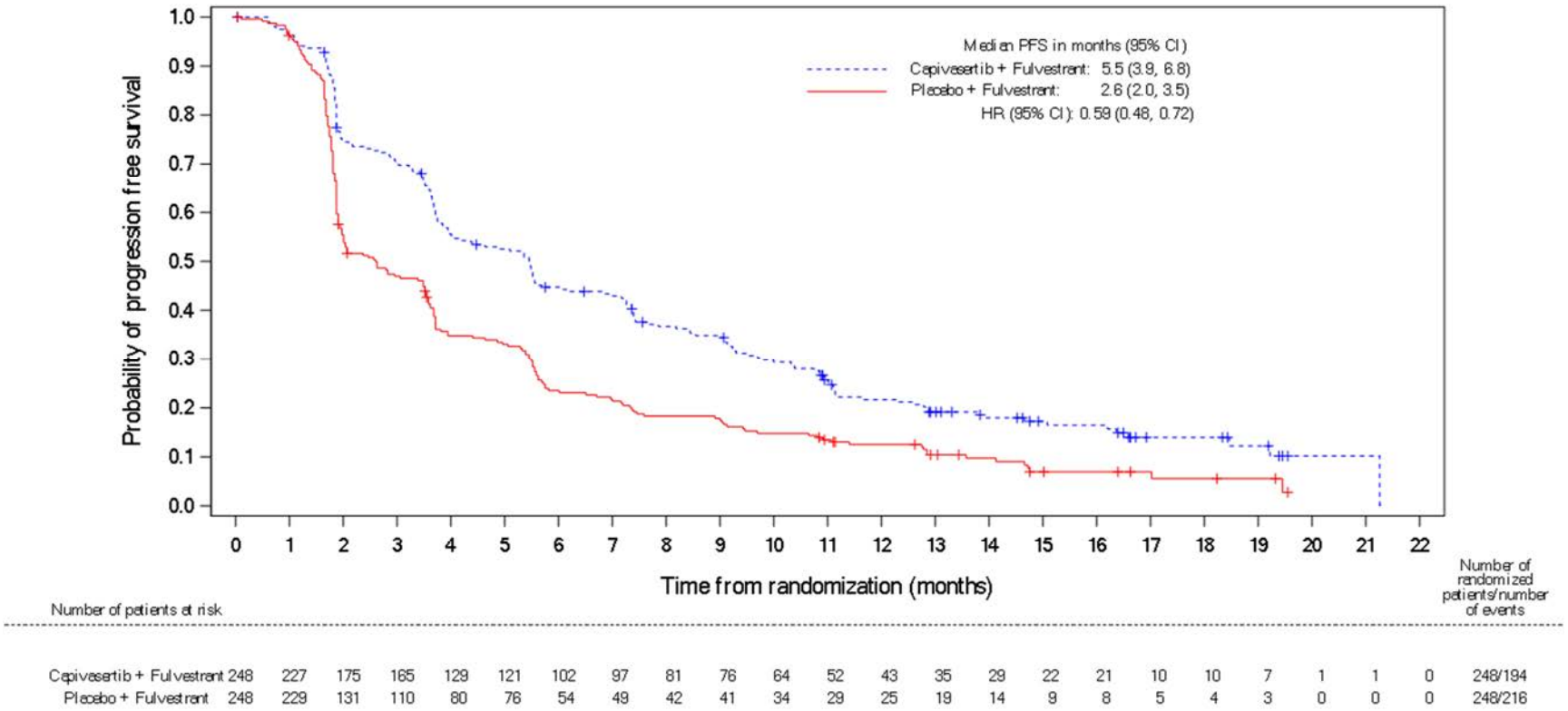
Size of circle is proportional to the number of events. Grey band represents the 95% confidence interval for the overall (all patients) hazard ratio.

Note: 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 present primary analysis results for the Altered Population. Progression includes deaths in the absence of RECIST progression. Does not include RECIST progression events baseline 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. 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 14.2.1.17, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.

図 18　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、CDK4/6 阻害薬による前治療歴あり（CAPItello-291 試験、全体集団、DCO1）



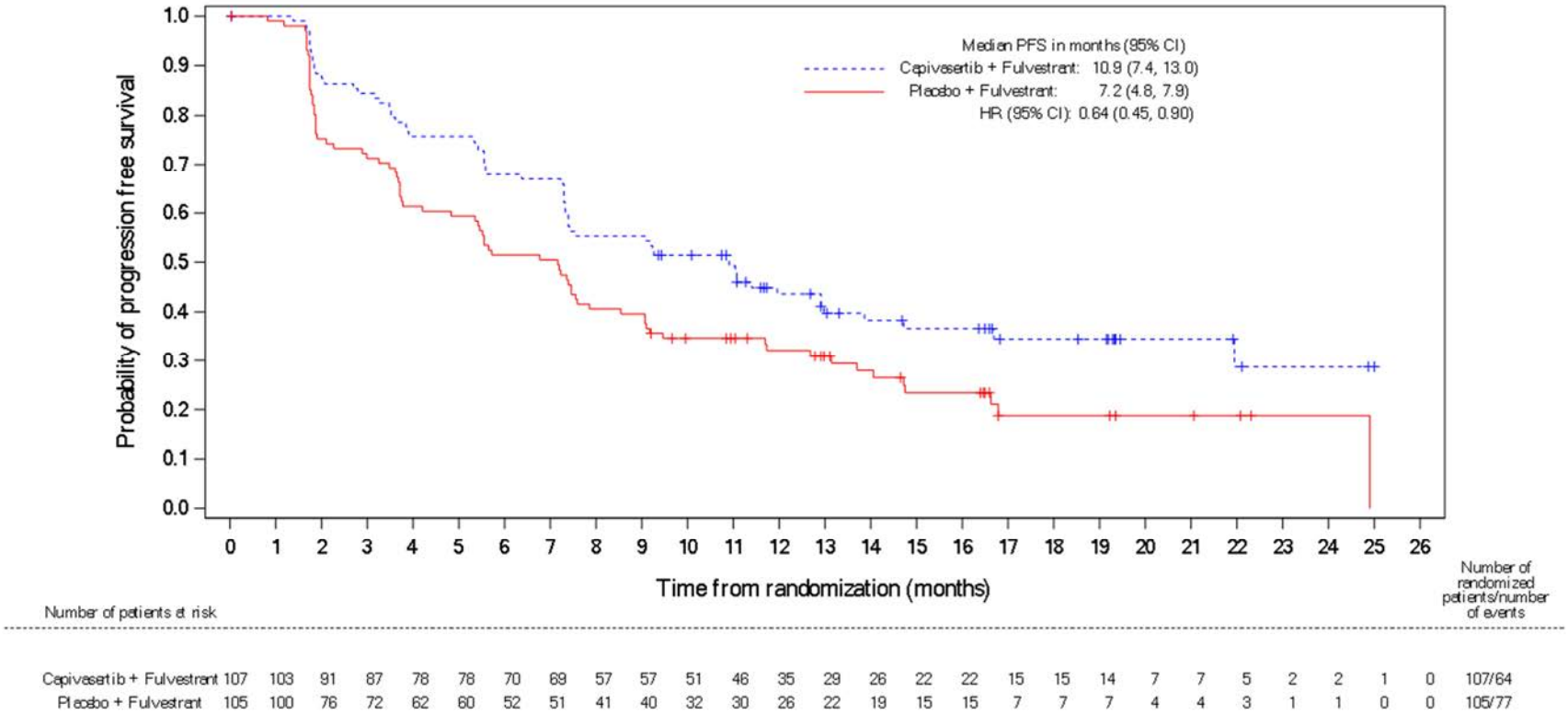
+ indicates a censored observation. Progression determined by RECIST 1.1.

Note: 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. 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 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 < 1 favours capivasertib + fulvestrant.

HR = hazard ratio.

Source: Figure 14.2.1.25, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.

図 19　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、CDK4/6 阻害薬による前治療歴なし（CAPItello-291 試験、全体集団、DCO1）



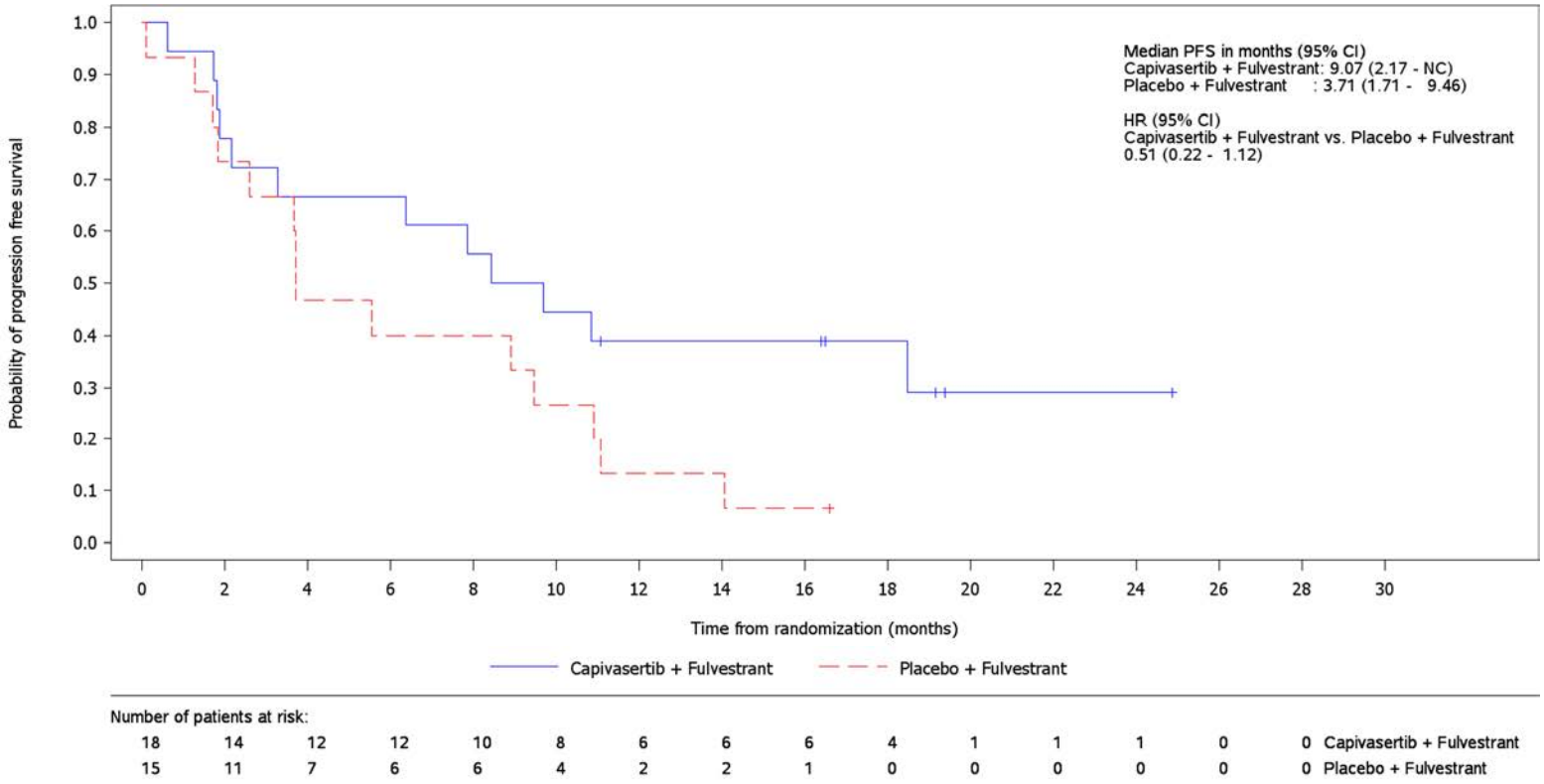
+ indicates a censored observation. Progression determined by RECIST 1.1.

Note: 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. 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 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 < 1 favours capivasertib + fulvestrant.

HR = hazard ratio.

Source: Figure 14.2.1.26, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.

図 20　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、*AKT1* 遺伝子変異のみを有する患者（CAPItello-291 試験、DCO1）



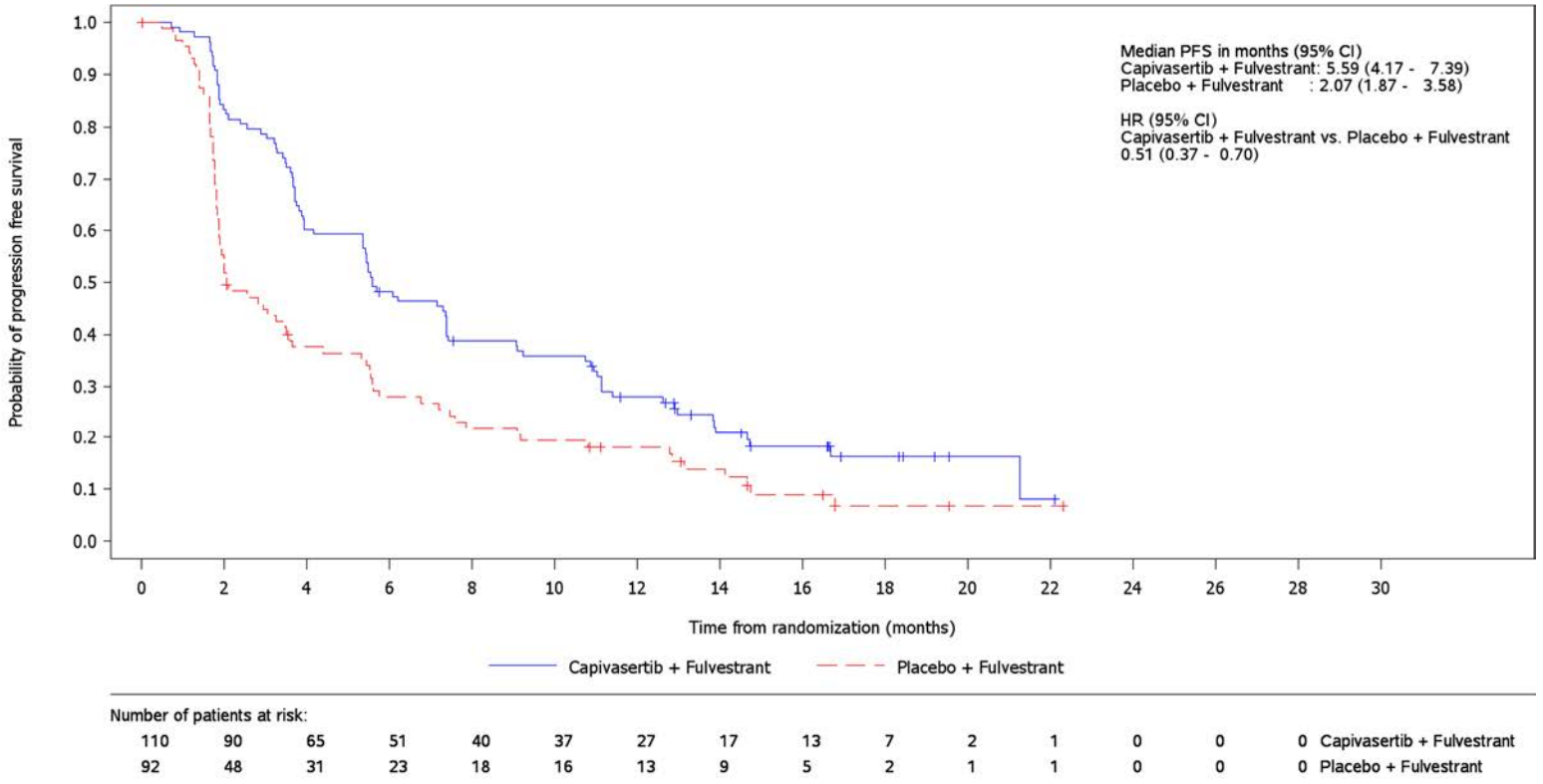
+ indicates a censored observation. Progression determined by RECIST 1.1.

Note: 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. HR calculated using stratified Cox proportional hazards model. A hazard ratio < 1 favours capivasertib + fulvestrant. Cox model unstratified following the pooling strategy.

HR = hazard ratio.

Source: IEMT090 HLR012.1, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3.

図 21　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、*PIK3CA* 遺伝子変異のみを有する患者（CAPItello-291 試験、DCO1）



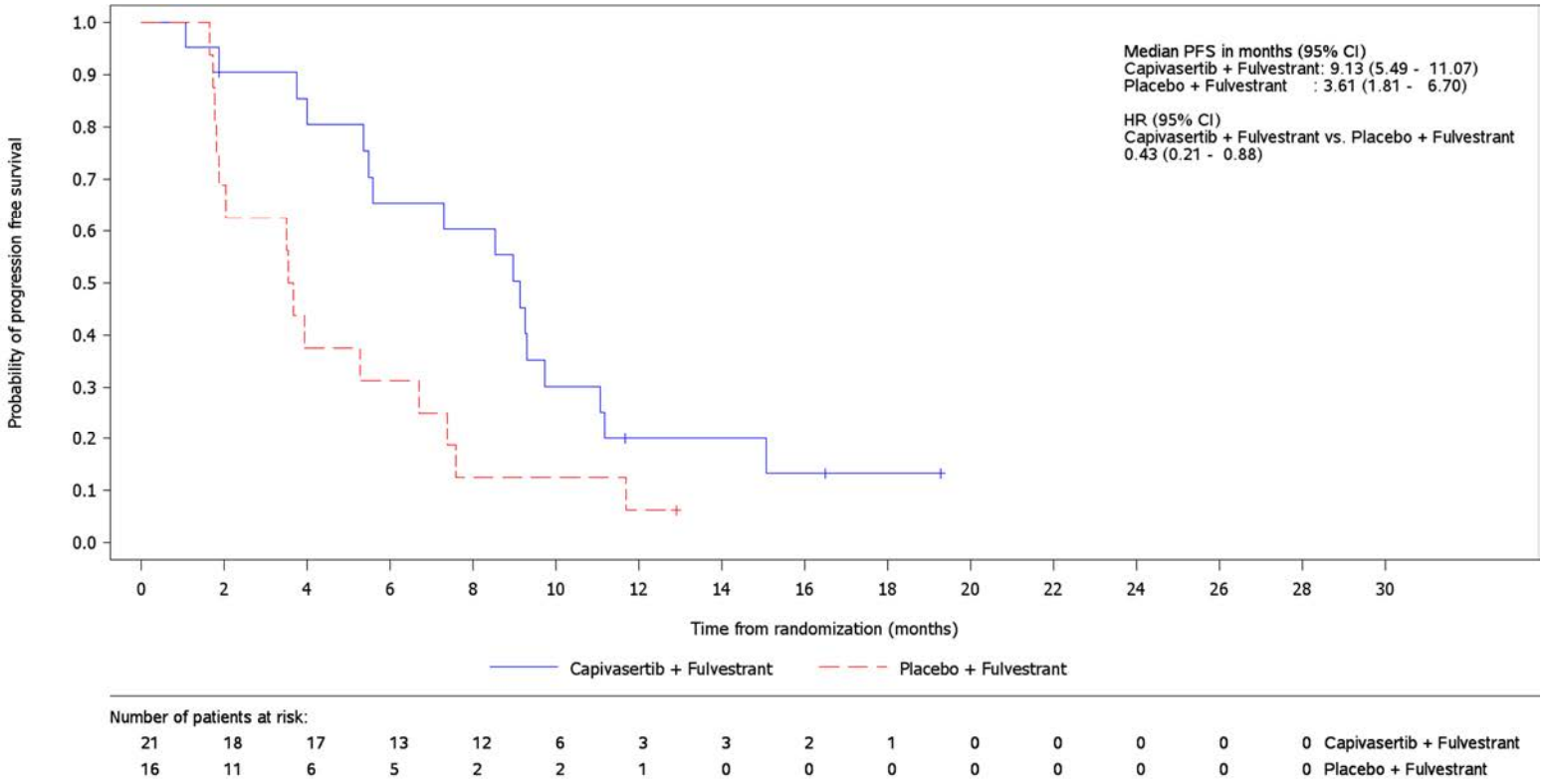
+ indicates a censored observation. Progression determined by RECIST 1.1.

Note: 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. HR calculated using stratified Cox proportional hazards model. Cox model stratified by presence of liver metastases (yes vs no) and prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no). A hazard ratio < 1 favours capivasertib + fulvestrant.

HR = hazard ratio.

Source: IEMT090 HLR012.2, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3.

図 22　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、*PTEN* 遺伝子変異のみを有する患者（CAPItello-291 試験、DCO1）



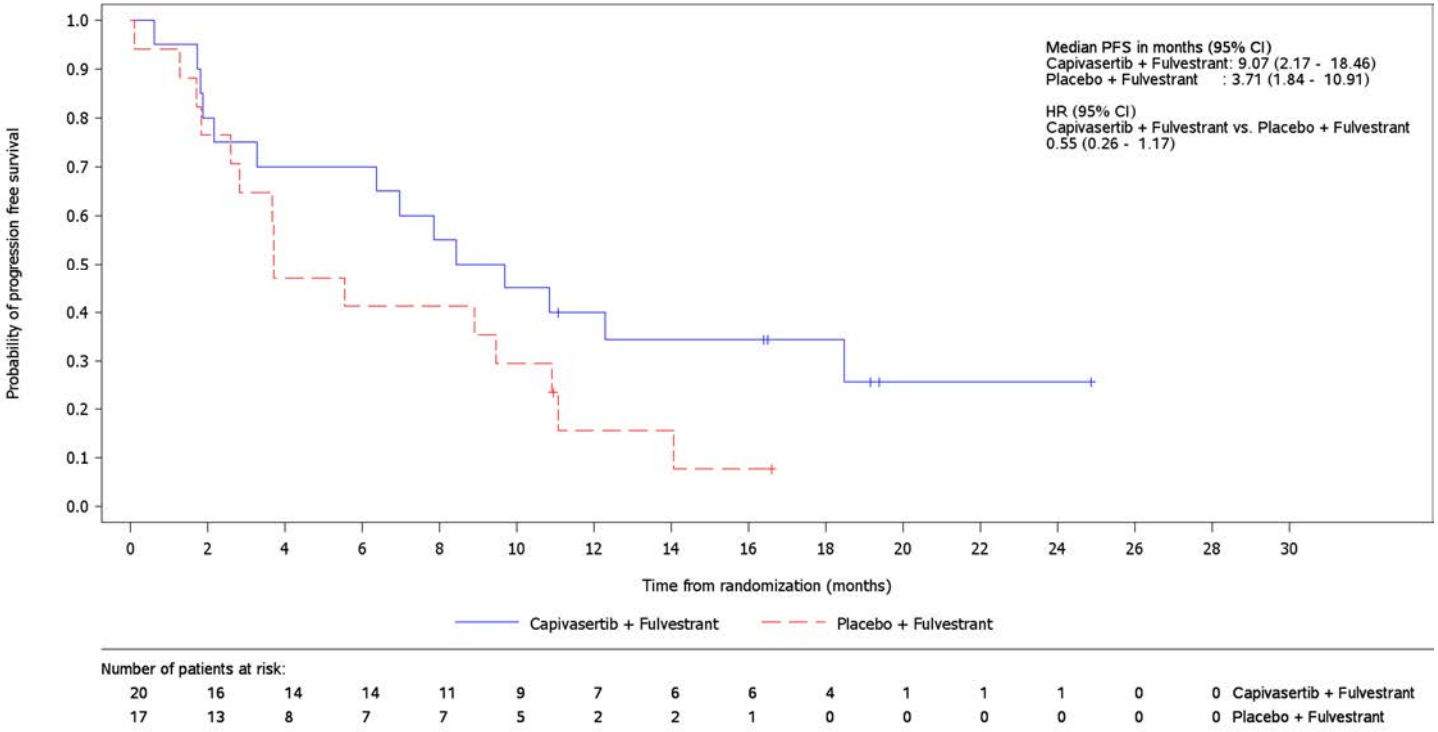
+ indicates a censored observation. Progression determined by RECIST 1.1.

Note: 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. HR calculated using stratified Cox proportional hazards model. A hazard ratio < 1 favours capivasertib + fulvestrant. Cox model unstratified following the pooling strategy.

HR = hazard ratio.

Source: IEMT090 HLR012.3, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3.

図 23　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、*AKT1* 遺伝子変異を有する患者（*PIK3CA*/*PTEN* 遺伝子変異の有無を問わない）（CAPItello-291 試験、DCO1）



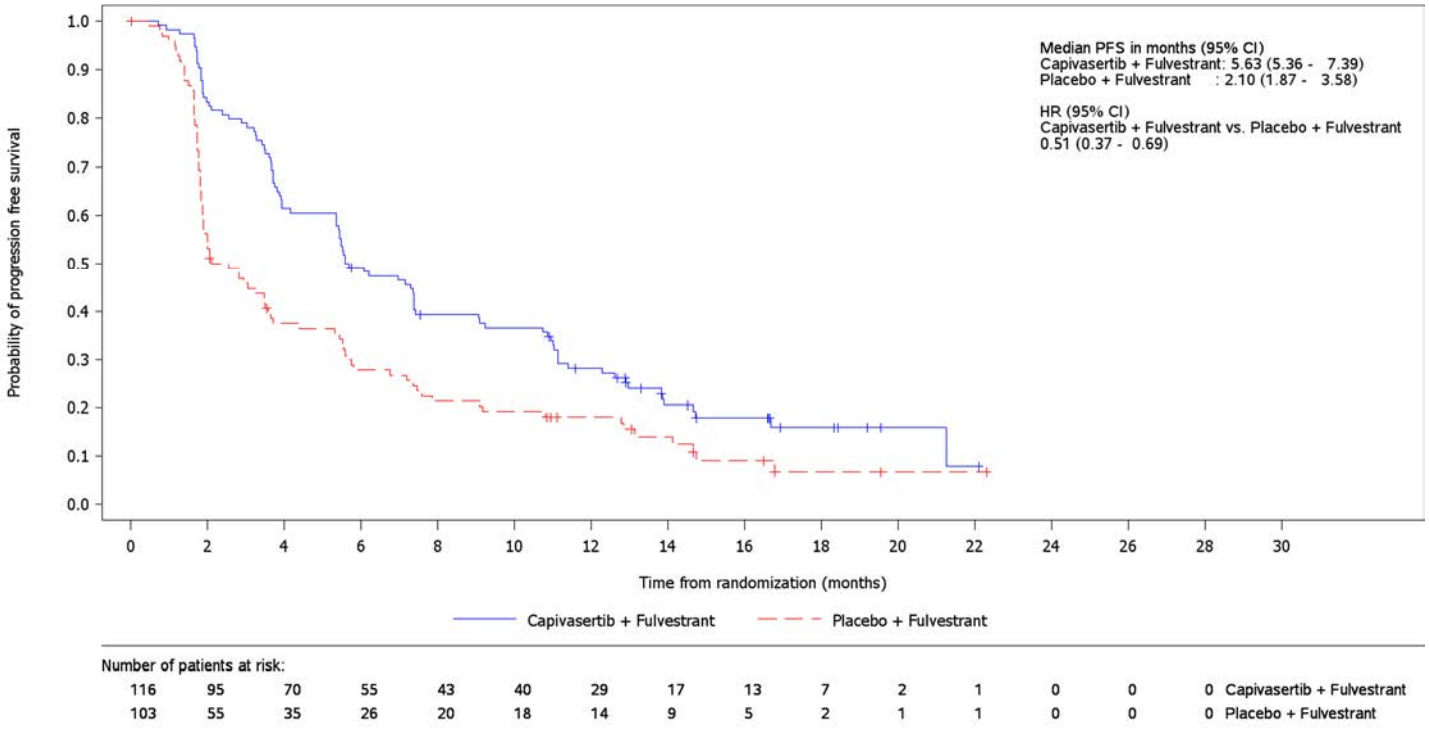
+ indicates a censored observation. Progression determined by RECIST 1.1.

Note: 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. HR calculated using stratified Cox proportional hazards model. A hazard ratio < 1 favours capivasertib + fulvestrant. Cox model unstratified following the pooling strategy.

HR = hazard ratio.

Source: IEMT090 HLR012.4, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3.

図 24　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、*PIK3CA* 遺伝子変異を有する患者（*AKT1*/*PTEN* 遺伝子変異の有無を問わない）（CAPItello-291 試験、DCO1）



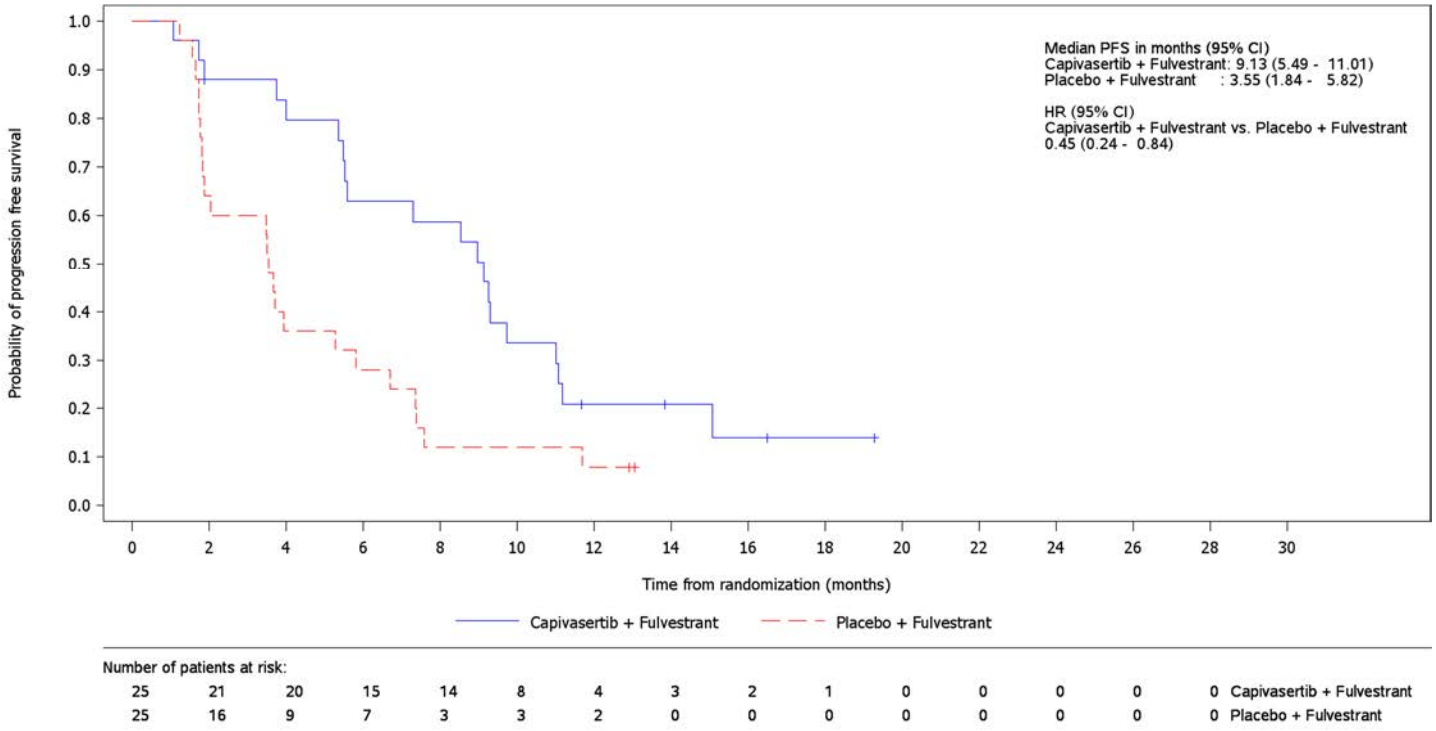
+ indicates a censored observation. Progression determined by RECIST 1.1.

Note: 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. HR calculated using stratified Cox proportional hazards model. Cox model stratified by presence of liver metastases (yes vs no) and prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no). A hazard ratio < 1 favours capivasertib + fulvestrant.

HR = hazard ratio.

Source: IEMT090 HLR012.5, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3.

図 25　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、*PTEN* 遺伝子変異を有する患者（*AKT1*/*PIK3CA* 遺伝子変異の有無を問わない）（CAPItello-291 試験、DCO1）



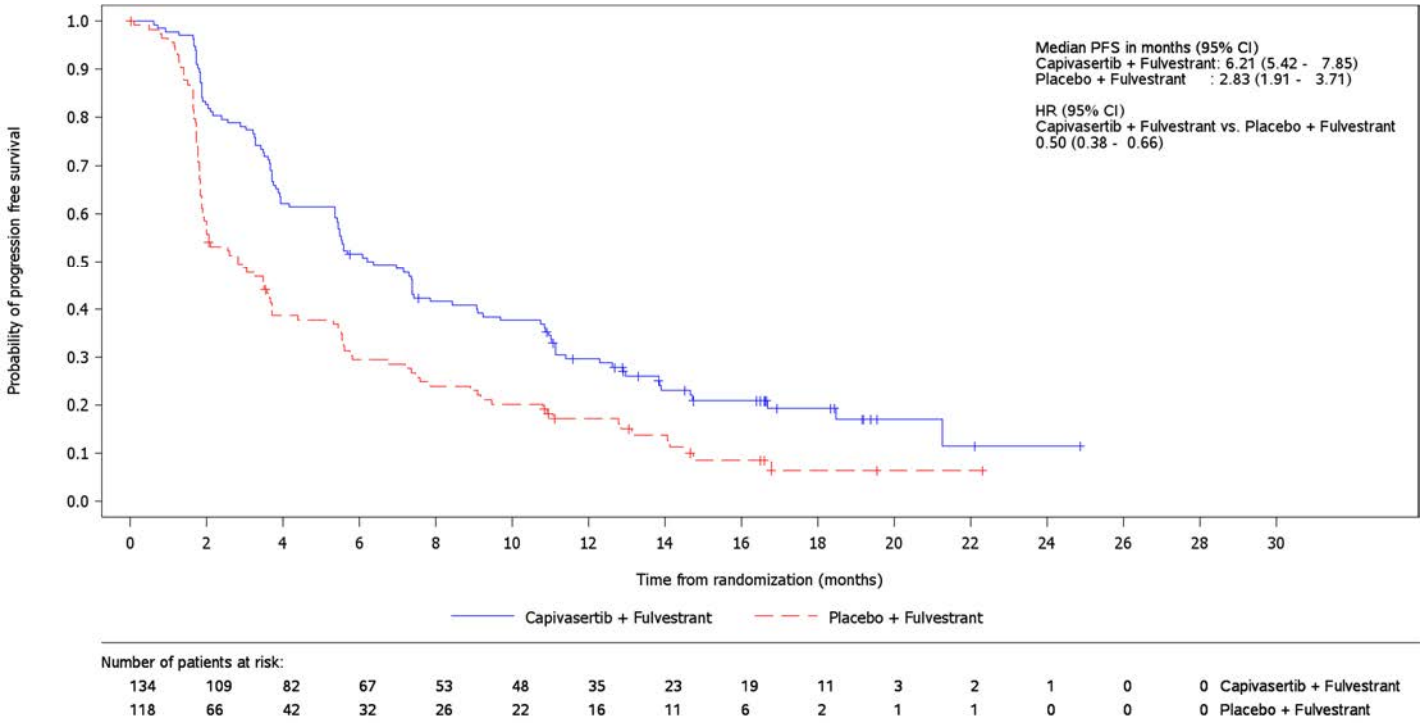
+ indicates a censored observation. Progression determined by RECIST 1.1.

Note: 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. HR calculated using stratified Cox proportional hazards model. Cox model stratified by prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no). A hazard ratio < 1 favours capivasertib + fulvestrant.

HR = hazard ratio.

Source: IEMT090 HLR012.6, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3.

図 26　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、*PIK3CA* 及び／又は *AKT1* 遺伝子変異を有する患者（*PTEN* 遺伝子変異の有無を問わない）（CAPItello-291 試験、DCO1）



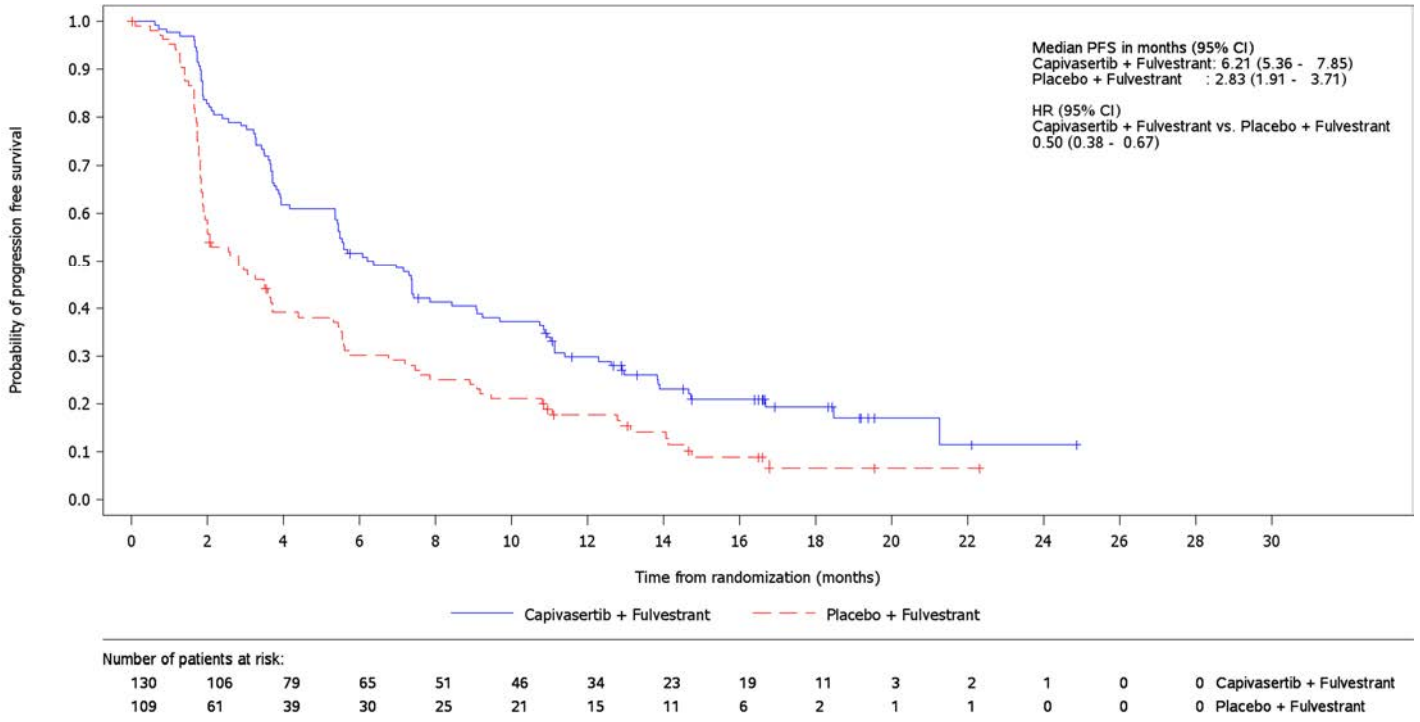
+ indicates a censored observation. Progression determined by RECIST 1.1.

Note: 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. HR calculated using stratified Cox proportional hazards model. Cox model stratified by presence of liver metastases (yes vs no) and prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no). A hazard ratio < 1 favours capivasertib + fulvestrant.

HR = hazard ratio.

Source: IEMT090 HLR012.7, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3.

図 27　　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、*PIK3CA* 及び／又は *AKT1* 遺伝子変異を有する患者（*PTEN* 遺伝子変異なし）（CAPItello-291 試験、DCO1）



+ indicates a censored observation. Progression determined by RECIST 1.1.

Note: 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. HR calculated using stratified Cox proportional hazards model. Cox model stratified by presence of liver metastases (yes vs no) and prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no). A hazard ratio < 1 favours capivasertib + fulvestrant.

HR = hazard ratio.

Source: IEMT090 HLR012.8, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3.

2.7.3.3.4 FAKTION 試験の有効性データ

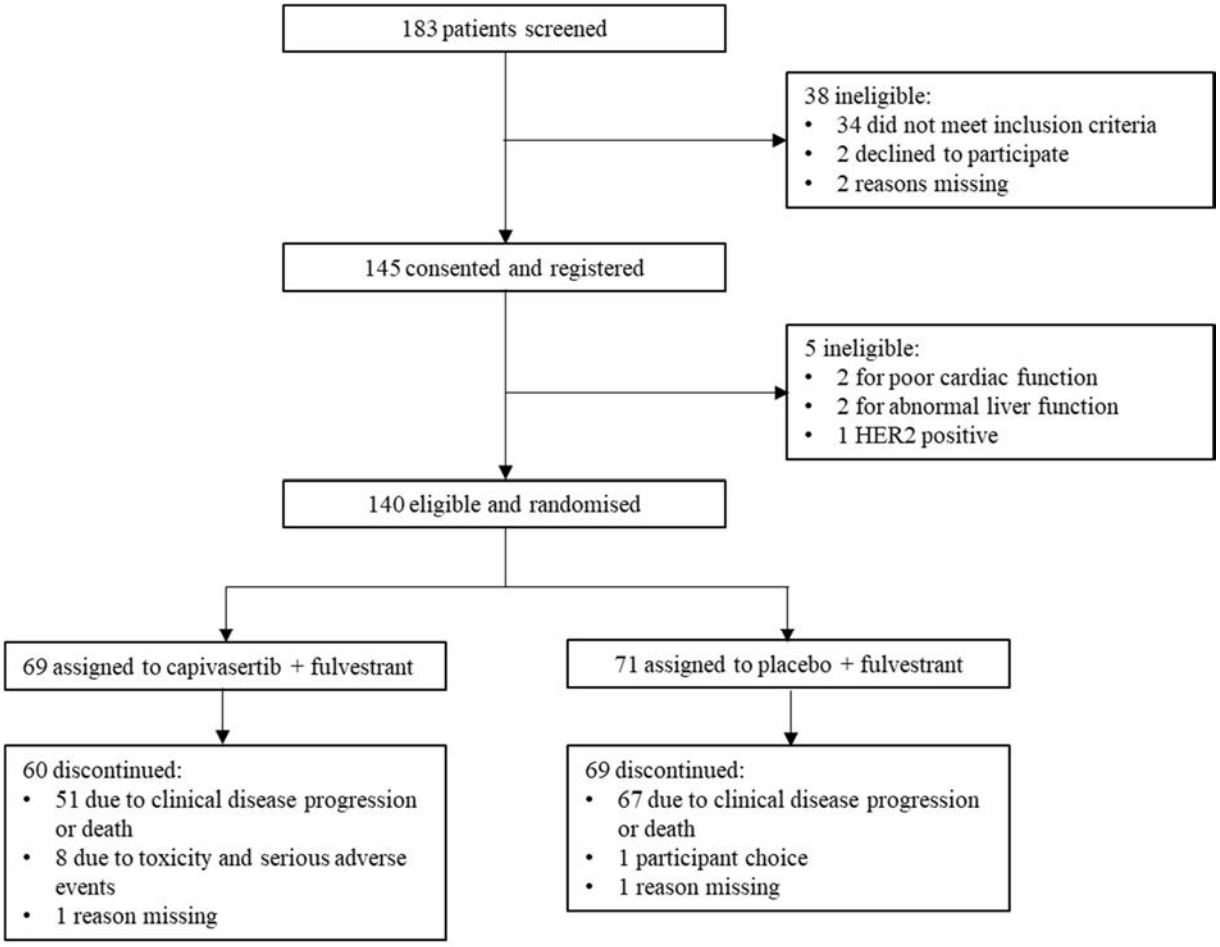
2.7.3.3.4.1 解析対象集団

2.7.3.3.4.1.1 患者の内訳

183 例がスクリーニングされ、適格性基準を満たした 140 例がカピバセルチブ+フルベストラント群（69 例）又はプラセボ+フルベストラント群（71 例）にランダムに割り付けられた。詳細な患者の内訳（Jones et al 2020）については、図 28 に示す。

112 件の PFS イベント（カピバセルチブ+フルベストラント群及びプラセボ+フルベストラント群でそれぞれ 49/69 例［71%］及び 63/71 例［89%］）が認められた（Jones et al 2020）。

図 28　　患者の内訳（FAKTION 試験、全ての患者）



Source: Adapted from Figure 1 Jones et al 2020.

2.7.3.3.4.1.2 解析対象集団

各解析対象集団の例数（Jones et al 2020）を表 13 に要約する。

表 13　　解析対象集団（FAKTION 試験）

Population	Capivasertib + fulvestrant (N)	Placebo + fulvestrant (N)
ITT	69	71
PI3K/PTEN Pathway Altered	31	28
PI3K/PTEN Pathway Non-altered	38	43

2.7.3.3.4.1.3　人口統計学的特性

ITT 集団では、人口統計学的特性に関して投与群間で均衡がとれていた（表 14 を参照）。特に、CDK4/6 阻害薬による前治療は許容されたが、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。

表 14　　人口統計学的特性（FAKTION 試験、ITT 集団）

	Capivasertib + fulvestrant (N = 69)	Placebo + fulvestrant (N = 71)
Median age, years (IQR); range	62 (55, 68); 42, 81	61 (53, 68); 40, 82
ECOG Performance Status, n (%)		
0	42 (61%)	49 (69%)
1	25 (36%)	17 (24%)
2	1 (1%)	2 (3%)
Missing	1 (1%)	3 (4%)
Stage, n (%)		
III inoperable	0 (0%)	1 (1%)
IV	68 (99%)	68 (96%)
Missing	1 (1%)	2 (3%)
Visceral disease, n (%)	49 (71%)	47 (66%)
Liver metastases, n (%)	32 (46%)	29 (41%)
Primary or secondary aromatase inhibitor resistance, n (%)		
Primary	25 (36%)	26 (37%)
Secondary	44 (64%)	45 (63%)
Aromatase inhibitor given as last treatment before registration, n (%)	57 (83%)	52 (73%)
Previous adjuvant endocrine therapy, n (%)	60 (87%)	65 (92%)
Any tamoxifen	41 (68%)	43 (66%)
Any aromatase inhibitor	40 (67%)	36 (55%)
Any gonadotropin-releasing hormone	2 (3%)	1 (2%)
Other	1 (2%)	1 (2%)
Missing	0	1 (2%)
Previous endocrine treatment (metastatic or locally advanced setting), n (%)		
Median lines, (IQR); range	1 (1, 2); 0, 3	1 (1, 2); 0, 3
0 lines	9 (13%)	6 (8%)
1 line	39 (57%)	45 (63%)

表 14　人口統計学的特性（FAKTION 試験、ITT 集団）

	Capivasertib + fulvestrant (N = 69)	Placebo + fulvestrant (N = 71)
≥ 2 lines	20 (29%)	20 (28%)
Missing	1 (1%)	0
Previous adjuvant chemotherapy, n (%)	36 (52%)	42 (59%)
Metastatic chemotherapy for advanced breast cancer, n (%)	17 (25%)	20 (28%)

Source: Adapted from Table 1 Jones et al 2020.

2.7.3.3.4.2　有効性の結果

2.7.3.3.4.2.1　有効性の主要評価項目（治験責任［分担］医師評価に基づく PFS）

FAKTION 試験では、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 PFS の統計学的に有意な延長が認められ、主要目的を達成した。解析時点で、112 件の PFS イベント（カピバセルチブ+フルベストラント群 49/69 例［71%］、プラセボ+フルベストラント群 63/71 例［89%］）が認められた。ITT 集団、並びに PI3K/PTEN 経路変異ありの集団及び PI3K/PTEN 経路変異なしの集団の PFS データを表 15 に示す。

表 15　無増悪生存期間（FAKTION 試験、ITT 集団、PI3K/PTEN 経路変異ありの集団及び PI3K/PTEN 経路変異なしの集団）

	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)
Number of patients with event (%)	49 (71)	63 (89)	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Median PFS (months) (95% CI)	10.3 (5.0, 13.2)	4.8 (3.1, 7.7)	9.5 (6.6, 13.7)	5.2 (3.1, 8.4)	10.3 (3.2, 13.2)	4.8 (3.0, 8.6)
Adjusted hazard ratio (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	

C = capivasertib; F = fulvestrant; P = placebo.
Source: Jones et al 2020.

2.7.3.3.4.2.2　有効性の副次評価項目

OS に対する追跡期間は十分ではなく、その中央値は 12 か月（四分位範囲：6, 17）であった。カピバセルチブ+フルベストラント群では 21/69 例（30%）、プラセボ+フルベストラント群では 31/71 例（44%）が死亡した。ITT 集団、並びに PI3K/PTEN 経路変異ありの集団及び PI3K/PTEN 経路変異なしの集団の OS データを表 16 に示す。

表 16　全生存期間（FAKTION 試験、ITT 集団、PI3K/PTEN 経路変異ありの集団及び PI3K/PTEN 経路変異なしの集団）

	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)
Median OS (months) (95% CI)	26.0 (18.4, 32.3)	20.0 (15.1, 21.2)	30.5 (17.6, NR)	18.7 (14.1, 21.2)	23.7 (16.8, NR)	20.3 (13.3, 23.4)
Adjusted hazard ratio (95% CI)	0.59 (0.34, 1.05)		0.53 (0.21, 1.33)		0.62 (0.30, 1.28)	
2-sided p-value	0.071		0.17		0.20	

C = capivasertib; F = fulvestrant; P = placebo.
Source: Jones et al 2020.

カピバセルチブ+フルベストラント群及びプラセボ+フルベストラント群の測定可能病変を有する患者のそれぞれ 20/49 例（41%）及び 6/50 例（12%）で客観的奏効が達成された。ITT 集団、並びに PI3K/PTEN 経路変異ありの集団及び PI3K/PTEN 経路変異なしの集団の ORR データを表 17 に示す。

表 17　客観的奏効率（FAKTION 試験、ITT 集団、PI3K/PTEN 経路変異ありの集団及び PI3K/PTEN 経路変異なしの集団における転移病変を有する部分患者集団）

	ITT Population		PI3K/PTEN Pathway Altered Subgroup		PI3K/PTEN Pathway Non-altered Subgroup	
	C + F (N = 49)	P + F (N = 50)	C + F (N = 19)	P + F (N = 19)	C + F (N = 30)	P + F (N = 31)
Number (%) of patients with objective response (ORR)	20 (41)	6 (12)	9 (47)	2 (11)	11 (37)	4 (13)
Odds ratio (95% CI)	5.06 (1.81, 14.11)		7.65 (1.37, 42.71)		3.91 (1.08, 14.14)	
2-sided p-value	0.0020		0.020		0.038	

C = capivasertib; F = fulvestrant; P = placebo.
Source: Jones et al 2020.

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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、400 mg BD、4 日間経口投与 3 日間休薬とした。フルベストラントの推奨用法・用量は、標準診療に基づき、Day 1、15 及び 29、並びにそれ以降は月 1 回、500 mg の筋肉内投与とした。このカピバセルチブの推奨用法・用量は、本剤の非臨床及び臨床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。カピバセルチブ+フルベストラント併用投与の用量選択に先立ち、カピバセルチブ単独投与の用量選択が行われた。

全般的に、カピバセルチブ 480 mg 単独投与は 4 日間投与 3 日間休薬スケジュールにおいて良好な忍容性が示され（臨床概要 2.7.2.2.1.2.1 項を参照）、その曝露量及び標的結合は、薬力学的効果がプラトーに達していないながらも、マウス異種移植試験での腫瘍増殖阻害で認められたものと同様であった（臨床概要 2.7.2.3.4.1 項を参照）。

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、FAKTION 試験の第 Ib 相パートで 400 mg BD、4 日間投与 3 日間休薬に決定された（臨床概要 2.7.2.2.1.2.11 項を参照）。フルベストラントを併用したカピバセルチブ 400 mg BD、4 日間投与 3 日間休薬スケジュールによる申請効能・効果に対する臨床的有効性は、第 III 相 CAPItello-291 試験においてプラセボ+フルベストラント併用投与と比較した PFS の延長により示された（2.7.3.3.2.1 項を参照）。CAPItello-291 試験で用いた用法・用量の概要は 2.7.3.1.2.4 項を参照のこと。CAPItello-291 試験データから、カピバセルチブ+フルベストラント併用療法は、管理可能かつ忍容可能な安全性プロファイルを有することが示された（臨床概要 2.7.4 を参照）。

第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験の母集団薬物動態解析では、カピバセルチブの薬物動態に対して、人口統計学的特性又はその他の特性（年齢、人種、性別、体重、肝機能障害又は腎機能障害）による臨床的に重要な影響は示されなかった（臨床概要 2.7.2.3.2 項を参照）。PFS 及び ORR のモデリングからは、CAPItello-291 試験の曝露量と有効性との関連性は示されなかった（臨床概要 2.7.2.3.4.2.1 項を参照）。フルベストラントを併用したカピバセルチブ 400 mg BD、4 日間投与 3 日間休薬スケジュールで、ほとんどの安全性評価項目に意味のある曝露－反応関係は確認されなかった（臨床概要 2.7.2.3.4.2.2 項を参照）。カピバセルチブの事前の用量調整は不要であることが確認された。

全般的に、CAPItello-291 試験における良好なベネフィット-リスクプロファイルから、申請する対象集団に対して、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・用量として 400 mg BD、4 日間投与 3 日間休薬スケジュールによる投与が支持された。カピバセルチブの用法・用量の設定根拠に関する詳細は、臨床概要 2.7.2.4 項を参照のこと。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

CAPItello-291 試験の腫瘍に関する評価項目は、イベント発現までの期間の解析に基づくものであり、効果の持続は評価項目の測定により判断される。患者に許容できない毒性が認められた場合や患者が治験薬の投与中止を希望した場合を除き、病勢進行が認められるまで治験薬投与を継続することとした。

CAPItello-291 試験において、全体集団及び変異ありの集団ともに、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 において、臨床的に意味があり、統計学的に有意な延長が認められた（2.7.3.3.2.1 項を参照）。全体集団及び変異ありの集団における PFS の中央値は、プラセボ+フルベストラント群（それぞれ 3.6 及び 3.1 か月）と比較してカピバセルチブ+フルベストラント群（それぞれ 7.2 及び 7.3 か月）で長かった。全体集団において、ベネフィットの経時的な持続も認められ、6、9 及び 12 か月時点での無増悪生存割合は、カピバセルチブ+フルベストラント群でそれぞれ 51.8%、40.9%及び 28.5%であり、プラセボ+フルベストラント群でそれぞれ 32.0%、24.4%及び 18.4%であった。この臨床的ベネフィットの持続は変異ありの集団でも認められた（2.7.3.3.2.1 項を参照）。PFS 主要解析の詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 11.1.1 項を参照のこと。

副次評価項目全体で一貫して治療効果が認められた。全体集団において、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生存期間に及ぼす有害な影響は

示唆されなかった。また、全体集団及び変異ありの集団ともに、副次評価項目である PFS2、ORR、clinical benefit rate 及び ECOG Performance Status の全てにおいて、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良好な結果が得られ、主要評価項目の結果が裏付けられた。副次評価項目の解析についての詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 11.1.2 項を参照のこと。

CAPItello-291 試験の DCO1 時点で、全体集団におけるカピバセルチブ／プラセボ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（プラセボ 3.58 か月、フルベストラント 3.68 か月）と比較してカピバセルチブ+フルベストラント群（カピバセルチブ 5.42 か月、フルベストラント 5.75 か月）で長く、変異ありの集団でも同様の曝露期間であった（臨床概要 2.7.4.1.2 項を参照）。カピバセルチブ+フルベストラント群で曝露期間が長かったことは、病勢コントロールがより持続したことを示しており、このことは PFS の結果を反映していた。

DCO1 時点で、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、治験薬の投与を継続した患者の割合が高かった（20.0% vs 12.3%）。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（5%以上の患者）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（RECIST 1.1 ガイドラインを用いた治験責任［分担］医師評価に基づく乳癌の病勢進行）（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。有害事象によりカピバセルチブ／プラセボの投与を中止した割合は低かった。カピバセルチブ+フルベストラント併用投与に関連するほとんどの有害事象は、標準的な支持療法、投与休薬及び／又は減量により管理可能であった。治療の忍容性に対する患者の全般的印象の評価によると、両投与群の患者の大半は癌治療の副作用にそれほど悩まされなかった。以上のデータから、カピバセルチブ+フルベストラント併用療法は、大多数の患者において忍容可能であることが示された。

これまで得られたデータから、カピバセルチブ+フルベストラント併用投与により、管理可能かつ忍容可能な安全性プロファイルを有する治療を受けた患者集団において、臨床的に意味がある PFS の延長というベネフィットがもたらされることが示された。

2.7.3.6 付録

第 III 相試験（CAPItello-291 試験）及び第 II 相試験（FAKTION 試験［Jones et al 2020］）の内容を表 18 に示し、これらの試験の重要な有効性の結果を表 19 に示す。

表 18　臨床的有効性及び安全性試験の内容

Study identifier	Number of centres Locations	First patient consent Last patient consent Randomised /Treated	Design	Study and control drugs Dose, route and schedule	Study objective	Patients by treatment Randomised /Ongoing at DCO	Duration of treatment	Gender Male/ Female Median age (range)	Diagnosis Inclusion criteria	Primary endpoint(s)
Pivotal: CAPItello-291 D3615C00001 DCO1 15 August 2022	181 Spain, United States, Germany, Italy, United Kingdom, France, Israel, Belgium, Canada, Australia, Hungary, Russia, Argentina, Poland, Peru China, Japan, Republic of Korea, Taiwan	[redacted] (date patients were randomised into the Global cohort) 708/705	R, DB, MC, PC, PG	Fulvestrant: 500 mg, IM, once every 28 days, plus a loading dose on Cycle 1 Day 15. *Plus either:* Capivasertib PO, 400 mg BD *Or* Placebo PO, BD, on an intermittent dosing schedule ([4 days on, 3 days off] in each week of a 28-day treatment cycle).	Efficacy, Safety, PK, ECOG Performance Status, HRQoL	Capivasertib + fulvestrant: Overall Population: 355/250; Altered Population: 155 [43.7%]/107 Placebo + fulvestrant: Overall Population: 353/216; Altered Population: 134 [38.0%]/78	Until disease progression or unless there is evidence of unacceptable toxicity or if the patient requests to stop the study treatment.	<u>Capivasertib + fulvestrant:</u> Overall Population: 3/352 59.0 (26, 84) Altered Population: 2/153 58.0 (36, 84) <u>Fulvestrant + placebo:</u> Overall Population: 4/349 58.0 (26, 90) Altered Population: 0/134 60.0 (34, 90)	Adults; locally advanced (inoperable) or metastatic HR+/HER2– breast cancer; ECOG Performance Status 0 to 1; recurrence or progression on or after treatment with an aromatase inhibitor.	PFS (investigator assessment) in the Overall Population and in the Altered Population.

表 18　　臨床的有効性及び安全性試験の内容

Study identifier	Number of centres Locations	First patient consent Last patient consent Randomised /Treated	Design	Study and control drugs Dose, route and schedule	Study objective	Patients by treatment Randomised /Ongoing at DCO	Duration of treatment	Gender Male/ Female Median age (range)	Diagnosis Inclusion criteria	Primary endpoint(s)
Supportive: FAKTION (Jones et al 2020)	19 United Kingdom	16 Mar 2015 06 Mar 2018 (dates for eligibility screening) 140/140	R, DB, MC, PC, PG	Fulvestrant: 500 mg, IM, once every 28 days, plus a loading dose on Cycle 1 Day 15. *Plus either:* Capivasertib PO, 400 mg BD *Or* Placebo PO, BD, on an intermittent dosing schedule ([4 days on, 3 days off] in each week of a 28-day treatment cycle), starting on Cycle 1 Day 15.	Efficacy, Safety, PK	Capivasertib + fulvestrant: 69 (PI3K/PTEN Pathway Altered Subgroup: 31 [45%], PI3K/PTEN Pathway Non-altered Subgroup: 38 [55%])/9 Placebo + fulvestrant: 71 (PI3K/PTEN Pathway Altered Subgroup: 28 [39%], PI3K/PTEN Pathway Non-altered Subgroup: 43 [61%])/2	Until disease progression or unless there is evidence of unacceptable toxicity or if the patient requests to stop the study treatment.	Capivasertib + fulvestrant: 0/69 62 (42, 81) Placebo + fulvestrant: 0/71 61 (40, 82)	Post-menopausal women ≥ 18 years; ECOG Performance Status 0 to 2; ER+/HER2- metastatic or locally advanced inoperable breast cancer; relapsed or progressed on aromatase inhibitor.	PFS (investigator assessment).

DB = double-blind; IM = intramuscular; MC = multicentre; PC = placebo-controlled; PG = parallel-group; PK = pharmacokinetics; PO = orally; R = randomised.

表 19 有効性試験の結果の概要

Study	Randomised / Treated / Ongoing	Prematurely discontinued study drug	Efficacy endpoints	
			Primary endpoint Sensitivity analysis	Secondary endpoints
Pivotal: CAPItello-291 D3615C00001 DCO1 15 August 2022	Capivasertib + fulvestrant: Overall Population: 355/355/250 Altered Population: 155/155/107 Placebo + fulvestrant: Overall Population: 353/350/216 Altered Population: 134/133/78	Capivasertib + fulvestrant: Overall Population: 292 (capivasertib); 287 (fulvestrant) Altered Population: 128 (capivasertib and fulvestrant) Placebo + fulvestrant: Overall Population: 307 (placebo); 308 (fulvestrant) Altered Population: 120 (placebo); 121 (fulvestrant)	**PFS by investigator assessment (Overall Population):** Capivasertib + fulvestrant: 7.2 months Placebo + fulvestrant: 3.6 months HR: 0.60 (95% CI: 0.51, 0.71); p-value < 0.001 **PFS by investigator assessment (Altered Population):** Capivasertib + fulvestrant: 7.3 months Placebo + fulvestrant: 3.1 months HR: 0.50 (95% CI: 0.38, 0.65); p-value < 0.001 **Sensitivity analysis: PFS by BICR (Overall Population):** Capivasertib + fulvestrant: 7.3 months Placebo + fulvestrant: 3.7 months HR: 0.61 (95% CI: 0.50, 0.73); p-value < 0.001 **Sensitivity analysis: PFS by BICR (Altered Population):** Capivasertib + fulvestrant: 7.3 months Placebo + fulvestrant: 3.3 months HR: 0.51 (95% CI: 0.38, 0.68); p-value < 0.001	**PFS by investigator assessment (Non-altered Population):** Capivasertib + fulvestrant: 7.2 months Placebo + fulvestrant: 3.7 months HR: 0.70 (95% CI: 0.56, 0.88) **OS Rate at 18 Months (Overall Population):** Capivasertib + fulvestrant: 73.9% Placebo + fulvestrant: 65.0% HR: 0.74 (95% CI: 0.56, 0.98) **OS Rate at 18 Months (Altered Population):** Capivasertib + fulvestrant: 73.2% Placebo + fulvestrant: 62.9% HR: 0.69 (95% CI: 0.45, 1.05) **PFS2 (Overall Population):** Capivasertib + fulvestrant: 14.7 months Placebo + fulvestrant: 12.5 months HR: 0.70 (95% CI: 0.57, 0.86); p-value < 0.001 **PFS2 (Altered Population):** Capivasertib + fulvestrant: 15.5 months Placebo + fulvestrant: 10.8 months HR: 0.52 (95% CI: 0.38, 0.71); p-value < 0.001 **ORR (Patients with measurable disease, Overall Population):** Capivasertib + fulvestrant: 22.9% (adjusted response rate: 24.2%) Placebo + fulvestrant: 12.2% (adjusted response rate: 12.7%) OR: 2.19 (95% CI: 1.42, 3.36) **ORR (Patients with measurable disease, Altered Population):** Capivasertib + fulvestrant: 28.8% (adjusted response rate: 32.1%) Placebo + fulvestrant: 9.7% (adjusted response rate: 10.7%) OR: 3.93 (95% CI: 1.93, 8.04)
Supportive: FAKTION (Jones et al 2020)	Capivasertib + fulvestrant: 69/69/9 Placebo + fulvestrant: 71/71/2	Capivasertib + fulvestrant: 60 (87%) Placebo + fulvestrant: 69 (97%)	**PFS by investigator assessment (ITT Population):** Capivasertib + fulvestrant: 10.3 months (95% CI: 5.0, 13.2). Placebo + fulvestrant: 4.8 months (95% CI: 3.1, 7.7). Unadjusted HR: 0.58 (95% CI: 0.39, 0.84);	**PFS (PI3K/PTEN Pathway Altered Subgroup):** Capivasertib + fulvestrant: 9.5 months (95% CI: 6.6, 13.7). Placebo + fulvestrant: 5.2 months (95% CI: 3.1, 8.4). HR: 0.59 (95% CI: 0.34, 1.03); 2-sided p = 0.064 **PFS (PI3K/PTEN Pathway Non-altered Subgroup):** Capivasertib + fulvestrant: 10.3 months (95% CI: 3.2, 13.2).

表 19　　有効性試験の結果の概要

Study	Randomised / Treated / Ongoing	Prematurely discontinued study drug	Efficacy endpoints	
			Primary endpoint Sensitivity analysis	Secondary endpoints
			2-sided p = 0.0044, 1-sided log-rank test p = 0.0018. Adjusted HR: 0.58 (95% CI: 0.39, 0.85); 2-sided p = 0.0049.	Placebo + fulvestrant: 4.8 months (95% CI: 3.0, 8.6). Adjusted HR: 0.56 (95% CI: 0.33, 0.96); 2-sided p = 0.035 **OS (ITT Population)** Capivasertib + fulvestrant: 26.0 months (95% CI: 18.4, 32.3). Placebo + fulvestrant: 20.0 months (95% CI: 15.1, 21.2). HR: 0.59 (95% CI: 0.34, 1.05); 2-sided p = 0.071 **OS (PI3K/PTEN Pathway Altered Subgroup)** Capivasertib + fulvestrant: 30.5 months (95% CI: 17.6, NR). Placebo + fulvestrant: 18.7 months (95% CI: 14.1, 21.2). HR: 0.53 (95% CI: 0.21, 1.33); 2-sided p = 0.17 **OS (PI3K/PTEN Pathway Non-altered Subgroup)** Capivasertib + fulvestrant: 23.7 months (95% CI: 16.8, NR). Placebo + fulvestrant: 20.3 months (95% CI: 13.3, 23.4). HR: 0.62 (95% CI: 0.30, 1.28); 2-sided p = 0.20 **ORR (ITT Population; patients with measurable disease):** Capivasertib + fulvestrant: 41%. Placebo + fulvestrant: 12%. OR: 5.06 (95% CI: 1.81, 14.11); 2-sided p = 0.0020. **ORR (PI3K/PTEN Pathway Altered Subgroup; patients with measurable disease):** Capivasertib + fulvestrant: 47%. Placebo + fulvestrant: 11%. OR: 7.65 (95% CI: 1.37, 42.71); 2-sided p = 0.020. **ORR (PI3K/PTEN Pathway Non-altered Subgroup; patients with measurable disease):** Capivasertib + fulvestrant: 37%. Placebo + fulvestrant: 13%. OR: 3.91 (95% CI: 1.08, 14.14); 2-sided p = 0.038.

HR = hazard ratio, OR = odds ratio.

第 2 部　CTD の概要

一般名：カピバセルチブ

版番号：[redacted]

2.7.4　臨床的安全性
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 7
本概要に記載した臨床試験 9
2.7.4.1 医薬品への曝露 10
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 10
2.7.4.1.1.1 安全性データに用いた試験の概要 10
2.7.4.1.1.2 安全性データの併合及び評価方法 18
2.7.4.1.1.3 安全性評価項目及び評価方法 19
2.7.4.1.1.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性の収集 19
2.7.4.1.1.3.2 有害事象データの収集及び記録 19
2.7.4.1.1.3.3 その他の安全性評価データの収集及び記録 21
2.7.4.1.1.3.4 データの取扱い方法及び統計解析 21
2.7.4.1.1.3.5 データモニタリング委員会及び安全性レビュー 24
2.7.4.1.1.4 安全性データを用いた個々の試験の記述 24
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 25
2.7.4.1.2.1 全般的な曝露状況：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 25
2.7.4.1.2.2 全般的な曝露状況：カピバセルチブ単剤投与併合集団 26
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 27
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性：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 27
2.7.4.1.3.2 人口統計学的特性：カピバセルチブ単剤投与併合集団 30
2.7.4.2 有害事象 30
2.7.4.2.1 有害事象の解析 30
2.7.4.2.1.1 よく見られる有害事象 32
2.7.4.2.1.1.1 よく見られる有害事象：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 32
2.7.4.2.1.1.2 よく見られる有害事象：カピバセルチブ単剤投与併合集団 35
2.7.4.2.1.1.3 重症度別の有害事象：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 37
2.7.4.2.1.2 死亡：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 38
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 40
2.7.4.2.1.3.1 その他の重篤な有害事象： CAPItello-291 試験、D3610C00001 試験併合集団、カピバセルチブ+フルベストラント投与併合集団 40
2.7.4.2.1.3.2 その他の重篤な有害事象：カピバセルチブ単剤投与併合集団 41
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象：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 43
2.7.4.2.1.4.1 カピバセルチブの投与中止に至った有害事象 43
2.7.4.2.1.4.2 カピバセルチブの用量変更に至った有害事象 44

2.7.4.2.1.4.3 その他の重要な有害事象 49
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 49
2.7.4.2.1.5.1 高血糖 49
2.7.4.2.1.5.2 非感染性下痢 52
2.7.4.2.1.5.3 発疹 54
2.7.4.2.1.5.4 QT 延長 58
2.7.4.2.1.5.5 感染性肺炎 61
2.7.4.2.1.5.6 口内炎 62
2.7.4.2.1.5.7 尿路感染 64
2.7.4.2.1.6 その他の有害事象 66
2.7.4.2.1.6.1 腎機能に関連する有害事象 66
2.7.4.2.1.6.2 その他の皮膚に関連する有害事象 66
2.7.4.2.1.6.3 CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用 67
2.7.4.2.1.6.4 高血糖に関連する有害事象 69
2.7.4.2.1.6.5 リンパ球減少症 69
2.7.4.2.1.6.6 好酸球増加症 70
2.7.4.2.1.6.7 貧血 70
2.7.4.2.1.6.8 低カリウム血症 70
2.7.4.2.1.7 副作用 70
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 73
2.7.4.3 臨床検査値の評価 74
2.7.4.3.1 血液学検査：CAPItello-291 試験、D3610C00001 試験併合集団、カピバセルチブ+フルベストラント投与併合集団 74
2.7.4.3.2 血液生化学検査値: CAPItello-291 試験、D3610C00001 試験併合集団、カピバセルチブ+フルベストラント投与併合集団 74
2.7.4.3.2.1 一般的な血液生化学検査値 74
2.7.4.3.2.2 腎機能に関する血液生化学検査 75
2.7.4.3.2.3 肝機能に関する血液生化学検査 76
2.7.4.3.2.3.1 TBL 増加を伴う ALT 又は AST 増加 76
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 77
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び身体的所見 77
2.7.4.4.1.1 バイタルサイン及び身体的所見：CAPItello-291 試験 77
2.7.4.4.1.2 バイタルサイン及び身体的所見：D3610C00001 試験パート E 及び F 77
2.7.4.4.2 心電図 77
2.7.4.5 FAKTION 試験（ESR）のデータ 77
2.7.4.6 特別な患者集団及び状況下における安全性 78
2.7.4.6.1 内因性要因 78
2.7.4.6.1.1 性別の影響 78
2.7.4.6.1.2 年齢の影響 78
2.7.4.6.1.3 人種の影響 79
2.7.4.6.1.4 体重の影響 79
2.7.4.6.1.5 *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の影響 80
2.7.4.6.1.6 WHO/ECOG PS の影響 80
2.7.4.6.1.7 ベースライン時の HbA1c の影響 80

2.7.4.6.1.8 糖尿病の既往歴の影響 81
2.7.4.6.1.9 閉経状態の影響 81
2.7.4.6.2 外因性要因：CDK4/6 阻害薬による前治療歴の影響 82
2.7.4.6.3 薬物相互作用 82
2.7.4.6.3.1 薬物／食物との相互作用 82
2.7.4.6.3.2 薬物／エタノール相互作用 82
2.7.4.6.3.3 薬物相互作用 82
2.7.4.6.4 妊娠及び授乳時の使用 83
2.7.4.6.5 過量投与 83
2.7.4.6.6 薬物乱用 86
2.7.4.6.7 離脱症状及び反跳現象 86
2.7.4.6.8 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 86
2.7.4.7 市販後データ 86

表目次

表 1 試験番号、頭字語及び CSR の第 5 部の添付先 9
表 2 本申請で安全性及び忍容性のデータに用いた試験の概要 13
表 3 本概要に示す安全性解析対象集団別の安全性評価項目 19
表 4 有害事象の評価基準 20
表 5 個々の試験の記述の添付場所 25
表 6 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） 26
表 7 人口統計学的特性：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） 28
表 8 カテゴリー別の有害事象：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） 31
表 9 カテゴリー別の有害事象：カピバセルチブ単剤投与併合集団（安全性解析対象集団） 32
表 10 最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群又は併合集団で発現割合 5%超）：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） 33
表 11 最もよく見られた有害事象（発現割合 5%超）：カピバセルチブ単剤投与併合集団（安全性解析対象集団） 35
表 12 CTCAE Grade 3 以上の有害事象（いずれかの投与群又は併合集団で発現割合 2%超）：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） 37

表 13 死亡の発現状況：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） 38

表 14 器官別大分類及び基本語別の死亡に至った有害事象：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） 39

表 15 基本語別の重篤な有害事象：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（CAPItello-291 試験のカピバセルチブ投与患者 2 例以上に発現）（安全性解析対象集団） 41

表 16 基本語別の重篤な有害事象：カピバセルチブ単剤投与併合集団（2 例以上に発現）（安全性解析対象集団） 41

表 17 基本語別のカピバセルチブ／プラセボの投与中止に至った有害事象（CAPItello-291 試験のカピバセルチブ投与患者 2 例以上に発現）：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） 43

表 18 基本語別のカピバセルチブ／プラセボの休薬に至った有害事象（CAPItello-291 試験のカピバセルチブ投与患者 2 例以上に発現）：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） 45

表 19 基本語別のカピバセルチブ／プラセボの減量に至った有害事象（CAPItello-291 試験のカピバセルチブ投与患者 2 例以上に発現）：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） 47

表 20 高血糖の事象の特性：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） 50

表 21 下痢の事象の特性：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） 53

表 22 発疹の事象の特性：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） 55

表 23 QT 延長の事象の特性：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） 59

表 24 感染性肺炎の事象の特性：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） 61

表 25 口内炎の事象の特性：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 26 尿路感染の事象の特性：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） 64

表 27 腎機能に関連する有害事象：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団） 66

表 28 その他の皮膚に関連する有害事象：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団） 67

表 29 CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用の特性：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団） 68
表 30 高血糖に関連するその他の有害事象：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団） 69
表 31 副作用：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団） 71
表 32 試験別の個々の患者の安全性の説明のカテゴリー及び添付先 73
表 33 年齢の部分集団別の主な安全性評価項目：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団） 79
表 34 カピバセルチブ又はプラセボの規定外投与：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団） 83
表 35 カピバセルチブの規定外投与が認められた時期：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団） 84
表 36 総過量投与量が 800 mg 超と報告された患者 85

図目次

図 1 カピバセルチブ／プラセボの初回の減量に至った有害事象の累積発現割合：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団） 48
図 2 カピバセルチブの経時的な用量変更プロファイルの積み上げ縦棒プロット：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団） 48
図 3 注目すべき有害事象の高血糖のグループ化事象の有病率：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団） 52
図 4 注目すべき有害事象の発疹のグループ化事象の有病率：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団） 57

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
ADR	adverse drug reaction：副作用
AE	adverse event：有害事象
AESI	adverse events of special interest：注目すべき有害事象
AI	aromatase inhibitor：アロマターゼ阻害薬
AKI	acute kidney injury：急性腎障害
AKT *AKT*	serine/threonine specific protein kinase (protein) serine/threonine specific protein kinase (gene)
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BD	twice daily：1 日 2 回
CDK	cyclin-dependent kinase：サイクリン依存性キナーゼ
CI	confidence interval：信頼区間
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
ECG	electrocardiogram：心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸癌臨床試験グループ
eCRF	electronic case report form：電子症例報告書
ER	estrogen receptor：エストロゲン受容体
ESR	Externally sponsored research, ie, research that is initiated and 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
FTIH	first time in human：ヒトへの最初の（投与、試験）
HbA1c	glycated hemoglobin A1c：ヘモグロビン A1c
HER2	human epidermal growth factor receptor 2：ヒト上皮細胞成長因子受容体 2
HR	hormone receptor：ホルモン受容体
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
IQR	interquartile range：四分位範囲
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
MedDRA	the Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医薬用語集

略語及び専門用語	用語の説明
Min	minimum：最小
mTOR	mammalian target of rapamycin：哺乳類ラパマイシン標的タンパク質
N/A	not applicable：該当なし
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
NR	not reported：報告なし
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase (protein)
PIK3CA	phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, α polypeptide (gene)
PK	pharmacokinetic：薬物動態
PPI	proton pump inhibitor：プロトンポンプ阻害剤（薬）
PS	performance status
PT	preferred term：基本語
PTEN	phosphatase and tensin homolog (gene)
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's formula：Fridericia 式により心拍数で補正した QT 間隔
ROCK1	rho associated coiled-coil containing protein kinase 1
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SD	standard deviation：標準偏差
SMQ	standardized MedDRA query：MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class：器官別大分類
SRC	Safety Review Committee：安全性審査委員会
TBL	total bilirubin：総ビリルビン
ULN	upper limit of normal：基準値上限
UTI	Urinary tract infection：尿路感染
WHO	World Health Organization：世界保健機関

本概要に記載した臨床試験

表 1　　試験番号、頭字語及び CSR の第 5 部の添付先

Study	Publication Reference	Study Status (DCO)	Location in Module 5
Pivotal Study			
CAPItello 291 (D3615C00001)	N/A	Ongoing (15Aug2022)	5.3.5.1.1
Supportive Studies			
FTIH study (D3610C00001)	N/A	Completed (Parts A to D, 22Aug2017; Parts E and F, 26Apr2019)	5.3.3.2.1
Japanese safety/PK study (D3610C00004)	N/A	Completed ([redacted]Jul2014)	5.3.3.2.3
Formulation/food study (D3610C00007)	N/A	Completed ([redacted]Jul2015)	5.3.1.2.1
FAKTION (ESR)	Jones et al 2020	Ongoing (primary analysis, 30Jan2019)	5.4

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

海外ではカピバセルチブ錠の以下の効能・効果を裏付けるための申請書を提出する。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。

申請効能・効果：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–（免疫組織化学 0 又は 1+、若しくは免疫組織化学 2+ / *in situ* ハイブリダイゼーションで陰性と定義）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

申請用法・用量：カピバセルチブの推奨用量は 400 mg（200 mg 錠を 2 錠）を食事の有無を問わず、1 日 2 回、4 日間経口投与し 3 日間休薬する。病勢進行又は許容できない毒性の発現までカピバセルチブの投与を継続する。

現在、複数の AKT 阻害薬が開発中であり（He et al 2021）、AKT 阻害薬の安全性プロファイルが明らかになってきている。公表済みの臨床試験成績で最もよく見られた AKT 阻害薬に関連すると判断された有害事象は、皮膚障害（発疹）、胃腸症状（下痢、悪心）、高血糖及び疲労等であった（Brown and Banerji 2017）。

カピバセルチブは、3 種類の AKT アイソフォーム（AKT1/2/3）全てを強力かつ選択的に阻害し、細胞株においてより高濃度で 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）。

非臨床モデルでは、カピバセルチブは 50%阻害濃度 73.0 µmol/L でヒト ether-a-go-go 関連遺伝子チャネルを阻害し、また、ウサギ摘出心臓モデルで得られたデータから、カピバセルチブがトルサード・ド・ポアントの QT 関連の不整脈を誘発するリスクは低いことが示唆されている。一部の非臨床モデルで心収縮力の増強が認められている。イヌ、ラット及びモルモットでの血圧低下も認められており、これは、ラット大動脈を用いた試験でのカピバセルチブの血管弛緩作用、並びにラット及びウサギ摘出心臓を用いた試験での冠血流量増加と一貫している。カピバセルチブの血管に対する作用は、血管緊張の調節に重要な役割を果たすことが知られている ROCK1 の阻害を介している可能性がある（Altomare and Testa 2005）。カピバセルチブの臨床試験では、治験実施計画書で QT 間隔延長が確認されている薬剤の使用を避けることを推奨した。注目すべき有害事象の QT 延長の要約は 2.7.4.2.1.5.4 項に示す。

マウス、ラット及びイヌでの主な臨床病理学的所見は、血糖及びインスリンの増加であった。関連所見として、HbA1c、肝臓へのグルコーゲン蓄積及び糖尿が認められた。AKT はインスリンの細胞内シグナル伝達カスケードで役割を担うことから（Alves et al 2021、Bertucci et al 2019、Bosch et al 2015、Chang et al 2004）、これらの所見はカピバセルチブの薬理作用と関連があると考えられた。注目すべき有害事象の高血糖の要約は 2.7.4.2.1.5.1 項に示す。

非臨床試験の結果の詳細は、非臨床概括評価 2.4 項を参照のこと。

2.7.4.1.1.1 安全性データに用いた試験の概要

本概要で安全性データに用いたカピバセルチブの全ての試験の概要を表 2 に示す。

本概要では、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−乳癌の成人患者の治療として、カピバセルチブ+フルベス

トラント併用投与をプラセボ+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 相試験の CAPItello-291 試験について、DCO1（無増悪生存期間の主要解析：2022 年 8 月 15 日）の安全性データを示す。CAPItello-291 試験では、カピバセルチブ（申請用量である 1 回 400 mg BD の 4 日間投与 3 日間休薬［以下、4 on/3 off］）又はプラセボを毎週投与し、フルベストラントを承認用法（Cycle 1 Week 1 Day 1 及び Cycle 1 Week 3 Day 1、その後は各サイクルの Week 1 Day 1 に 500 mg を筋肉内投与）で併用投与した。

D3610C00001 試験は、ヒトへの最初の投与試験（FTIH）である進行固形悪性腫瘍患者を対象とした非盲検第 I 相試験である。カピバセルチブを 400 mg BD 4 on/3 off スケジュールでフルベストラントと併用投与（CAPItello-291 試験と同じ投与スケジュール）したパート E 及び F（DCO はそれぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 2019 年 4 月 26 日）から補足的なデータを得た。パート E では、*AKT1* 遺伝子変異を有する進行又は転移性の ER+乳癌患者を、フルベストラントによる前治療に抵抗性を示した患者（E-reverse/E_R）とフルベストラントによる前治療歴がない患者（E-delay/E_D）の 2 つのコホートに組み入れた。パート F では、*PTEN* 遺伝子変異を有する進行又は転移性の ER+乳癌患者を、フルベストラントによる前治療に抵抗性を示した患者（F-reverse/F_R）とフルベストラントによる前治療歴がない患者（F-delay/F_D）の 2 つのコホートに組み入れた。

D3610C00001 試験のパート A～D、日本人を対象に安全性／薬物動態を評価した試験（D3610C00004）及び製剤／食事の影響試験（D3610C00007）でカピバセルチブを単独投与した患者のうち、主にカピバセルチブの治療的意義のある用量（480 mg BD 4 on/3 off）を評価したデータを併合した。これらの試験で用いたカピバセルチブの用量は、フルベストラントと併用投与するカピバセルチブの申請用量とは異なるため、補足的な併合集団とした。カピバセルチブ単剤投与併合集団に含めた試験の DCO は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（D3610C00001 試験パート A 及び B）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（D3610C00001 試験パート C）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（D3610C00001 試験パート D）、2014 年 7 月 [redacted] 日（D3610C00004 試験）及び 2015 年 7 月 [redacted] 日（D3610C00007 試験）であった。カピバセルチブ単剤投与併合集団（480 mg BD 4 on/3 off）では、D3610C00001 試験パート D 及び D3610C00004 試験において試験全体の DCO 時点で投与継続中の患者がいたことを考慮し、本併合集団に対する要約は、個々の試験の DCO に基づいている。しかしながら、重篤な有害事象については、各試験の DCO から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（統計解析計画書作成時の最新の治験薬概要書の DCO）までに報告された事象もカピバセルチブ単剤投与併合集団のデータに含めた。

カピバセルチブ単独投与の 4 つ目の試験（D3610C00003 試験）は、カピバセルチブの開発プログラム内で実施したが、本試験の対象は転移性去勢抵抗性前立腺癌患者であり、本申請の対象外とされたため、単独投与の安全性の要約に含めなかった。本試験では 18 例にカピバセルチブを投与した。カピバセルチブを 480 mg BD 4 on/3 off スケジュールで投与したときの安全性プロファイルは、当時のカピバセルチブの開発プログラム全体の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性の所見は認められなかった。本試験は早期に無効中止となり、CSR は簡略版のみを作成した。

本申請に含めたアストラゼネカ社が実施した全ての試験の詳細は、臨床概要 2.7.6 項を参照のこと。

なお補足的なデータとして、AI による治療後に再発又は病勢進行が認められた閉経後の ER+/HER2–進行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ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である FAKTION 試験（アストラゼネカ社以外で実施［ESR］、NCT01992952）の第 II 相パートの要約を示す（主要解析：DCO は 2019 年 1 月 30 日、Jones et al 2020）。FAKTION 試験は英国でのみ

実施された試験であり、投与例数が限られた（カピバセルチブ+フルベストラント群 69 例、プラセボ+フルベストラント群 71 例）。

表 2　　本申請で安全性及び忍容性のデータに用いた試験の概要

試験番号 試験実施状況（本申請に含むデータの DCO／試験期間）	試験デザイン	対象患者集団	治験薬投与	投与期間	投与例数
安全性の評価試験					
CAPItello-291 試験 D3615C00001 実施中（DCO1：2022 年 8 月 15 日）	カピバセルチブ+フルベストラント投与の有効性及び安全性をプラセボ+フルベストラント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	内分泌療法（CDK4/6 阻害薬による治療の有無は問わず）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 HR+/HER2−乳癌の女性（閉経前及び／又は閉経後）及び男性	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 日ごとに 1 回筋肉内投与、及び Cycle 1 Day 15 に導入投与）	RECIST 1.1 ガイドラインで定義された画像診断による客観的病勢進行、許容できない毒性の発現、患者の同意撤回又は死亡まで	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
安全性の補足的な試験					
D3610C00001 試験パート A～D 完了（パート D：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	カピバセルチブを用量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 パート B：規模拡大期 パート C：*PIK3CA* 遺伝子変異を有する患者	パート A 及び B： 進行固形悪性腫瘍を有する女性（閉経前及び／又は閉経後）及び男性 パート C： 乳癌、婦人科癌又はその他の癌患者 パート D：	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	臨床上ベネフィットがあると治験責任（分担）医師により判断され、かつ中止基準[a]に合致しない場合、カピバセルチブ（該当する場合はフルベストラント併用）の投与継続が可能	パート A 及び B 90 例 パート C 59 例 パート D 59 例

表 2　　本申請で安全性及び忍容性のデータに用いた試験の概要

試験番号 試験実施状況（本申請に含むデータの DCO／試験期間）	試験デザイン	対象患者集団	治験薬投与	投与期間	投与例数
	パート D：PI3K/AKT 経路異常を有する患者	乳癌、婦人科癌又はその他の癌患者	パート C 及び D： 間欠投与 480 mg BD 4 on/3 off		
D3610C00001 試験パート E 及び F 完了（パート E：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、パート F：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	カピバセルチブを用量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 E： *AKT1* 遺伝子変異を有する癌患者 パート F： *PTEN* 遺伝子変異を有する癌患者	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+乳癌を有する女性（閉経前及び／又は閉経後）及び男性	カピバセルチブ（カプセル剤を 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）	同上	パート E 44 例 パート F 31 例
日本人の安全性／薬物動態試験 D3610C00004 完了（2014 年 7 月 [redacted] 日）	カピバセルチブを用量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 パート B：規模拡大期（実施せず）	進行固形悪性腫瘍を有する日本人女性（閉経前及び／又は閉経後）及び男性	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：	安全性上の懸念がなく、臨床上ベネフィットがあると治験責任（分担）医師により判断され、かつ中止基準[b]に合致しない場合、カピバセルチブの投与継続が可能	41 例

表 2　　本申請で安全性及び忍容性のデータに用いた試験の概要

試験番号 試験実施状況（本申請に含むデータの DCO／試験期間）	試験デザイン	対象患者集団	治験薬投与	投与期間	投与例数
			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		
製剤／食事の影響試験 D3610C00007 完了（2015 年 7 月 [redacted] 日）	カピバセルチブの錠剤及びカプセル剤を比較し、薬物動態（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 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	進行固形悪性腫瘍を有する女性（閉経前及び／又は閉経後）及び男性	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 （480 mg カプセル剤と錠剤が同程度の曝露量を示した場合は製剤の変更可能） パート B： 錠剤を BD 経口投与 間欠投与 480 mg BD 4 on/3 off	臨床上ベネフィットがあると治験責任（分担）医師により判断され、かつ中止基準[c]に合致しない場合、カピバセルチブの投与継続が可能であった。	パート A 18 例 パート B 12 例
FAKTION 試験[d]（ESR、NCT01992952） 実施中（主要解析 DCO：2019 年 1 月 30 日）	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	第三世代の AI による治療後の ER+/HER2−進行乳癌を有する閉経後の女性	カピバセルチブを 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	病勢進行、許容できない毒性の発現、追跡不能又は同意撤回まで	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

表 2　　本申請で安全性及び忍容性のデータに用いた試験の概要

試験番号 試験実施状況（本申請に含むデータの DCO／試験期間）	試験デザイン	対象患者集団	治験薬投与	投与期間	投与例数
（Jones et al 2020）			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 日ごとに 1 回筋肉内投与、及び Cycle 1 Day 15 に導入投与）		

[a] 患者の同意撤回、有害事象、治験責任（分担）医師及び／又はアストラゼネカ社の判断による患者の治験実施計画書の著しい不遵守、病勢進行の確定、治験薬の投与を誤って開始した場合、患者の妊娠、血糖値に対する血糖管理手順又は実施医療機関の通常の手順で管理不能と治験責任（分担）医師が判断した CTCAE Grade 4 の高血糖、治験薬に関連して AST 又は ALT が ULN の 10 倍を超えた場合、若しくは AST 又は ALT が ULN の 8 倍を超えかつ TBL がベースライン値の 2 倍以上であった場合。

[b] 患者の同意撤回、有害事象、治験責任（分担）医師及び／又はアストラゼネカ社の判断による患者の治験実施計画書の著しい不遵守、病勢進行の確定、治験薬の投与を誤って開始した場合、患者の妊娠、CTCAE Grade 4 の高血糖、治験薬に関連して AST 又は ALT が ULN の 10 倍を超えた場合、若しくは AST 又は ALT が ULN の 8 倍を超えかつ TBL がベースライン値の 2 倍以上であった場合。

[c] 患者の同意撤回、有害事象、治験責任（分担）医師及び／又はアストラゼネカ社の判断による患者の治験実施計画書の著しい不遵守、病勢進行の確定、治験薬の投与を誤って開始した場合、患者の妊娠、血糖値に対する血糖管理手順又は実施医療機関の通常の手順で管理不能と治験責任（分担）医師が判断した CTCAE Grade 4 の高血糖、カピバセルチブへの曝露以外に合理的な理由がなく、カピバセルチブと関連して AST 又は ALT が ULN の 10 倍を超えた場合、若しくは AST 又は ALT が ULN の 8 倍を超えかつ TBL がベースライン値の 2 倍以上であった場合。

[d] 本概要では FAKTION 試験（ESR）の第 II 相パートのデータのみを示す。

AI：アロマターゼ阻害薬、AKT：serine/threonine specific protein kinase (protein)、*AKT*：serine/threonine specific protein kinase (gene)、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BD：1 日 2 回、CDK：サイクリン依存性キナーゼ、CTCAE：有害事象共通用語規準、DCO：データカットオフ、ER：エストロゲン受容体、ESR：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、FTIH：ヒトへの最初の投与、HER2：ヒト上皮細胞成長因子受容体 2、HR：ホルモン受容、*PIK3CA*：phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, α polypeptide (gene)、PI3K：phosphatidylinositol 3-kinase (protein)、*PTEN*：phosphatase and tensin homolog (gene)、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、TBL：総ビリルビン、ULN：基準値上限

2.7.4.1.1.2 安全性データの併合及び評価方法

本概要に示す安全性解析には、以下の 4 つの集団のデータを含めた。

- 主要な安全性解析対象集団
  - **CAPItello-291 試験（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）**：安全性解析対象集団には、最大の解析対象集団の患者のうち、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を含めた。カピバセルチブを 1 回以上投与した場合は、カピバセルチブ群に含めて安全性を要約した（例：カピバセルチブ群には、カピバセルチブ+フルベストラント群に割り付けられてカピバセルチブを 1 回以上投与した患者、又はプラセボ+フルベストラント群に割り付けられたが、誤ってカピバセルチブを 1 回以上投与した患者を含む）。カピバセルチブ+フルベストラント群に割り付けられたが、プラセボのみを投与した患者は、プラセボ群に含めて要約した。フルベストラントのみを投与した患者も安全性解析対象集団に含め、これらの患者はランダム化した投与群に含めた。CAPItello-291 試験から、本申請の対象集団におけるカピバセルチブ+フルベストラントの安全性及び忍容性を評価するための主要な安全性データが得られた。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した。プラセボ+フルベストラント群のデータは、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対するカピバセルチブの寄与を評価する根拠とした。
- 補足的な安全性解析対象集団
  - **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 C～F の統計解析計画書で定義したように、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を含めた（D3610C00001 試験 CSR Addendum Appendix 12.1.9 参照）。
    D3610C00001 試験併合集団は、CAPItello-291 試験とカピバセルチブ+フルベストラント投与併合集団との間で相違が認められた場合の参考情報として含めた（下記参照のこと）。
  - **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）**：D3610C00001 試験パート E 及び F の全ての患者と、CAPItello-291 試験で当該試験の安全性解析対象集団としての要件を満たした全ての患者を含めた（上記参照）。
    カピバセルチブ+フルベストラント投与併合集団のデータは、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）（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）において、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を含めた。
    カピバセルチブ単剤投与併合集団に、十分な例数の主要な安全性データを含めることにより、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の潜在的な寄与が示されると考えた。

アストラゼネカ社以外で実施された FAKTION 試験についても、補足資料を含む公表文献（Jones et al 2020）に基づき、第 II 相パートを補足データとして示す。

2.7.4.1.1.3 安全性評価項目及び評価方法

本概要では、CAPItello-291 試験の安全性解析対象集団及び D3610C00001 試験併合集団を中心に安全性を評価した。本概要に示す安全性評価項目を安全性解析対象集団別に表 3 に示す。評価結果は本項内の各項に簡潔に説明し、詳細は各試験の治験実施計画書及び CSR に示す。各試験で実施した安全性解析の詳細については、統計解析計画書／治験実施計画書にそれぞれ示す（CAPItello-291 試験 CSR Appendix 16.1.9、D3610C00001 試験 CSR Appendix 12.1.9、D3610C00004 試験 CSR Appendix 12.1.9、及び D3610C00007 試験 CSR Appendix 12.1.1）。

表 3　　本概要に示す安全性解析対象集団別の安全性評価項目

Safety variable	CAPItello-291	FTIH Study Pool	Combined Pool	Monotherapy Pool
Exposure to study drug	X	X	X	X
Demographic and other baseline characteristics	X	X	X	X
AEs:				
Overall summary by category	X	X	X	X
Common AEs	X	X	X	X
AEs of CTCAE Grade 3 or higher	X	X	X	-
Deaths	X	X	X	-
SAEs	X	X	X	X
AEs leading to discontinuation	X	X	X	-
AEs leading to dose interruption	X	X	X	-
AEs leading to dose reduction	X	X	X	-
AESIs	X	X	X	-
Clinical laboratory evaluations (haematology, clinical chemistry): CTCAE grade shifts from baseline	X	X	X	-
Vital signs, physical findings, and ECGs	Presented at individual study level (not pooled) for CAPItello-291 and the FTIH Study Pool		-	-

2.7.4.1.1.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性の収集

CAPItello-291 試験及び D3610C00001 試験では、人口統計学的特性（年齢、性別、人種、民族、ECOG/WHO PS、HbA1c 及び体重を含む）及び *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の状態を、スクリーニング時／ベースライン時に記録した。さらに、CAPItello-291 試験では、糖尿病の既往歴、閉経状態及び CDK4/6 阻害薬の前治療歴も記録した。

2.7.4.1.1.3.2 有害事象データの収集及び記録

CAPItello-291 試験及び D3610C00001 試験における有害事象の評価及び記録の際に用いた基準を表 4 に要約する。

注意すべき点として、CAPItello-291 試験では、固有の eCRF ページを使用して下痢に関するデータの収集を強化したが、D3610C00001 試験ではそのような eCRF ページを設けなかった。

表 4　　有害事象の評価基準

基準	詳細
有害事象の定義	有害事象とは、医薬品が投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該医薬品の投与との関連性が明らかなもののみを示すものではない。つまり有害事象とは、医薬品が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状（悪心、胸痛を含む）又は病気のことであり、当該医薬品との関連性の有無は問わない。
有害事象の報告期間／治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象の定義	本概要内で示す有害事象データはいずれも、治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象である。 有害事象の要約表では、治験薬（カピバセルチブ又はフルベストラントのいずれか先に投与された方）の初回投与後、CAPItello-291 試験では最終投与後 30 日（+7 日）、D3610C00001 試験では最終投与後 28 日までの治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象を対象とした。また、CAPItello-291 試験では、初回投与前に発現し、初回投与後の有害事象報告期間内に悪化した事象も治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象とみなした。
収集した有害事象の変数	各有害事象について収集した変数は、有害事象名、有害事象の発現日及び終了日、最大 CTCAE Grade、有害事象の重篤度、治験責任（分担）医師による治験薬との関連性（あり又はなし）の評価、治験薬に対する処置、並びに転帰であった。
有害事象のコード化	有害事象は CAPItello-291 試験では MedDRA version 25.0 を用いてコード化した。D3610C00001 試験の有害事象（当初は MedDRA version 19.1［パート E］及び version 21.1［パート F］を用いてコード化）は CAPItello-291 試験に合わせて MedDRA version 25.0 を用いて再コード化した。
有害事象の重症度の記録	有害事象の重症度は、CAPItello-291 試験では NCI CTCAE version 5.0、D3610C00001 試験では NCI CTCAE version 4.0 に基づき Grade 分類した。CAPItello-291 試験では、同一の有害事象に対する CTCAE Grade の変化を収集した（すなわち、新たな有害事象として報告せず）が、D3610C00001 試験では、CTCAE Grade の変化は収集しなかった（すなわち、最大 CTCAE Grade のみ収集）。本概要に示す有害事象について、各試験で治験責任（分担）が記録した当初の CTCAE Grade 分類を示す。
関連性の評価	治験責任（分担）医師は各有害事象と治験薬との関連性を評価し、「有害事象は治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると考えるか」の質問に「はい」又は「いいえ」で回答した。各治験薬に対する関連性を評価した。CAPItello-291 試験ではカピバセルチブ／プラセボ及びフルベストラントに対して、D3610C00001 試験パート E 及び F ではカピバセルチブのみに対して評価した（フルベストラントは基礎療法として提供された）。
病勢進行／再発	試験対象の原発癌の新たな転移巣の形成又は既存の転移巣の進行は、有害事象ではなく病勢進行と判断することとした。病勢進行によるものであることが明らかな事象は、有害事象として報告しないこととした。
有害事象による治験薬投与に対する処置	カピバセルチブ／プラセボの減量又は休薬は、治験責任（分担）医師が標準的なカピバセルチブの毒性の管理ガイドライン（CAPItello-291 試験及

表 4　　有害事象の評価基準

基準	詳細
	び D3610C00001 試験では異なる）に沿って臨床的に必要と判断した場合に可能とした。フルベストラントについては、休薬及び投与延期を可能とし（休薬は予定した投与が実施されなかったこと、投与延期は投与が予定より遅れて実施されたことを示す）、いずれも有害事象における治験薬に対する処置としては休薬として報告された。

2.7.4.1.1.3.3　その他の安全性評価データの収集及び記録

血液学検査、血液生化学検査及び尿検査の臨床検査データは、本概要に含めた各試験の治験実施計画書に記載した来院スケジュールに沿って、スクリーニング時及び投与期間中に定期的に収集した。

バイタルサイン及び身体所見も、全ての試験で、スクリーニング時及び投与期間中に定期的に測定した。

心電図データは、各試験でのスケジュールに沿って、ベースライン時及び試験期間中に異なる間隔で収集した。CAPItello-291 試験及び日本人の安全性／薬物動態試験（D3610C00004）では心電図間隔が報告されたが、心電図画像は収集せず、中央検査機関による読影は実施しなかった（詳細は各試験の治験実施計画書参照）。

臨床検査項目、バイタルサイン及び心電図所見は、重篤な有害事象、治験責任（分担）医師の判断による臨床的に意味のある有害事象、用量制限毒性（D3610C00001 試験パート A）又は治験薬の投与中止に至った有害事象と判断されなかった場合は、有害事象として報告されなかった。

2.7.4.1.1.3.4　データの取扱い方法及び統計解析

特に記載のない限り、本概要に示す安全性解析には、安全性評価項目に応じて、2.7.4.1.1.2 項に示す 4 つの集団のデータを含め、全ての安全性データの要約には各試験の安全性解析対象集団を用いた。

臨床検査データ、心電図及びバイタルサインのベースラインからの変化量の要約では、治験薬投与開始直前のデータをベースライン値とした。ベースラインの詳細な定義については、各試験の統計解析計画書（CAPItello-291 試験 CSR Appendix 16.1.9 及び D3610C00001 試験 CSR Appendix 12.1.9）を参照のこと。

全ての安全性評価項目について、適宜記述統計量を用いた。連続変数は、測定値を用いて要約し、適用可能な場合はベースラインからの変化量を用いて要約した。要約には、例数（n）、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を含め、適用可能な場合は月単位で要約した。カテゴリー変数は、対象集団、試験の投与群又は試験に対して、カテゴリー内で頻度数及び割合を用いて要約した。

曝露量及び人口統計学的データ

曝露量は各試験で患者ごとに算出し、CAPItello-291 試験で適用した計算式を用いて月単位に変換した（CAPItello-291 試験 CSR Appendix 16.1.9 参照）。CAPItello-291 試験及び D3610C00001 試験での曝露量の算出方法については、それぞれ CAPItello-291 試験 CSR Appendix 16.1.9 及び D3610C00001 試験 CSR Appendix 12.1.9 を参照のこと。

スクリーニング時／ベースライン時に記録した人口統計学的特性（年齢、性別、人種、民族、ECOG/WHO PS、HbA1c 及び体重）のデータは、カピバセルチブ+フルベストラント投与併合集団（CAPItello-291 試験+ D3610C00001 試験）の解析に含めた。その他のベースライン特性である糖尿病の既往歴、閉経状態、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の状態及び CDK4/6 阻害薬の前治療歴は、データ未収集又は試験間の組入れ条件の相違のため、CAPItello-291 試験及び／又は D3610C00001 試験併合集団に対して別途示す。

有害事象

有害事象（CTCAE Grade3 以上の有害事象及び最大 CTCAE Grade 別を含む）の全体の発現割合、重篤な有害事象、カピバセルチブの用量変更（休薬又は減量）又は投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、注目すべき有害事象及び副作用として特定された有害事象は、解析データセットごとに記述的に要約し、初回投与時から有害事象報告期間の終了時までに発現した各有害事象について、発現例数及び割合を示す（定義は表 4 参照）。

部分集団解析

カピバセルチブ+フルベストラント投与併合集団（CAPItello-291 試験+ D3610C00001 試験パート E 及び F）について、ベースライン時の年齢、性別、人種、体重、ECOG/WHO PS 及び HbA1c の内因性要因別に部分集団解析を実施した。CAPItello-291 試験において、変異を有する集団の安全性解析対象集団の安全性の結果は、全体集団の安全性解析対象集団の結果と同様であったため、本概要での解析は全体集団のみで実施した。

さらに、CAPItello-291 試験については、以下の因子別の部分集団解析を実施した。

- 内因性要因：
  - 糖尿病の既往歴：糖尿病の診断は D3610C00001 試験では除外基準であったため。
  - 閉経状態：D3610C00001 試験には当該項目の評価は含まれていなかったため。
  - *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の状態：当該項目の分析方法は CAPItello-291 試験と D3610C00001 試験で異なったため。
- 外因性要因：
  - CDK4/6 阻害薬の前治療歴：D3610C00001 試験の実施時は入手不可であったため。

以下について要約し、内因性要因及び外因性要因の部分集団ごとの安全性プロファイルを評価した。

- 曝露期間
- 有害事象の分類別発現状況
- 器官別大分類及び基本語別の有害事象及び発現割合
- 最もよく見られた最大 CTCAE Grade 3 以上の有害事象
- 器官別大分類及び基本語別の重篤な有害事象及び発現割合
- 器官別大分類及び基本語別の治験薬の投与中止に至った有害事象
- 器官別大分類及び基本語別の死亡に至った有害事象
- グループ化事象及び基本語別の注目すべき有害事象及び発現割合

カピバセルチブの注目すべき有害事象の特定

データベースロック前に以下の有害事象を CAPItello-291 試験での注目すべき有害事象として定義した。

- 高血糖
  - 注意すべき点として、CAPItello-291 試験では、2 型糖尿病の患者はスクリーニング時に HbA1c が 8.0%未満（63.9 mmol/mol）、かつインスリン治療が不要な場合に試験参加に適格とした。1 型糖尿病の患者は不適格とした。ベースライン時の HbA1c 及び糖尿病の既往歴を因子とした部分集団解析を実施した（上記参照）。
- 非感染性下痢
- 発疹
- QT 延長
- 感染性肺炎
- 口内炎
- 尿路感染

全ての注目すべき有害事象が既知の安全性リスクではないが、過去の臨床データ又は非臨床データを踏まえて、モニタリング及び特徴を明らかにするため選択した。注目すべき有害事象として特定する際、カピバセルチブとの関連性は問わなかった。

注目すべき有害事象の各グループ化事象名に含まれる基本語の一覧は、第 5 部 3.5.3 項の Safety Appendices Table 2.7.4.4.1 を参照のこと。

副作用として特定した有害事象

CAPItello-291 試験で発現した有害事象の投与群別の発現割合の要約表が得られた後に、副作用の選定を実施した。CAPItello-291 試験の安全性データに適用した客観的な基準を用いて、潜在的副作用の初回選定を実施した。その後、当該基準により選定した全ての潜在的副作用及び副作用の可能性があると考えられたその他の全ての有害事象について、臨床的に検討し、副作用を特定した。副作用の特定方法を以下に示す。

1 CAPItello-291 試験のカピバセルチブ+フルベストラント群で発現割合が 10%以上の有害事象で、2 群間の発現割合の差が 3%以上、フルベストラントの副作用については 2 群間の発現割合の差が 5%以上の全ての有害事象（基本語別）を潜在的副作用として考え、臨床的検討の対象とした。

2 上記の方針で選定されなかった事象のうち、更に副作用候補を特定するため、CAPItello-291 試験及び第 I 相試験の全ての安全性データを臨床的に検討した。これらの事象は、医学的に関連があり、治験薬に関連すると疑われる場合、副作用として追加した。

臨床検査評価、バイタルサイン及び心電図

臨床検査データの収集間隔が 2 試験で異なったため（CAPItello-291 試験では 28 日ごと、D3610C00001 試験では 21 日ごとに来院）、臨床検査データは臨床的に意味のある最大 CTCAE Grade のシフトテーブルを中心として、総合的に示す。

全ての臨床検査値異常は、CAPItello-291 試験では CTCAE version 5.0、D3610C00001 試験では CTCAE version 4.0 に基づいて Grade 分類されていた。D3610C00001 試験の臨床検査値異常は、血糖値を除き、いずれも CTCAE の version を 5.0 に上げて Grade 分類した。CAPItello-291 試験の血糖値は、CTCAE の version を 4.0 に下げて Grade 分類した（CTCAE version 5.0 は高血糖について臨床的徴候及び症状評価が必要であり、D3610C00001 試験ではこれらが利用不可であったため）。基準値は各試験での基準値を用いた。

臨床的に意味のあるバイタルサイン及び心電図所見の記述的解析の結果は併合せず、試験ごとに示す。

2.7.4.1.1.3.5 データモニタリング委員会及び安全性レビュー

CAPItello-291 試験では、無増悪生存期間の主要解析のデータベースロック前に、外部 IDMC を用いて進行中の安全性解析の結果を評価した。IDMC は、試験開始後約 7 か月、その後は少なくとも 6 か月に 1 回、当該試験の安全性データをレビューした。IDMC は各開催後に治験実施依頼者に報告し、試験実施の変更を推奨することが可能であった。IDMC は、治療領域の専門家 2 名（内科学的腫瘍学／内科医）及び生物統計学者 1 名で構成された。いずれも、アストラゼネカ社に雇用されていない、利害関係のない者であった。各レビュー後に、IDMC は試験について、変更なき継続、中止又は何らかの変更を勧告した。DCO1 前の各開催後、IDMC は試験を予定どおり継続することを推奨し、変更は行われなかった。IDMC の妥当性及び審議事項の詳細については、CAPItello-291 試験 治験実施計画書 Appendix C を参照のこと。

D3610C00001 試験では、用量漸増期（パート A）にカピバセルチブの各用量投与後に次用量を決定するため、SRC がカピバセルチブの安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。規模拡大期（パート B）及びパート C～F では、SRC は継続的に安全性及び忍容性データをレビューした。SRC は、どの時点でも追加コホートの開始（より低い用量又は異なる投与スケジュール）を提案することが可能であった。パート C～F では、SRC は、最初の投与スケジュールで実施したコホート内又は追加コホートとして、640 mg BD 2 on/5 off の代替投与スケジュールを提案することが可能であった。SRC は、アストラゼネカ社の医学専門家及び当該試験のパート A 及び B の各実施医療機関の治験責任医師（又は代理人）で構成された。SRC についての詳細は、D3610C00001 試験治験実施計画書 5.1.8 項を参照のこと。

2.7.4.1.1.4 安全性データを用いた個々の試験の記述

表 5 に要約するとおり、申請効能・効果に最も関連性の高い有効性及び安全性データを得た CAPItello-291 試験の記述は臨床概要 2.7.3 項、その他の試験の記述は臨床概要 2.7.1 項、臨床概要 2.7.2 項及び臨床概要 2.7.3 項を参照のこと。全ての試験の安全性データの要約は、各試験の CSR の要約に示す（臨床概要 2.7.6 項を参照）。

表 5　　個々の試験の記述の添付場所

Study	Study narrative location
CAPItello-291 (D3615C00001)	See Section 2.1, Module 2.7.3
FTIH study (D3610C00001)	See Section 2.1.2.1, Module 2.7.2
Japanese safety/PK study (D3610C00004)	See Section 2.1.2.2, Module 2.7.2
Formulation/food study (D3610C00007)	See Section 2.1.2, Module 2.7.1
FAKTION (ESR)	See Section 2.2, Module 2.7.3

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　全般的な曝露状況：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

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での治験薬の曝露状況を表 6 に要約する。各試験での曝露データの詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 12.1 項、D3610C00001 試験パート E CSR Addendum 8.1 項及び D3610C00001 試験パート F CSR Addendum 8.1 項を参照のこと。

CAPItello-291 試験の DCO1 時点で、合計 705 例（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）が治験薬を投与されていた。カピバセルチブの総投与期間の中央値は、プラセボと比較して長かった。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と比較してカピバセルチブ+フルベストラント群で長かった。カピバセルチブの総投与期間及び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。投与期間が 6 か月以上の患者は、カピバセルチブ+フルベストラント群で 186 例（52.4%）及びプラセボ+フルベストラント群で 136 例（38.9%）であり、12 か月以上の患者は、カピバセルチブ+フルベストラント群で 96 例（27.0%）及びプラセボ+フルベストラント群で 61 例（17.4%）であった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.2.2 参照）。

カピバセルチブ+フルベストラント投与併合集団には合計 430 例の患者が含まれた。各投与期間は、CAPItello-291 試験のカピバセルチブ+フルベストラント群とカピバセルチブ+フルベストラント投与併合集団で同程度であった。

表 6　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		FTIH Study Pool	Combined Pool
		Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Total (intended) treatment duration (months) - capivasertib/placebo [a]	Mean (SD)	7.1 (6.05)	5.6 (5.35)	5.9 (6.05)	6.9 (6.06)
	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]	Mean (SD)	7.0 (6.00)	5.6 (5.28)	3.3 (3.39)	6.3 (5.80)
	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.

2.7.4.1.2.2　全般的な曝露状況：カピバセルチブ単剤投与併合集団

カピバセルチブ単剤投与併合集団には、カピバセルチブ 480 mg を BD 4 on/3 off スケジュールで 1 回以上投与した合計 165 例の患者を含めた。これらの患者の内訳は、D3610C00001 試験パート A～D の 129 例（パート A 及び B の 11 例、パート C の 59 例、パート D の 59 例）、日本人の安全性／薬物動態試験（D3610C00004）の 6 例及び製剤／食事の影響試験（D3610C00007）の 30 例（パート A の 18 例、パート B の 12 例）であった。D3610C00001 試験パート A～D の患者について、実投与期間（休薬期間及び規定の投与なしの期間を除く）の中央値は 22.0 日（パート A 及び B）、40.0 日（パート C）及び 60.0 日（パート D）であった。日本人の安全性／薬物動態試験（D3610C00004）では、実投与期間の中央値は 128.0 日であった。製剤／食事の影響試験（D3610C00007）では、実投与期間の中央値は 24.0 日（パート A）及び 47.5 日（パート B）であった。

各試験での治験薬への曝露の要約は、D3610C00001 試験パート A/B Core CSR 8.1 項、D3610C00001 試験パート C CSR Addendum 8.1 項、D3610C00001 試験パート D CSR Addendum 8.1 項、D3610C00004 試験 CSR 8.1 項、並びに D3610C00007 試験 CSR 8.1 項を参照のこと。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性：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

CAPItello-291 試験では、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−乳癌の患者を組み入れた。D3610C00001 試験のパート E では、*AKT1* 遺伝子変異を有する進行又は転移性の ER+乳癌患者を、フルベストラントによる前治療歴あり（E-reverse/E_R）とフルベストラントによる前治療歴なし（E-delay/E_D）の 2 つのコホートに組み入れた。D3610C00001 試験のパート F では、*PTEN* 遺伝子変異を有する進行又は転移性の ER+乳癌患者を、フルベストラントによる前治療あり（F-reverse/F_R）とフルベストラントによる前治療歴なし（F-delay/F_D）の 2 つのコホートに組み入れた。

CAPItello-291 試験では、手術不能の局所進行又は転移性の乳癌に対して 3 種類以上の内分泌療法及び 2 種類以上の化学療法による前治療歴がある患者、AKT、PI3K 及び mTOR 阻害薬並びにフルベストラント／その他の選択的 ER 抑制剤による前治療歴がある患者は、本試験から除外した。D3610C00001 試験のパート E 及び F では、AKT 阻害薬（触媒性阻害薬、例：GDC0068）による前治療歴のある患者を除外したが、AKT 経路に対する他の全ての薬剤（アロステリック AKT 阻害薬、例：MK2206）の投与歴のある患者は組入れ可能とし、また、前治療の内分泌療法又は化学療法の種類数も制限しなかった。

CAPItello-291 試験及び D3610C00001 試験の両試験で、骨髄予備能を含む検査項目並びに血液、腎臓、肝臓及び心臓に関する基準を含む異常又は障害、既往歴（CAPItello-291 試験では間質性肺疾患に関する既往を含む）、治験責任（分担）医師の判断による重度又は管理不能の全身疾患の徴候を安全性上の理由より除外基準に含めた。D3610C00001 試験では、1 型又は 2 型糖尿病（管理状況を問わず）の診断を除外基準に含めた。CAPItello-291 試験では、2 型糖尿病の患者は、スクリーニング時に HbA1c が 8.0%未満（63.9 mmol/mol）、かつインスリン治療が不要な患者は適格とし、1 型糖尿病の患者は不適格とした。CAPItello-291 試験及び D3610C00001 試験の適格性の基準の詳細は、それぞれ CAPItello-291 試験 CSR Appendix 16.1.1 及び D3610C00001 試験パート A/B Core CSR Appendix 12.1.1 を参照のこと。

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での人口統計学的特性の要約を表 7 に示す。各試験での詳細については、CAPItello-291 試験 CSR 10.4 項、D3610C00001 試験パート E CSR Addendum 6.4 項及び D3610C00001 試験パート F CSR Addendum 6.4 項を参照のこと。

CAPItello-291 試験では、本申請の対象患者集団を反映した集団を組み入れた。人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は投与群間で概ね均衡が取れていた。

カピバセルチブ+フルベストラント投与併合集団では、女性が 99.3%、白人が 59.3%、65 歳未満が 70.2%であった。アジア人患者の割合は、D3610C00001 試験併合集団（16.0%）と比較して CAPItello-291 試験（カピバセルチブ+フルベストラント群 26.8%、プラセボ+フルベストラント群 26.9%）で高かった。

カピバセルチブ+フルベストラント投与併合集団に含めた 430 例のうち、47 例にフルベストラントによる前治療歴があった。

表 7　　人口統計学的特性：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		FTIH Study Pool	Combined Pool
		Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Demographics					
Age (years)	Mean (SD)	58.6 (11.24)	57.3 (11.93)	55.1 (9.18)	58.0 (10.98)
	Median	59.0	58.0	55.0	58.0
	Min, max	2[redacted], 8[redacted]	2[redacted], 9[redacted]	3[redacted], 7[redacted]	2[redacted], 8[redacted]
Age group (years), n (%)	< 65	240 (67.6)	249 (71.1)	62 (82.7)	302 (70.2)
	65-74	91 (25.6)	76 (21.7)	12 (16.0)	103 (24.0)
	≥ 65	115 (32.4)	101 (28.9)	13 (17.3)	128 (29.8)
	≥ 75	24 (6.8)	25 (7.1)	1 (1.3)	25 (5.8)
Sex, n (%)	Female	352 (99.2)	346 (98.9)	75 (100.0)	427 (99.3)
	Male	3 (0.8)	4 (1.1)	0	3 (0.7)
Race, n (%)	Black or African American	4 (1.1)	4 (1.1)	3 (4.0)	7 (1.6)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
	American Indian or Alaska Native	2 (0.6)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
	Asian	95 (26.8)	94 (26.9)	12 (16.0)	107 (24.9)
	White	201 (56.6)	203 (58.0)	54 (72.0)	255 (59.3)
	Other [a]	52 (14.6)	47 (13.4)	4 (5.3)	56 (13.0)
	Missing	0	0	2 (2.7)	2 (0.5)

表 7　　人口統計学的特性：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		FTIH Study Pool	Combined Pool
		Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Ethnic group, n (%)	Hispanic or Latino	31 (8.7)	31 (8.9)	NA	31 (7.2)
	Not Hispanic or Latino	323 (91.0)	319 (91.1)	NA	323 (75.1)
	Missing	1 (0.3)	0	NA	1 (0.2)
Patient characteristics					
Weight (kg)	n	351	348	74	425
	Mean (SD)	67.7 (16.19)	68.7 (16.83)	65.1 (12.46)	67.3 (15.63)
	Median	65.0	66.0	63.5	65.0
	Min, max	34, 150	37, 147	34, 102	34, 150
Weight group (kg), n (%)	n	351	348	74	425
	< 50	35 (9.9)	26 (7.4)	4 (5.3)	39 (9.1)
	≥ 50 to < 70	184 (51.8)	180 (51.4)	47 (62.7)	231 (53.7)
	≥ 70 to < 90	101 (28.5)	106 (30.3)	20 (26.7)	121 (28.1)
	≥ 90	31 (8.7)	36 (10.3)	3 (4.0)	34 (7.9)
Disease characteristics					
WHO/ECOG PS [b] , n (%)	0	219 (61.7)	237 (67.7)	27 (36.0)	246 (57.2)
	≥ 1	136 (38.3)	113 (32.3)	48 (64.0)	184 (42.8)
Diabetic status defined using baseline HbA1c [c], n (%)	≥ 6.5%	21 (5.9)	18 (5.1)	2 (2.7)	23 (5.3)
	< 6.5%	332 (93.5)	332 (94.9)	73 (97.3)	405 (94.2)

[a] In CAPItello-291, race data for France, Hungary, and Belgium were not allowed to be collected and have been reported as ‘other’.

[b] Latest baseline WHO/ECOG PS on or before Day 1.

[c] Of note, diagnosis of diabetes mellitus type 1 or 2 was an exclusion criterion in the FTIH study (D3610C00001).

Source: Table 2.7.4.1.2, Safety Appendices in Module 5.3.5.3; Table 2.7.4.1.3, Safety Appendices in Module 5.3.5.3; and Table 2.7.4.1.4, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

2.7.4.1.3.2 人口統計学的特性：カピバセルチブ単剤投与併合集団

D3610C00001 試験のパート A 及び B では、組織学的又は細胞学的に固形悪性腫瘍と診断された患者を組み入れた。パート C では、*PIK3CA* 遺伝子変異を有する進行又は転移性の ER+又は HER2+乳癌、婦人科癌（卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌）、若しくはその他の進行固形癌の患者を組み入れた。パート D では、*AKT1* 遺伝子変異又は PI3K/AKT 経路の調節異常につながるその他の分子的異常を有する、進行又は転移性の ER+又は HER2+乳癌、婦人科癌（卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌）、その他の進行固形癌の患者を組み入れた。パート A～D では、標準治療に抵抗性を示す又は標準治療が存在しないリンパ腫は除外とした。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）では、進行固形悪性腫瘍の患者を組み入れた。

カピバセルチブ単剤投与併合集団に含めた 165 例（いずれもカピバセルチブ 480 mg を BD 4 on/3 off スケジュールで、1 回以上単独投与）のうち、男性は 31 例、女性は 134 例であった。D3610C00001 試験パート A～D 及び製剤／食事の影響試験（D3610C00007）での患者の年齢の平均値は、約 60 歳であった。これと比較して、日本人の安全性／薬物動態試験（D3610C00004）の 6 例は若く、年齢の平均値は約 45 歳であった。カピバセルチブ単剤投与併合集団（日本人の安全性／薬物動態試験［D3610C00004］を除く）では、患者の大半が白人であった。患者の大半が転移性疾患を有し、WHO PS は 1 であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細なデータは、D3610C00001 試験パート A/B Core CSR 6.4 項、D3610C00001 試験パート C CSR Addendum 6.4 項、D3610C00001 試験パート D CSR Addendum 6.4 項、D3610C00004 試験 CSR 6.4 項及び D3610C00007 試験 CSR 6.4 項を参照のこと。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

有害事象データの収集方法、記録方法及び解析方法の詳細は、2.7.4.1.1.3 項を参照のこと。

D3610C00001 試験併合集団、FAKTION 試験（ESR）（2.7.4.5 項）又はカピバセルチブ単剤投与併合集団と CAPItello-291 試験との比較に際して、これらの試験間の相違が観察されたデータに影響を及ぼした可能性があることに留意する必要がある。これらの相違には、組み入れた患者集団の特徴及び例数（2.7.4.1.3 項）、有害事象の Grade 分類に用いた CTCAE の version（CAPItello-291 試験は version 5.0 に対し FAKTION 試験は version 4.03［Jones et al 2020］、カピバセルチブ単剤投与併合集団は version 4.0［D3610C00001 試験等］）、用量変更及び毒性管理ガイドライン（CAPItello-291 試験治験実施計画書、D3610C00001 試験治験実施計画書、D3610C00004 試験治験実施計画書、D3610C00007 試験治験実施計画書及び Jones et al 2020 を参照）、並びに CAPItello-291 試験での下痢に関するデータ収集強化（2.7.4.1.1.3.2 項）を含む。また、FAKTION 試験（ESR）は例数が限られた試験で、英国でのみ実施された。さらに、カピバセルチブの用量は、CAPItello-291 試験（400 mg BD 4 on/3 off）と比較してカピバセルチブ単剤投与併合集団（480 mg BD 4 on/3 off）に含めた試験で高かった。

CAPItello-291 試験、D3610C00001 試験併合集団、カピバセルチブ+フルベストラント投与併合集団

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の有害事象の発現状況を表 8 に示す。

CAPItello-291 試験における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で 96.6%、プラセボ+フルベストラント群で 82.3%であった。基礎療法となる内分泌療法に標的薬を上乗せする試験で想定されたとおり、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。CAPItello-291 試験及びカピバセルチブ+フルベストラント投与併合集団の患者に発現した有害事象の大半は、CTCAE Grade 1 又は 2 であった。

CAPItello-291 試験におけるカピバセルチブの投与中止に至った有害事象（13.0%）及び用量変更（休薬［38.9%］又は減量［19.7%］）に至った有害事象の発現割合は、当該試験の患者集団で許容可能であった。有害事象のカテゴリー別の発現割合は、CAPItello-291 試験とカピバセルチブ+フルベストラント投与併合集団で同程度であった。

既述の試験間の相違を考慮すると、CAPItello-291 試験でのデータは、カピバセルチブ+フルベストラント投与併合集団、カピバセルチブ単剤投与併合集団（後述）及び FAKTION 試験（ESR）（2.7.4.5 項）でのデータと同様であった。安全性プロファイルは、これらの試験間及び併合集団間で同様であった。CAPItello-291 試験で特定された新たな副作用については、2.7.4.2.1.7 項に示す。

表 8　カテゴリー別の有害事象：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Any AE	343 (96.6)	288 (82.3)	74 (98.7)	417 (97.0)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	152 (42.8)	55 (15.7)	40 (53.3)	192 (44.7)
Any AE with an outcome of death	4 (1.1)	1 (0.3)	0	4 (0.9)
Any SAE (including events with outcome of death)	57 (16.1)	28 (8.0)	24 (32.0)	81 (18.8)
Any AE leading to discontinuation of capivasertib/placebo	46 (13.0)	8 (2.3)	6 (8.0)	52 (12.1)
Any AE leading to dose interruption of capivasertib/placebo	138 (38.9)	43 (12.3)	29 (38.7)	167 (38.8)
Any AE leading to dose reduction of capivasertib/placebo	70 (19.7)	6 (1.7)	5 (6.7)	75 (17.4)

[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.

CTCAE Version 4.0 was used in the FTIH study (D3610C00001) and Version 5.0 in CAPItello-291.

Source: Table 2.7.4.3.1, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

各試験の有害事象全体の詳細については、CAPItello-291 試験 CSR 12.2.1 項、D3610C00001 試験パート E CSR Addendum 8.2.1 項及び D3610C00001 試験パート F CSR Addendum 8.2.1 項を参照のこと。

カピバセルチブ単剤投与併合集団

カピバセルチブ単剤投与併合集団における有害事象の発現状況を表 9 に示す。各試験のデータの詳細は、D3610C00001 試験パート A/B Core CSR 8.2.1 項、D3610C00001 試験パート C CSR Addendum 8.2.1 項、D3610C00001 試験パート D CSR Addendum 8.2.1 項、D3610C00004 試験 CSR 8.2.1 項及び D3610C00007 試験 CSR 8.2.1 項を参照のこと。

下記に示す有害事象のカテゴリー別の発現割合は、カピバセルチブ単剤投与併合集団と比較して CAPItello-291 試験で数値的に低かった。

表 9　　カテゴリー別の有害事象：カピバセルチブ単剤投与併合集団（安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients
	480 mg BD (4 days on, 3 days off) (N = 165)
Any AE	165 (100.0)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	115 (69.7)
Any AE leading to discontinuation	28 (17.0)
Any SAE (including events with outcome of death)	71 (43.0)
Any AE leading to death	6 (3.6)

Note: Monotherapy 480 mg BD (4 days on 3 days off) intermittent dosing pool includes the following studies: FTIH study (D3610C00001; Parts A, B, C, D), Japanese safety/PK study (D3610C00004), and formulation/food study (D3610C00007).
Source: Table 2.7.4.11.1, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

2.7.4.2.1.1　よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　よく見られる有害事象：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

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で最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群又は併合集団で発現割合 5%超）を表 10 に示す。

CAPItello-291 試験におけるカピバセルチブ+フルベストラント群で最もよく見られた有害事象（基本語別）は、下痢（カピバセルチブ+フルベストラント群 72.4% vs プラセボ+フルベストラント群 20.0%、以下同順）、悪心（34.6% vs 15.4%）及び発疹（22.0% vs 4.3%）であり、カピバセルチブの既知の安全性プロファイルと一致していた。カピバセルチブ+フルベストラント群で発現割合が高かったその他の有害事象（投与群間の発現割合の差が 10%超）は、嘔吐（20.6% vs 4.9%）、食欲減退（16.6% vs 6.3%）、高血糖（16.3% vs 3.7%）及び斑状丘疹状皮疹（16.1% vs 2.6%）であった。本試験では、発疹は複数の異なる基本語として報告されたため、注目すべき有害事象である発疹（グループ化事象）についても示す。注目すべき有害事象である発疹（グループ化事象）は、プラセボ+フルベストラント群（7.1%）と比較してカピバセルチブ+フルベストラント群（38.0%）で高かった（2.7.4.2.1.5.3 項）。

CAPItello-291 試験においてプラセボ+フルベストラント群で最もよく見られた有害事象（発現割合が 12%超）は、下痢、悪心、疲労及び頭痛であった。

よく見られた有害事象の発現割合は、下痢（CAPItello-291 試験 72.4%、D3610C00001 試験併合集団 65.3%）を除き、CAPItello-291 試験と比較して D3610C00001 試験併合集団で概ね高かった。CAPItello-291 試験で下痢の発現割合が高かった理由は、CAPItello-291 試験では下痢のデータの収集を強化したためと考えられる（2.7.4.1.1.3.2 項）。CAPItello-291 試験では下痢の発現割合は高かったが、注目すべき有害事象である下痢の項（2.7.4.2.1.5.2 項）に示すとおり、下痢の有害事象の特徴は、D3610C00001 試験併合集団で報告されたものと同様であった。両試験で発現した下痢（グループ化事象）の最大 CTCAE Grade の大半は 1 であり、カピバセルチブの減量及び投与中止に至った下痢（基本語）の発現割合は、CAPItello-291 試験ではそれぞれ 7.9%及び 2.0%、D3610C00001 試験併合集団ではそれぞれ 2.7%及び 0%であった。

表 10　最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群又は併合集団で発現割合 5%超）：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
MedDRA PT	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Patients with any AE	343 (96.6)	288 (82.3)	74 (98.7)	417 (97.0)
下痢	257 (72.4)	70 (20.0)	49 (65.3)	306 (71.2)
悪心	123 (34.6)	54 (15.4)	37 (49.3)	160 (37.2)
発疹 [b]	78 (22.0)	15 (4.3)	7 (9.3)	85 (19.8)
疲労	74 (20.8)	45 (12.9)	17 (22.7)	91 (21.2)
嘔吐	73 (20.6)	17 (4.9)	20 (26.7)	93 (21.6)
頭痛	60 (16.9)	43 (12.3)	13 (17.3)	73 (17.0)
食欲減退	59 (16.6)	22 (6.3)	18 (24.0)	77 (17.9)
高血糖	58 (16.3)	13 (3.7)	14 (18.7)	72 (16.7)
斑状丘疹状皮疹 [b]	57 (16.1)	9 (2.6)	15 (20.0)	72 (16.7)
口内炎	52 (14.6)	17 (4.9)	11 (14.7)	63 (14.7)
無力症	47 (13.2)	36 (10.3)	7 (9.3)	54 (12.6)
そう痒症	44 (12.4)	23 (6.6)	10 (13.3)	54 (12.6)
貧血	37 (10.4)	17 (4.9)	10 (13.3)	47 (10.9)
尿路感染	36 (10.1)	23 (6.6)	6 (8.0)	42 (9.8)
関節痛	33 (9.3)	38 (10.9)	8 (10.7)	41 (9.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	33 (9.3)	34 (9.7)	10 (13.3)	43 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	32 (9.0)	30 (8.6)	7 (9.3)	39 (9.1)
背部痛	32 (9.0)	24 (6.9)	12 (16.0)	44 (10.2)
発熱	32 (9.0)	14 (4.0)	9 (12.0)	41 (9.5)

表 10　最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群又は併合集団で発現割合 5%超）：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
MedDRA PT	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
便秘	28 (7.9)	29 (8.3)	8 (10.7)	36 (8.4)
皮膚乾燥	25 (7.0)	15 (4.3)	5 (6.7)	30 (7.0)
呼吸困難	25 (7.0)	23 (6.6)	4 (5.3)	29 (6.7)
四肢痛	23 (6.5)	23 (6.6)	3 (4.0)	26 (6.0)
COVID-19	22 (6.2)	11 (3.1)	0	22 (5.1)
不眠症	22 (6.2)	21 (6.0)	4 (5.3)	26 (6.0)
腹痛	21 (5.9)	10 (2.9)	12 (16.0)	33 (7.7)
味覚不全	21 (5.9)	4 (1.1)	3 (4.0)	24 (5.6)
口内乾燥	19 (5.4)	9 (2.6)	2 (2.7)	21 (4.9)
消化不良	18 (5.1)	7 (2.0)	1 (1.3)	19 (4.4)
ほてり	18 (5.1)	19 (5.4)	5 (6.7)	23 (5.3)
高血圧	18 (5.1)	13 (3.7)	5 (6.7)	23 (5.3)
咳嗽	17 (4.8)	13 (3.7)	7 (9.3)	24 (5.6)
血中クレアチニン増加	16 (4.5)	2 (0.6)	4 (5.3)	20 (4.7)
浮動性めまい	16 (4.5)	12 (3.4)	12 (16.0)	28 (6.5)
筋肉痛	16 (4.5)	18 (5.1)	3 (4.0)	19 (4.4)
上腹部痛	13 (3.7)	11 (3.1)	4 (5.3)	17 (4.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	13 (3.7)	12 (3.4)	6 (8.0)	19 (4.4)
体重減少	12 (3.4)	8 (2.3)	8 (10.7)	20 (4.7)
好中球数減少	9 (2.5)	8 (2.3)	6 (8.0)	15 (3.5)
末梢性浮腫	7 (2.0)	9 (2.6)	4 (5.3)	11 (2.6)
紅斑	6 (1.7)	2 (0.6)	4 (5.3)	10 (2.3)
低マグネシウム血症	5 (1.4)	2 (0.6)	4 (5.3)	9 (2.1)
末梢性感覚ニューロパチー	4 (1.1)	6 (1.7)	5 (6.7)	9 (2.1)
上気道感染	4 (1.1)	2 (0.6)	6 (8.0)	10 (2.3)
心電図 QT 延長	3 (0.8)	0	4 (5.3)	7 (1.6)
鼓腸	1 (0.3)	3 (0.9)	4 (5.3)	5 (1.2)
鼻閉	1 (0.3)	0	6 (8.0)	7 (1.6)

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted in descending frequency of PT in the capivasertib + fulvestrant arm of CAPItello-291. Patients with multiple AEs are counted once for each PT.

[b] These PTs are included in the AESI grouped term of rash.

MedDRA Version 25.0.

Source: Table 2.7.4.3.2, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

各試験でよく見られた有害事象の詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 12.2.2 項、D3610C00001 試験パート E CSR Addendum 8.2.2 項及び D3610C00001 試験パート F CSR Addendum 8.2.2 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.1.2 よく見られる有害事象：カピバセルチブ単剤投与併合集団

カピバセルチブ単剤投与併合集団で最もよく見られた有害事象（発現割合 5%超）を表 11 に示す。

カピバセルチブ単剤投与併合集団で、最もよく見られた有害事象は下痢（79.4%）、悪心（52.7%）及び高血糖（43.6%）であった。

表 11 最もよく見られた有害事象（発現割合 5%超）：カピバセルチブ単剤投与併合集団（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	Number (%) of patients [a] 480 mg BD (4 days on, 3 days off) (N = 165)
Patients with any AE	165 (100.0)
下痢	131 (79.4)
悪心	87 (52.7)
高血糖	72 (43.6)
疲労	68 (41.2)
嘔吐	67 (40.6)
食欲減退	50 (30.3)
斑状丘疹状皮疹	49 (29.7)
腹痛	36 (21.8)
頭痛	31 (18.8)
発熱	27 (16.4)
貧血	26 (15.8)
末梢性浮腫	25 (15.2)
皮膚乾燥	24 (14.5)
便秘	23 (13.9)
咳嗽	21 (12.7)
血中クレアチニン増加	20 (12.1)
浮動性めまい	20 (12.1)
蛋白尿	20 (12.1)
口内炎	20 (12.1)
背部痛	19 (11.5)
低カリウム血症	17 (10.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (9.7)
口内乾燥	16 (9.7)
そう痒症	16 (9.7)

表 11　　最もよく見られた有害事象（発現割合 5%超）：カピバセルチブ単剤投与併合集団（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	Number (%) of patients [a] 480 mg BD (4 days on, 3 days off) (N = 165)
関節痛	15 (9.1)
無力症	15 (9.1)
低マグネシウム血症	15 (9.1)
尿路感染	15 (9.1)
発疹	14 (8.5)
脱水	13 (7.9)
四肢痛	13 (7.9)
呼吸困難	12 (7.3)
斑状皮疹	12 (7.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (6.7)
筋骨格痛	11 (6.7)
上腹部痛	10 (6.1)
不安	10 (6.1)
高血圧	10 (6.1)
筋肉痛	10 (6.1)
口腔咽頭痛	10 (6.1)
腹部膨満	9 (5.5)
味覚不全	9 (5.5)
鼻閉	9 (5.5)
体重減少	9 (5.5)

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted in descending frequency of PT.

Note: Monotherapy 480 mg BD (4 days on 3 days off) intermittent dosing pool includes the following studies: FTIH study (D3610C00001; Parts A, B, C, D), Japanese safety/PK study (D3610C00004), and formulation/food study (D3610C00007).

Source: Table 2.7.4.11.2.2, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

各試験でよく見られた有害事象の詳細は、D3610C00001 試験パート A/B Core CSR 8.2.2 項、D3610C00001 試験パート C CSR Addendum 8.2.2 項、D3610C00001 試験パート D CSR Addendum 8.2.2 項、D3610C00004 試験 CSR 8.2.2 項、及び D3610C00007 試験 CSR 8.2.2 項を参照のこと。

カピバセルチブ単剤投与併合集団の試験での CTCAE Grade 3 以上の有害事象の要約は、D3610C00001 試験パート A/B Core CSR 8.2.3 項、D3610C00001 試験パート C CSR Addendum 8.2.3 項、D3610C00001 試験パート D CSR Addendum 8.2.3 項、D3610C00004 試験 CSR 8.2.3 項、及び D3610C00007 試験 CSR 8.2.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.1.3 重症度別の有害事象：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

CAPItello-291 試験の両投与群の患者に発現した有害事象の最大 CTCAE Grade のほとんどは 1 又は 2（カピバセルチブ+フルベストラント群で Grade 1 が 14.6%及び Grade 2 が 39.2%、プラセボ+フルベストラント群で Grade 1 が 32.9%及び Grade 2 が 33.7%）であった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.3.3 参照）。

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で発現した CTCAE Grade 3 以上の有害事象（いずれかの投与群又は併合集団で発現割合 2%超）を表 12 に示す。

CAPItello-291 試験のカピバセルチブ+フルベストラント群では、CTCAE Grade 3 以上の有害事象は 152 例（42.8%）に発現した。CAPItello-291 試験のカピバセルチブ+フルベストラント群に発現した有害事象は 3630 件であり、そのうち、CTCAE Grade 3 以上の有害事象は 275 件（7.6%）であった（CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.2.2.1 参照）。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（基本語別）は、下痢（9.3%）、斑状丘疹状皮疹（6.2%）及び発疹（5.4%）であった。注目すべき有害事象である発疹（グループ化事象）の CTCAE Grade 3 以上の発現割合は、プラセボ+フルベストラント群（0.3%）と比較してカピバセルチブ+フルベストラント群（12.1%）で高かった（2.7.4.2.1.5.3 項）。

表 12 CTCAE Grade 3 以上の有害事象（いずれかの投与群又は併合集団で発現割合 2%超）：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
MedDRA PT	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Patients with any CTCAE ≥ Grade 3 AE	152 (42.8)	55 (15.7)	40 (53.3)	192 (44.7)
下痢	33 (9.3)	1 (0.3)	4 (5.3)	37 (8.6)
斑状丘疹状皮疹 [b]	22 (6.2)	0	8 (10.7)	30 (7.0)
発疹 [b]	19 (5.4)	1 (0.3)	0	19 (4.4)
高血糖	8 (2.3)	1 (0.3)	4 (5.3)	12 (2.8)
低カリウム血症	8 (2.3)	0	1 (1.3)	9 (2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.0)	3 (0.9)	3 (4.0)	10 (2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.0)	7 (2.0)	3 (4.0)	10 (2.3)
嘔吐	6 (1.7)	2 (0.6)	2 (2.7)	8 (1.9)
悪心	3 (0.8)	2 (0.6)	3 (4.0)	6 (1.4)
脱水	2 (0.6)	0	2 (2.7)	4 (0.9)
背部痛	1 (0.3)	3 (0.9)	3 (4.0)	4 (0.9)
心電図 QT 延長	1 (0.3)	0	2 (2.7)	3 (0.7)

表 12　CTCAE Grade 3 以上の有害事象（いずれかの投与群又は併合集団で発現割合 2%超）：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
MedDRA PT	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
高カルシウム血症	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (2.7)	3 (0.7)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	2 (2.7)	2 (0.5)

[a] Number (%) of patients with AEs of CTCAE Grade 3 or higher, sorted in descending frequency of PT in the capivasertib + fulvestrant arm of CAPItello-291. Patients with multiple AEs are counted once for each PT.

[b] These PTs are included in the AESI grouped term of rash.

CTCAE Version 4.0 was used in the FTIH study (D3610C00001) and Version 5.0 in CAPItello-291.
MedDRA Version 25.0.
Source: Table 2.7.4.3.5, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

各試験における重症度別の有害事象の詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 12.2.3 項、D3610C00001 試験パート E CSR Addendum 8.2.3 項及び D3610C00001 試験パート F CSR Addendum 8.2.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.2　死亡：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

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で認められた死亡の発現状況を表 13 に、器官別大分類及び基本語別の死亡に至った有害事象を表 14 に示す。

CAPItello-291 試験の DCO1 時点で、カピバセルチブ+フルベストラント群で 87 例（24.5%）、プラセボ+フルベストラント群で 107 例（30.6%）の死亡が認められた。死亡の大部分は原疾患のみに関連していた。

表 13　死亡の発現状況：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）

	Number (%) of patients			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
Category	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Total number of deaths	87 (24.5)	107 (30.6)	48 (64.0)	135 (31.4)
Death related to disease under investigation only [a]	79 (22.3)	101 (28.9)	43 (57.3)	122 (28.4)

表 13　死亡の発現状況：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）

Category	Number (%) of patients			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
AE with outcome of death only [b]	4 (1.1)	1 (0.3)	0	4 (0.9)
AE with outcome of death and death related to disease under investigation[b]	0	0	0	0
AE with outcome of death and AE onset date falling after 30 (+ 7) days following the last dose of study treatment [c]	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
Other deaths [d]	3 (0.8)	5 (1.4)	5 (6.7)	8 (1.9)

[a] Death related to disease under investigation as determined by the investigator.

[b] 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.

[c] Investigators were not obligated to actively seek AEs in patients who had already completed follow-up. The AE reported in this category had the PT General physical health deterioration and was not considered related to treatment.

[d] Patients who died and are not captured in the earlier categories. Investigators were not obligated to actively seek AEs in patients who had already completed follow-up. This category includes deaths that occurred after follow-up had been completed, were not reported as AEs, and were not only related to the disease under investigation.

Source: Table 2.7.4.7.1, Safety Appendices in Module 5.3.5.3; and Table 14.3.5.5, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.

表 14　器官別大分類及び基本語別の死亡に至った有害事象：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）

SOC MedDRA PT	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Patients with AE with outcome of death	4 (1.1)	1 (0.3)	0	4 (0.9)
感染症および寄生虫症	2 (0.6)	1 (0.3)	0	2 (0.5)
誤嚥性肺炎	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
敗血症	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)

表 14　器官別大分類及び基本語別の死亡に至った有害事象：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）

SOC MedDRA PT	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
COVID-19	0	1 (0.3)	0	0
心臓障害	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
急性心筋梗塞	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
神経系障害	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
脳出血	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)

[a] Number (%) of patients with AE with outcome of death, sorted in descending frequency of SOC and PT in the capivasertib + fulvestrant arm of CAPItello-291.

MedDRA Version 25.0.

Source: Table 2.7.4.7.2, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

各試験で認められた死亡の詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 12.3.1 項、D3610C00001 試験パート E CSR Addendum 8.3.1 項及び D3610C00001 試験パート F CSR Addendum 8.3.1 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1　その他の重篤な有害事象：CAPItello-291 試験、D3610C00001 試験併合集団、カピバセルチブ+フルベストラント投与併合集団

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で発現した重篤な有害事象の要約を表 15 に示す。

CAPItello-291 試験における重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ+フルベストラント群（8.0%）と比較してカピバセルチブ+フルベストラント群（16.1%）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重篤な有害事象（基本語別）は、下痢（1.7%）、斑状丘疹状皮疹（1.4%）及び嘔吐（1.1%）であった。重篤な発疹（グループ化事象）の発現割合はカピバセルチブ+フルベストラント群で 2.0%であり、プラセボ+フルベストラント群では認められなかった（2.7.4.2.1.5.3 項）。

表 15　基本語別の重篤な有害事象：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（CAPItello-291 試験のカピバセルチブ投与患者 2 例以上に発現）（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Patients with any SAE	57 (16.1)	28 (8.0)	24 (32.0)	81 (18.8)
下痢	6 (1.7)	1 (0.3)	0	6 (1.4)
斑状丘疹状皮疹 [b]	5 (1.4)	0	1 (1.3)	6 (1.4)
嘔吐	4 (1.1)	2 (0.6)	3 (4.0)	7 (1.6)
急性腎障害	3 (0.8)	0	0	3 (0.7)
高血糖	3 (0.8)	0	1 (1.3)	4 (0.9)
無力症	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)
誤嚥性肺炎	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)
敗血症	2 (0.6)	1 (0.3)	0	2 (0.5)

[a] Number (%) of patients with SAEs, sorted in descending frequency of PT in the capivasertib + fulvestrant arm of CAPItello-291.

[b] This PT is included in the AESI grouped term of rash.

MedDRA Version 25.0.

Source: Table 2.7.4.6.1, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

各試験の重篤な有害事象の詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 12.3.2 項、D3610C00001 試験パート E CSR Addendum 8.3.2 項及び D3610C00001 試験パート F CSR Addendum 8.3.2 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.3.2　その他の重篤な有害事象：カピバセルチブ単剤投与併合集団

カピバセルチブ単剤投与併合集団で発現した重篤な有害事象の要約を表 16 に示す。

カピバセルチブ単剤投与併合集団で最もよく見られた重篤な有害事象は、下痢（6.7%）、嘔吐（4.2%）及び高血糖（3.0%）であった。

表 16　基本語別の重篤な有害事象：カピバセルチブ単剤投与併合集団（2 例以上に発現）（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	Number (%) of patients [a]
	480 mg BD (4 days on, 3 days off) (N = 165)
Patients with any SAE	71 (43.0)
下痢	11 (6.7)
嘔吐	7 (4.2)
高血糖	5 (3.0)

表 16　基本語別の重篤な有害事象：カピバセルチブ単剤投与併合集団（2 例以上に発現）（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	Number (%) of patients [a] 480 mg BD (4 days on, 3 days off) (N = 165)
斑状丘疹状皮疹	4 (2.4)
急性腎障害	3 (1.8)
脱水	3 (1.8)
薬物過敏症	3 (1.8)
呼吸困難	3 (1.8)
疲労	3 (1.8)
悪心	3 (1.8)
胸水	3 (1.8)
小腸閉塞	3 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.2)
錯乱状態	2 (1.2)
頭痛	2 (1.2)
高カルシウム血症	2 (1.2)
低カリウム血症	2 (1.2)
低マグネシウム血症	2 (1.2)
肺塞栓症	2 (1.2)
紅斑性皮疹	2 (1.2)
丘疹性皮疹	2 (1.2)
敗血症	2 (1.2)
腫瘍疼痛	2 (1.2)
尿路感染	2 (1.2)

[a] Number (%) of patients with SAEs, sorted in descending frequency of PT.

Note: Monotherapy 480 mg BD (4 days on 3 days off) intermittent dosing pool includes the following studies: FTIH study (D3610C00001; Parts A, B, C, D), Japanese safety/PK study (D3610C00004), and formulation/food study (D3610C00007).

Source: Table 2.7.4.11.3, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

各試験の重篤な有害事象の詳細は、D3610C00001 試験パート A/B Core CSR 8.3.2 項、D3610C00001 試験パート C CSR Addendum 8.3.2 項、D3610C00001 試験パート D CSR Addendum 8.3.2 項、D3610C00004 試験 CSR 8.3.2 項及び D3610C00007 試験 CSR 8.3.2 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象：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

CAPItello-291 試験でカピバセルチブ／プラセボの用量変更（休薬又は減量）又は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で 44.5%、プラセボ+フルベストラント群で 12.0%であった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.3.16 参照）。

2.7.4.2.1.4.1 カピバセルチブの投与中止に至った有害事象

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でカピバセルチブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象を表 17 に示す。

CAPItello-291 試験でカピバセルチブ／プラセボの投与中止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（2.3%）と比較してカピバセルチブ+フルベストラント群（13.0%）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投与中止に至った有害事象（基本語別）は、発疹（3.1%）並びに下痢及び嘔吐（各 2.0%）であった。注目すべき有害事象である発疹（グループ化事象）については、カピバセルチブ+フルベストラント群でカピバセルチブの投与中止に至った有害事象の発現割合は 4.5%であり、プラセボ+フルベストラント群でプラセボの投与中止に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.5.3 項）。

表 17　基本語別のカピバセルチブ／プラセボの投与中止に至った有害事象（CAPItello-291 試験のカピバセルチブ投与患者 2 例以上に発現）：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
MedDRA PT	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Patients with any AE leading to discontinuation of capivasertib/placebo	46 (13.0)	8 (2.3)	6 (8.0)	52 (12.1)
発疹 [b]	11 (3.1)	0	0	11 (2.6)
下痢	7 (2.0)	0	0	7 (1.6)
嘔吐	7 (2.0)	2 (0.6)	0	7 (1.6)
斑状丘疹状皮疹 [b]	5 (1.4)	0	1 (1.3)	6 (1.4)
発熱	4 (1.1)	0	0	4 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.8)	0	0	3 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.8)	1 (0.3)	0	3 (0.7)
悪心	3 (0.8)	1 (0.3)	0	3 (0.7)
急性腎障害	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)
薬疹	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)

表 17　基本語別のカピバセルチブ／プラセボの投与中止に至った有害事象（CAPItello-291 試験のカピバセルチブ投与患者 2 例以上に発現）：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
MedDRA PT	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
錯感覚	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)
敗血症	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)
蕁麻疹	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)

[a] Number (%) of patients with AEs leading to discontinuation of capivasertib/placebo, sorted in descending frequency of PT in the capivasertib + fulvestrant arm of CAPItello-291.

[b] These PTs are included in the AESI grouped term of rash.

MedDRA Version 25.0.

Source: Table 2.7.4.8.2, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

2.7.4.2.1.4.2　カピバセルチブの用量変更に至った有害事象

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でカピバセルチブ／プラセボの休薬に至った有害事象を表 18 に示す。各試験のカピバセルチブ／プラセボの用量変更に至った有害事象の詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 12.3.4 項、D3610C00001 試験パート E CSR Addendum 8.2.5 項及び D3610C00001 試験パート F CSR Addendum 8.2.5 項を参照のこと。

CAPItello-291 試験でカピバセルチブ／プラセボ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（12.3%）と比較してカピバセルチブ+フルベストラント群（38.9%）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休薬に至った有害事象（基本語別）は、下痢（9.9%）、斑状丘疹状皮疹（6.8%）及び発疹（4.8%）であった。注目すべき有害事象である発疹（グループ化事象）については、カピバセルチブ+フルベストラント群でカピバセルチブの休薬に至った有害事象の発現割合は 11.8%であり、プラセボ+フルベストラント群でプラセボの休薬に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.5.3 項）。

表 18　基本語別のカピバセルチブ／プラセボの休薬に至った有害事象（CAPItello-291 試験のカピバセルチブ投与患者 2 例以上に発現）：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
MedDRA PT	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Patients with any AE leading to dose interruption of capivasertib/placebo	138 (38.9)	43 (12.3)	29 (38.7)	167 (38.8)
下痢	35 (9.9)	3 (0.9)	2 (2.7)	37 (8.6)
斑状丘疹状皮疹 [b]	24 (6.8)	0	7 (9.3)	31 (7.2)
発疹 [b]	17 (4.8)	0	1 (1.3)	18 (4.2)
嘔吐	11 (3.1)	2 (0.6)	1 (1.3)	12 (2.8)
COVID-19	10 (2.8)	0	0	10 (2.3)
高血糖	9 (2.5)	3 (0.9)	4 (5.3)	13 (3.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (2.3)	5 (1.4)	3 (4.0)	11 (2.6)
悪心	8 (2.3)	2 (0.6)	2 (2.7)	10 (2.3)
発熱	8 (2.3)	3 (0.9)	0	8 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.7)	4 (1.1)	3 (4.0)	9 (2.1)
無力症	6 (1.7)	0	0	6 (1.4)
そう痒症	6 (1.7)	0	0	6 (1.4)
尿路感染	6 (1.7)	2 (0.6)	2 (2.7)	8 (1.9)
疲労	4 (1.1)	1 (0.3)	0	4 (0.9)
薬疹	3 (0.8)	0	0	3 (0.7)
多形紅斑	3 (0.8)	0	0	3 (0.7)
低カリウム血症	3 (0.8)	0	0	3 (0.7)
口内炎	3 (0.8)	0	0	3 (0.7)
急性腎障害	2 (0.6)	0	1 (1.3)	3 (0.7)
血中クレアチニン増加	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)
膀胱炎	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)
消化不良	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)
駆出率減少	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)
心電図 QT 延長	2 (0.6)	0	2 (2.7)	4 (0.9)
頭痛	2 (0.6)	0	1 (1.3)	3 (0.7)
帯状疱疹	2 (0.6)	1 (0.3)	0	2 (0.5)
低ナトリウム血症	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)

表 18　基本語別のカピバセルチブ／プラセボの休薬に至った有害事象（CAPItello-291 試験のカピバセルチブ投与患者 2 例以上に発現）：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
MedDRA PT	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
血小板数減少	2 (0.6)	1 (0.3)	0	2 (0.5)
丘疹性皮疹 [b]	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)
歯感染	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)
上気道感染	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.3)	3 (0.7)
蕁麻疹	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)

[a] Number (%) of patients with AEs leading to dose interruption of capivasertib/placebo, sorted in descending frequency of PT in the capivasertib + fulvestrant arm of CAPItello-291.

[b] These PTs are included in the AESI grouped term of rash.

MedDRA Version 25.0.

Source: Table 2.7.4.3.13, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

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でカピバセルチブ／プラセボの減量に至った有害事象を表 19 に示す。各試験のカピバセルチブ／プラセボの減量に至った有害事象の詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 12.3.4 項、D3610C00001 試験パート E CSR Addendum 8.2.5 項及び D3610C00001 試験パート F CSR Addendum 8.2.5 項を参照のこと。

CAPItello-291 試験でカピバセルチブ／プラセボ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（1.7%）と比較してカピバセルチブ+フルベストラント群（19.7%）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減量に至った有害事象（基本語別）は、下痢（7.9%）、斑状丘疹状皮疹（2.5%）及び嘔吐（1.7%）であった。カピバセルチブの減量に至った発疹（グループ化事象）の発現割合はカピバセルチブ+フルベストラント群で 4.5%であり、プラセボ+フルベストラント群ではプラセボの減量に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.5.3 項）。

表 19　基本語別のカピバセルチブ／プラセボの減量に至った有害事象（CAPItello-291 試験のカピバセルチブ投与患者 2 例以上に発現）：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
MedDRA PT	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Patients with any AE leading to dose reduction of capivasertib/placebo	70 (19.7)	6 (1.7)	5 (6.7)	75 (17.4)
下痢	28 (7.9)	0	2 (2.7)	30 (7.0)
斑状丘疹状皮疹 [b]	9 (2.5)	0	2 (2.7)	11 (2.6)
嘔吐	6 (1.7)	0	0	6 (1.4)
悪心	5 (1.4)	0	0	5 (1.2)
発疹 [b]	5 (1.4)	0	0	5 (1.2)
疲労	4 (1.1)	0	0	4 (0.9)
薬疹	3 (0.8)	0	0	3 (0.7)
発熱	3 (0.8)	1 (0.3)	0	3 (0.7)
食欲減退	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)
高血糖	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)
丘疹性皮疹 [b]	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)
口内炎	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)
体重減少	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)

[a] Number (%) of patients with AEs leading to dose reduction of capivasertib/placebo, sorted in descending frequency of PT in the capivasertib + fulvestrant arm of CAPItello-291.

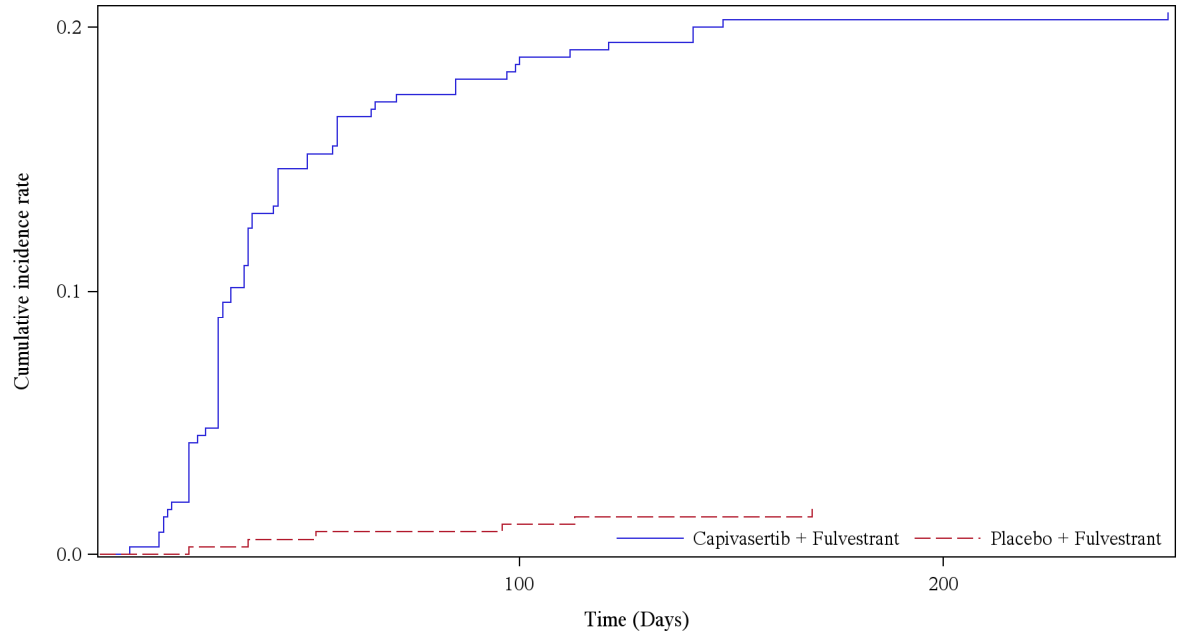
[b] These PTs are included in the AESI grouped term of rash.

MedDRA Version 25.0.

Source: Table 2.7.4.3.14, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

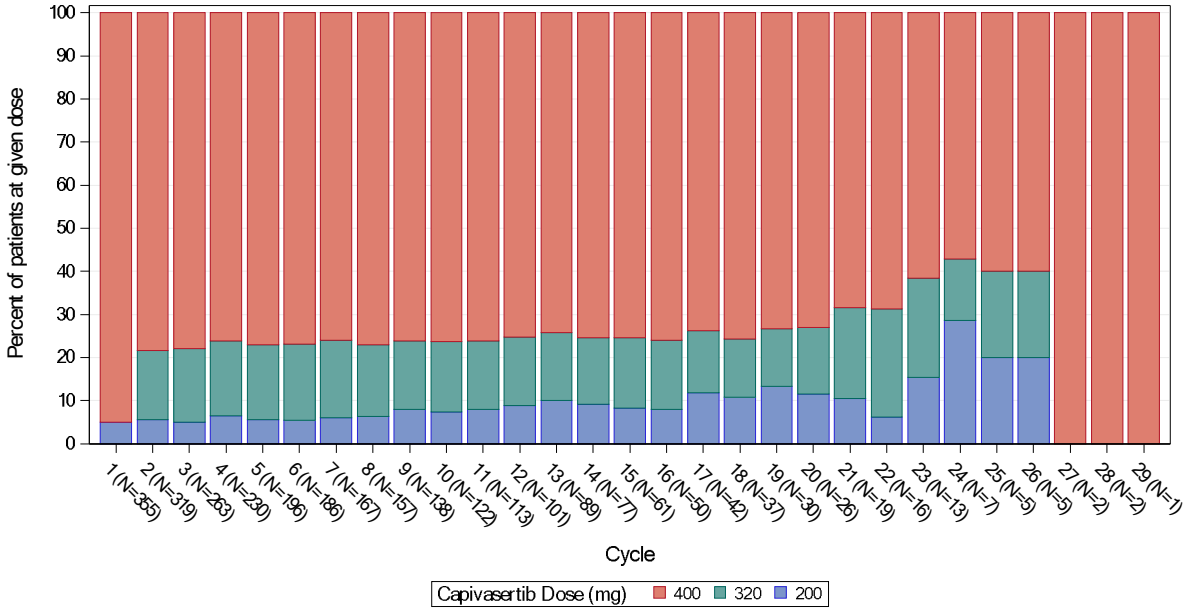
図 1 に示すように、カピバセルチブの初回の減量までの期間は短く、初期の投与サイクルで認められた。患者の大半が治験薬投与開始後 2 か月以内に安定用量に達した（図 2）。

図 1　　カピバセルチブ／プラセボの初回の減量に至った有害事象の累積発現割合：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団）



Cumulative incidence rate is derived using raw cumulative incidence rate.
Source: Figure 14.3.9.13.2.1, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.

図 2　　カピバセルチブの経時的な用量変更プロファイルの積み上げ縦棒プロット：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団）



Dose interruptions are based on dosing at the start of each cycle.
Source: Figure 14.3.9.13.5.1, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.

2.7.4.2.1.4.3 その他の重要な有害事象

CAPItello-291 試験並びに D3610C00001 試験パート E 及び F では、その他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 高血糖

高血糖は、CAPItello-291 試験で注目すべき有害事象として事前に特定し、MedDRA 基本語の血中ブドウ糖増加及び高血糖と定義した。注目すべき有害事象である高血糖の発現状況を表 20 に示す。

CAPItello-291 試験では、スクリーニング時に HbA1c が 8.0%未満（63.9 mmol/mol）、かつインスリン治療が不要な 2 型糖尿病の患者は適格とし、1 型糖尿病の患者は不適格とした。カピバセルチブ+フルベストラント群の 34 例（9.6%）及びプラセボ+フルベストラント群の 20 例（5.7%）がベースライン時に糖尿病を有していた（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.13.7 参照）。高血糖の事象が発現した患者のうち、カピバセルチブ+フルベストラント群の 10 例及びプラセボ+フルベストラント群の 4 例は糖尿病の既往歴を有していた。

想定されたとおり、高血糖（グループ化事象）の発現割合は、プラセボ+フルベストラント群（4.0%）と比較してカピバセルチブ+フルベストラント群（16.9%）で高かった。高血糖の事象が発現したカピバセルチブ+フルベストラント群の 60 例のうち、52 例（86.7%）の事象の最大 CTCAE Grade は 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 4 の高血糖（基本語）は、カピバセルチブ+フルベストラント群の 1/60 例（1.7%）で発現した。本患者は肥満の現病歴を有していた。本患者はカピバセルチブの最終投与後 5 日に Grade 4 の高血糖（基本語）を発現し、知覚異常を認めた。その 2 日後に重篤な有害事象である敗血症も発現し、その翌日に死亡した（本患者の叙述については CAPItello-291 試験 CSR 14.4 項参照）。

カピバセルチブ+フルベストラント群では、高血糖の事象の発現までの時間の中央値は 15.0 日であり、その有病率は長期間一定であった（図 3）。カピバセルチブ+フルベストラント群で高血糖に対して治療を要した患者（28/60 例［46.7%］）で、最も多く使用された抗糖尿病薬はメトホルミンであった。カピバセルチブの休薬（9/60 例［15.0%］）又は減量（2/60 例［3.3%］）を要した患者はわずかであり、カピバセルチブの投与中止に至った患者は 1 例であった。高血糖の事象は 37/60 例（61.7%）で回復又は軽快し、DCO 時点では、28/60 例（46.7%）で未回復（2 件以上の高血糖の事象を発現し、転帰が異なった場合はそれぞれの転帰に含めた）であった。3/60 例（5.0%）の高血糖（基本語）は重篤であり、そのうち、本事象により 1/60 例（1.7%）（上述の Grade 4 の高血糖［基本語］を発現した患者）がカピバセルチブの投与を中止し、1/60 例（1.7%）がカピバセルチブを休薬した（CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.4.4.3 参照）。

試験対象集団において、ベースライン時及びカピバセルチブ+フルベストラント群での投与期間中、空腹時グルコースの中央値は両投与群で基準値範囲内であった（CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.7.2.1 及び Figure 14.3.7.9.2 参照）。空腹時グルコース（絶食は治験実施計画書で定義し、絶食期間を規定したが、患者の絶食状況は未収集）の CTCAE Grade の変動（増加）が認められた患者は、プラセボ+フルベストラント群（95/348 例［27.3%］）と比較してカピバセルチブ+フルベストラント群（129/352 例［データが評価可能であった患者］［36.6%］）で多く、大半（カピバセルチブ+フルベストラント 101/352 例［28.7%］、プラセボ+フルベストラント群 87/348 例［25.0%］）が最大 1 Grade の増加であった（CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.9.2.3 参

照）。治験実施計画書で規定した時点で評価した空腹時グルコースの中央値に、両投与群で経時的に顕著な変化は認められなかった。絶食の有無を問わないグルコースのベースラインからの変化量の中央値は、Cycle 1 Week 1 Day 1（規定した投与後 4 時間及び未規定の時点でのグルコース評価）時点では、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。当該検体の採取時期は、空腹時又は非空腹時のいずれの可能性もあった（CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.7.2.1 参照）。高血糖に関連するその他の有害事象については、2.7.4.2.1.6.4 項に示す。

試験対象集団において、ベースライン時の HbA1c の中央値は、両投与群ともに基準値範囲内であった。カピバセルチブ+フルベストラント群の HbA1c の中央値は、Cycle 4（初回の評価時点）に ULN 近くまで約 0.5%上昇し、その後の投与期間中は一定であった。プラセボ+フルベストラント群の HbA1c もベースライン時から一貫して増加したが、カピバセルチブ+フルベストラント群と比較して数値的に低かった（CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.7.2.1 及び Figure 14.3.7.9.2 参照）。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 ULN を超え、データが評価可能であった患者は、カピバセルチブ+フルベストラント群では 129/254 例（50.8%）、プラセボ+フルベストラント群では 45/250 例（18.0%）であった（CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.7.6.1 参照）。

CAPItello-291 試験のグルコース代謝（グルコース及び HbA1c）の詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 12.4.3 項を参照のこと。

表 20　高血糖の事象の特性：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Patients experiencing hyperglycaemia [a]	60 (16.9)	14 (4.0)	16 (21.3)	76 (17.7)
SAEs	3 (0.8)	0	1 (1.3)	4 (0.9)
Maximum AE severity [b]				
CTCAE Grade 1	26 (7.3)	8 (2.3)	4 (5.3)	30 (7.0)
CTCAE Grade 2	26 (7.3)	5 (1.4)	8 (10.7)	34 (7.9)
CTCAE Grade 3	7 (2.0)	1 (0.3)	3 (4.0)	10 (2.3)
CTCAE Grade 4	1 (0.3)	0	1 (1.3)	2 (0.5)
CTCAE Grade 5	0	0	0	0
Median number of AEs of hyperglycaemia [a] per patient (IQR)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)
Median time to onset in days of first AE of hyperglycaemia [a] per patient (IQR)	15.0 (1.0-51.0)	47.5 (28.0-120)	11.0 (2.5-42.5)	15.0 (1.0-51.0)
AESI leading to capivasertib/placebo dose modification or discontinuation				

表 20　高血糖の事象の特性：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
AESI leading to capivasertib/placebo dose reduction for hyperglycaemia [a]	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)
AESI leading to capivasertib/placebo dose interruption for hyperglycaemia [a]	9 (2.5)	3 (0.9)	4 (5.3)	13 (3.0)
AESI leading to capivasertib/placebo discontinuation for hyperglycaemia [a]	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Medical history of diabetes mellitus [c]	10 (2.8)	4 (1.1)	0	10 (2.3)
Treatment required for hyperglycaemia [a,d]	28 (7.9)	4 (1.1)	8 (10.7)	36 (8.4)
Patients receiving antidiabetic agent [d]				
Metformin [e]	18 (5.1)	3 (0.9)	7 (9.3)	25 (5.8)
Insulin [f]	10 (2.8)	2 (0.6)	3 (4.0)	13 (3.0)
Other [g]	10 (2.8)	1 (0.3)	0	10 (2.3)
Outcome of hyperglycaemia [a]: recovered/recovering [h]	37 (10.4)	11 (3.1)	12 (16.0)	49 (11.4)
Outcome of hyperglycaemia [a]: not recovered	28 (7.9)	4 (1.1)	5 (6.7)	33 (7.7)

[a] The hyperglycaemia medical concept search included the following PTs: Blood glucose increased, Hyperglycaemia.

[b] In patients where more than one AE of hyperglycaemia occurred, the severity represented above is on a patient-level using the highest CTCAE Grade event of hyperglycaemia reported.

[c] A medical history of diabetes mellitus was identified through a coded search for select PTs indicating of or suggestive for diabetes.

[d] According to yes/ no tick box on Adverse Event CRF page.

[e] Includes patients receiving medication of biguanides and/or combination of oral blood glucose-lowering drugs.

[f] Includes patients receiving medication of insulin and/or analogues.

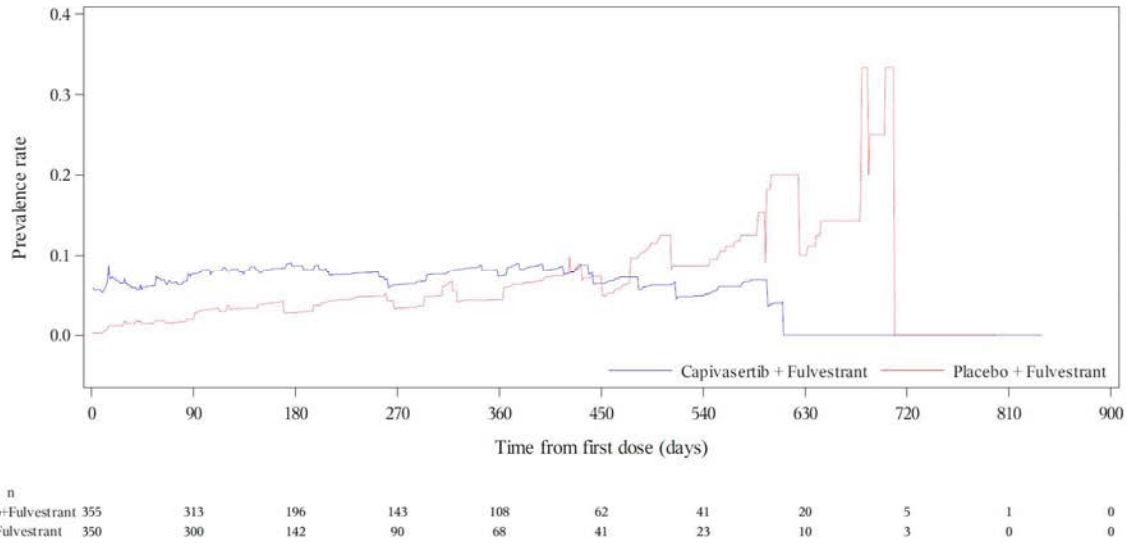
[g] Includes patients receiving blood glucose lowering drugs, excluding insulins and/or other drugs used in diabetes.

[h] Includes terms of recovered, recovered with sequelae, and recovering. Each patient will only be counted once per category, a patient will be counted in more than one category if the outcomes are different.

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

CTCAE Version 4.0 was used in the FTIH study (D3610C00001) and Version 5.0 in CAPItello 291.
MedDRA Version 25.0.
Source: Table 2.7.4.5.1, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

図 3　　注目すべき有害事象の高血糖のグループ化事象の有病率：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団）



n										
Capivasertib+Fulvestrant	355	313	196	143	108	62	41	20	5	1	0
Placebo+Fulvestrant	350	300	142	90	68	41	23	10	3	0	0

Includes AESIs with an onset date on/after date of first dose, AESIs with onset date prior to dosing which worsen after dosing, and AESIs occurring up to 30 days (+ 7 days) following date of last dose.
Source: Figure 14.3.3.5.1, CAPItello 291 CSR, Module 5.3.5.1.

注目すべき有害事象の高血糖の詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 12.2.5.1 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.5.2　非感染性下痢

下痢は、CAPItello-291 試験で注目すべき有害事象として事前に特定し、MedDRA 基本語の下痢、排便回数増加及び消化管運動過剰と定義した。注目すべき有害事象の下痢の発現状況を表 21 に示す。

想定されたとおり、下痢（グループ化事象）の発現割合は、プラセボ+フルベストラント群（20.3%）と比較してカピバセルチブ+フルベストラント群（72.4%）で高かった。有害事象として報告された下痢の発現と同様に、患者報告アウトカムのデータでも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が、患者報告アウトカムのデータから、全身健康状態／健康関連の生活の質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（CAPItello-291 試験 CSR 11.1.4.1 項参照）。カピバセルチブ+フルベストラント群で下痢の事象を発現した 257 例のうち、164 例（63.8%）の事象の最大 CTCAE Grade は 1 であった。下痢の事象の発現までの時間の中央値は 8.0 日であり、投与初期に下痢を発現した患者が多かったことが示された。CAPItello-291 試験では、多くの治験責任（分担）医師は、下痢が継続している期間と下痢が認められない期間の両方に及ぶ間欠的な下痢を複数の下痢の事象として報告しているため、下痢の有病率（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices IEMT085 HLR133.1 参照）及び継続期間は慎

重に解釈すべきである。下痢に対して治療を要した患者は 151/257 例（58.8%）であり、カピバセルチブを休薬及び減量した患者は、それぞれ 35/257 例（13.6%）及び 28/257 例（10.9%）であった。下痢は 207/257 例（80.5%）で回復又は軽快し、DCO 時点で 73/257 例（28.4%）では未回復（2 件以上の下痢を発現し、転帰が異なった場合はそれぞれの転帰に含めた）であった。カピバセルチブ+フルベストラント群の 6/257 例（2.3%）の下痢（基本語）は重篤であった。

表 21　下痢の事象の特性：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Patients experiencing diarrhoea [a]	257 (72.4)	71 (20.3)	49 (65.3)	306 (71.2)
SAEs	6 (1.7)	1 (0.3)	0	6 (1.4)
Maximum AE severity [b]				
CTCAE Grade 1	164 (46.2)	61 (17.4)	32 (42.7)	196 (45.6)
CTCAE Grade 2	60 (16.9)	9 (2.6)	13 (17.3)	73 (17.0)
CTCAE Grade 3	33 (9.3)	1 (0.3)	4 (5.3)	37 (8.6)
CTCAE Grade 4	0	0	0	0
CTCAE Grade 5	0	0	0	0
Median number of AEs of diarrhoea [a] per patient (IQR)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)
Median time to onset in days of first AE of diarrhoea [a] per patient (IQR)	8.0 (2.0-22.0)	22.0 (10.0-57.0)	9.0 (2.0-24.0)	8.5 (2.0-23.0)
AESI leading to capivasertib/placebo dose modification or discontinuation				
AESI leading to capivasertib/placebo dose reduction for diarrhoea [a]	28 (7.9)	0	2 (2.7)	30 (7.0)
AESI leading to capivasertib/placebo dose interruption for diarrhoea [a]	35 (9.9)	3 (0.9)	2 (2.7)	37 (8.6)
AESI leading to capivasertib/placebo discontinuation for diarrhoea [a]	7 (2.0)	0	0	7 (1.6)
Treatment required for diarrhoea [a,c]	151 (42.5)	28 (8.0)	31 (41.3)	182 (42.3)
Loperamide [d]	135 (38.0)	27 (7.7)	29 (38.7)	164 (38.1)
Outcome of diarrhoea [a]: recovered/recovering [e]	207 (58.3)	58 (16.6)	42 (56.0)	249 (57.9)
Outcome of diarrhoea [a]: not recovered	73 (20.6)	19 (5.4)	16 (21.3)	89 (20.7)

表 21　下痢の事象の特性：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
AE of dehydration reported [f]	4 (1.1)	0	1 (1.3)	5 (1.2)
Patients experiencing hyponatremia [g]	3 (0.8)	1 (0.3)	0	3 (0.7)
Patients experiencing hypokalaemia [h]	8 (2.3)	0	1 (1.3)	9 (2.1)
Patients experiencing creatinine increase [i]	10 (2.8)	0	2 (2.7)	12 (2.8)
Patients experiencing AKI [j]	5 (1.4)	0	0	5 (1.2)

[a] The diarrhoea medical concept search included the following PTs: Diarrhoea, Frequent bowel movements, Gastrointestinal hypermotility.
[b] In patients where more than one AE of diarrhoea occurred, the severity represented above is on a patient-level using the highest CTCAE Grade AE of diarrhoea reported.
[c] According to yes/ no tick box on Adverse Event CRF page.
[d] Includes patients receiving medication of loperamide based on Anatomical Therapeutic Chemical code.
[e] Includes terms of recovered, recovered with sequelae, and recovering. Each patient will only be counted once per category, a patient will be counted in more than one category if the outcomes are different.
[f] Based on a PT of Dehydration during or within 7 days after a diarrhoea AE.
[g] Based on a PT of Hyponatremia during or within 7 days after a diarrhoea AE.
[h] Based on a PT of Hypokalaemia during or within 7 days after a diarrhoea AE.
[i] Based on a PT of Blood creatinine increase during or within 7 days after a diarrhoea AE.
[j] Based on a PT of Acute kidney injury during or within 7 days after a diarrhoea AE.

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
CTCAE Version 4.0 was used in the FTIH study (D3610C00001) and Version 5.0 in CAPItello 291.
MedDRA Version 25.0.
Source: Table 2.7.4.5.2, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

注目すべき有害事象の下痢の詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 12.2.5.2 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.5.3　発疹

発疹は、CAPItello-291 試験で注目すべき有害事象として事前に特定し、MedDRA 基本語の発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹及びそう痒性皮疹と定義した。注目すべき有害事象の発疹の発現状況を表 22 に示す。その他の皮膚に関連する有害事象は 2.7.4.2.1.6.2 項に、CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用（注目すべき有害事象の発疹の事象及びその他の皮膚に関連する有害事象に含めた基本語の複合）は 2.7.4.2.1.6.3 項に示す。

CAPItello-291 試験における発疹（グループ化事象）の発現割合は、プラセボ+フルベストラント群（7.1%）と比較してカピバセルチブ+フルベストラント群（38.0%）で高く、重症度もカピバセルチブ+フルベストラント群で高かった。発疹の発現件数の中央値は 1 件であった。発疹の事

象を発現したカピバセルチブ+フルベストラント群の 135 例のうち、92 例（68.1%）の事象の最大 CTCAE Grade は 1 又は 2 であった。発疹の事象の発現までの時間の中央値は 12.0 日であった。カピバセルチブ+フルベストラント群の発疹の有病率は、投与開始後約 1 か月の早期に約 30%のピークに達し、投与開始後 2 か月までに 10%を少し上回るまでに減少し、その後はプラセボ+フルベストラント群と約 10%の差を保って推移した（図 4）。カピバセルチブ+フルベストラント群で発疹を発現した患者のうち、発疹によりカピバセルチブの投与を中止したのは 16/135 例（11.9%）のみであったことから、発疹の有病率の減少は、カピバセルチブの投与中止によるものである可能性は低かった。これらのデータより、発疹の有害事象は管理可能である可能性が高いことが示された。

発疹に対して治療を要した患者（109/135 例［80.7%］）で、ほとんどの事象は外用副腎皮質ホルモン剤又は抗ヒスタミン剤による治療で管理可能であった。全身性コルチコステロイドを使用した患者は少数（28/109 例［25.7%］）であったことから、大半の発疹の事象は低強度の治療で管理可能であったことが示唆された。カピバセルチブを休薬及び減量した患者は、それぞれ 42/135 例（31.1%）及び 16/135 例（11.9%）であった。発疹は 121/135 例（89.6%）で回復又は軽快し、DCO 時点で 26/135 例（19.3%）では未回復（2 件以上の発疹の事象を発現し、転帰が異なった場合は、それぞれの転帰に含めた）であった。カピバセルチブ+フルベストラント群の 7/135 例（5.2%）の発疹は重篤であった。

表 22　発疹の事象の特性：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Patients experiencing rash [a]	135 (38.0)	25 (7.1)	24 (32.0)	159 (37.0)
SAEs	7 (2.0)	0	1 (1.3)	8 (1.9)
Maximum AE severity [b]				
CTCAE Grade 1	57 (16.1)	19 (5.4)	12 (16.0)	69 (16.0)
CTCAE Grade 2	35 (9.9)	5 (1.4)	4 (5.3)	39 (9.1)
CTCAE Grade 3	43 (12.1)	1 (0.3)	8 (10.7)	51 (11.9)
CTCAE Grade 4	0	0	0	0
CTCAE Grade 5	0	0	0	0
Median number of AEs of rash [a] per patient (IQR)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)
Median time to onset in days of first AE of rash [a] per patient (IQR)	12.0 (10.0-15.0)	48.0 (22.0-108)	14.5 (11.5-43.0)	12.0 (10.0-16.0)
AESI leading to capivasertib/placebo dose modification or discontinuation				
AESI leading to capivasertib/placebo dose reduction for rash [a]	16 (4.5)	0	2 (2.7)	18 (4.2)

表 22　発疹の事象の特性：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
AESI leading to capivasertib/placebo dose interruption for rash [a]	42 (11.8)	0	8 (10.7)	50 (11.6)
AESI leading to capivasertib/placebo discontinuation for rash [a]	16 (4.5)	0	1 (1.3)	17 (4.0)
Treatment required for rash [a,c]	109 (30.7)	14 (4.0)	19 (25.3)	128 (29.8)
Systemic corticosteroids [d]	28 (7.9)	2 (0.6)	11 (14.7)	39 (9.1)
Topical corticosteroids [e]	64 (18.0)	5 (1.4)	13 (17.3)	77 (17.9)
Antihistamines [f]	75 (21.1)	7 (2.0)	10 (13.3)	85 (19.8)
Outcome of rash [a]: recovered/recovering [g]	121 (34.1)	17 (4.9)	19 (25.3)	140 (32.6)
Outcome of rash [a]: not recovered	26 (7.3)	8 (2.3)	9 (12.0)	35 (8.1)

[a] The rash medical concept search included the following PTs: Rash, Rash macular, Rash maculo-papular, Rash papular, Rash pruritic.

[b] In patients where more than one AE of rash occurred, the severity represented above is on a patient-level using the highest CTCAE Grade AE of rash reported.

[c] According to yes/no tick box on Adverse Event CRF page.

[d] Includes patients receiving medication of systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins.

[e] Includes patients receiving medication of corticosteroids, dermatological preparations.

[f] Includes patients receiving medication of antihistamines for systemic use.

[g] Includes terms of recovered, recovered with sequelae, and recovering. Each patient will only be counted once per category, a patient will be counted in more than one category if the outcomes are different.

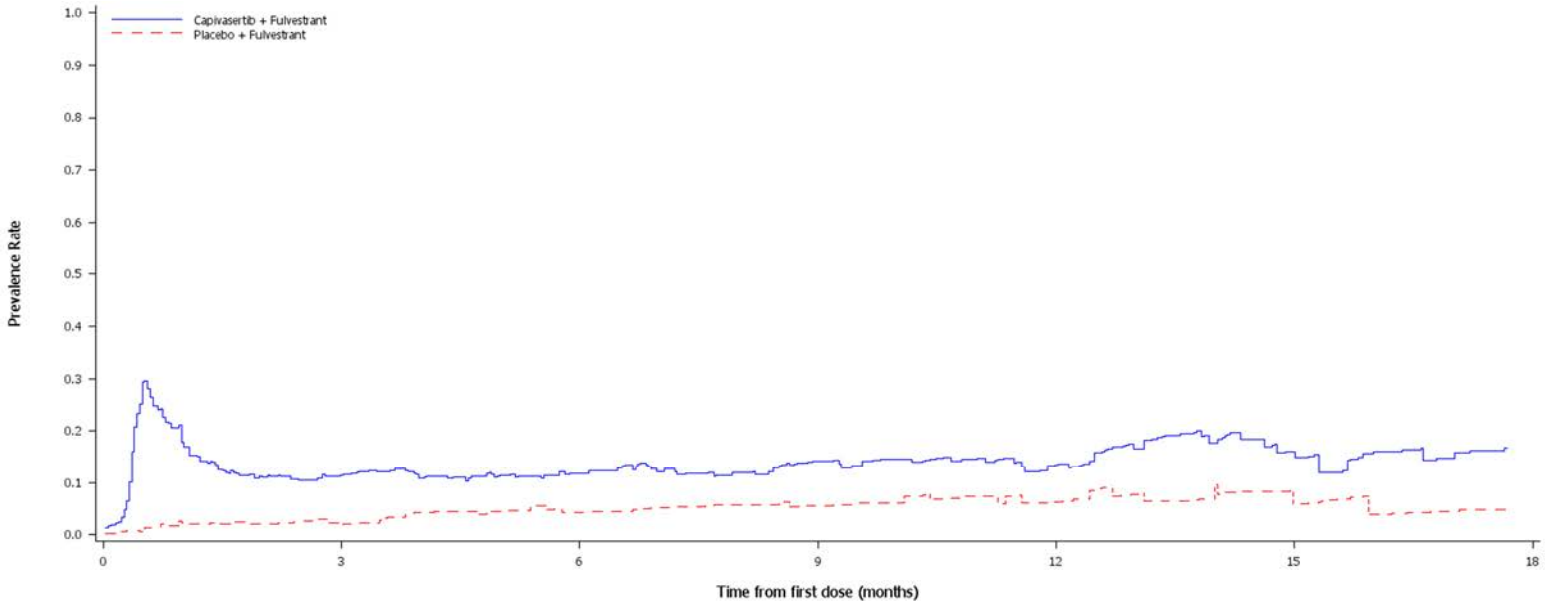
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

CTCAE Version 4.0 was used in the FTIH study (D3610C00001) and Version 5.0 in CAPItello 291.

MedDRA Version 25.0.

Source: Table 2.7.4.5.3, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

図 4　　注目すべき有害事象の発疹のグループ化事象の有病率：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団）



n at months	0	3	6	9	12	15
Capivasertib + Fulvestrant	355	286	196	142	103	54
Placebo + Fulvestrant	350	247	139	89	63	34

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

Data points have been removed if within either treatment group the number of patients at risk is < 20.

Source: IEMT085 HLR133.4, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

注目すべき有害事象の発疹の詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 12.2.5.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.5.4 QT 延長

QT 延長は、非臨床データに基づき、CAPItello-291 試験で注目すべき有害事象として事前に特定し（2.7.4.1.1 項）、MedDRA 標準検索式の広域用語「トルサード・ド・ポアント／QT 延長」下の MedDRA 基本語及び基本語の痙攣発作と定義した。注目すべき有害事象の QT 延長の発現状況を表 23 に示す。

CAPItello-291 試験では、この注目すべき有害事象の QT 延長（グループ化事象）は、カピバセルチブ+フルベストラント群で 11 例（3.1%）に発現し、プラセボ+フルベストラント群では認められなかった。発現した MedDRA 基本語は、失神、心電図 QT 延長、痙攣発作及び心室性不整脈であった。

注目すべき有害事象の QT 延長（グループ化事象）で、CTCAE Grade 3 の有害事象は 8/11 例（72.7%）に発現し、その内訳は失神（6/8 例［75.0%］）、並びに心電図 QT 延長及び痙攣発作（各 1/8 例［12.5%］）であった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.3.3 参照）。1/11 例（9.1%）に発現した失神は重篤であった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.6.1 参照）。CTCAE Grade 4 又は 5 の QT 延長の事象は認められなかった。

心電図 QT 延長は 3/11 例（27.3%）に発現した。いずれの事象も非重篤であり、2 例の事象は CTCAE Grade 1、1 例の事象は CTCAE Grade 3 であった（CAPItello-291 試験 CSR Listing 16.2.7.1 参照）。これらの全ての患者で、いずれの来院時の心電図検査結果も QTcF は基準値範囲内であった（CAPItello-291 試験 CSR Listing 14.3.9.3 参照）。1 例でベースライン時に洞性徐脈が認められたが、当該異常は房室伝導延長であり、誤って心電図 QT 延長として記録されたと考えられた（CAPItello-291 試験 CSR IEMT089 HLR0059 Listing 1 参照）。

QTcF の平均値又は中央値にベースラインからの顕著な変化は認められず、わずかな増減が両投与群で同様に認められた。想定されたカピバセルチブの血中濃度ピークの到達時間に近い、投与後 1 時間（Cycle 1 Week 1 Day 1、345 例）のベースラインからの QTcF 延長の平均値及び中央値は、1 ms 未満であった（CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.8.3.1 参照）。

投与期間中に QTcF がベースライン時から 30 ms を超えて延長した患者の割合は、カピバセルチブ+フルベストラント群で 28/355 例（7.9%）、プラセボ+フルベストラント群で 20/350 例（5.7%）であった（CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.8.4.1 参照）。QTcF のベースライン時からの変化量が 60 ms を超えた患者はわずかであり、両投与群で同様であった（カピバセルチブ+フルベストラント群 2/355 例［0.6%］、プラセボ+フルベストラント群 3/350 例［0.9%］）。カピバセルチブ+フルベストラント群の 1/355 例（0.3%）で投与期間中に QTcF が 500 ms を上回った。心電図結果について、当該患者の治験責任（分担）医師は、異常値であるものの臨床的に問題はないと報告した（CAPItello-291 試験 CSR IEMT089 HLR0059 Listing 4 参照）。

D3610C00001 試験では、注目すべき有害事象の QT 延長（グループ化事象）は、カピバセルチブ+フルベストラント群で 5/75 例（6.7%）に発現した。報告された MedDRA 基本語は、心電図 QT 延長及び失神であった。

心電図 QT 延長は 4/5 例（80.0%）に発現した。いずれの事象も非重篤であり、2 例の事象は CTCAE Grade 1、1 例の事象は CTCAE Grade 3、1 例の事象は CTCAE Grade 4 であった。CTCAE version 4.0 での Grade 4 の心電図 QT 延長の定義には、トルサード・ド・ポアント、多型性心室頻拍又は重篤な不整脈の発現が含まれているが、認められた Grade 4 の事象は非重篤として報告された。

投与期間中に QTcF がベースライン時から 30 ms を超えて延長した患者の割合は、パート E で 6/44 例（13.6%）、パート F で 7/31 例（22.6%）であった（D3610C00001 試験パート E CSR Addendum Table 11.3.8.1.2E 及び D3610C00001 試験パート F CSR Addendum Table 11.3.8.1.2F 参照）。QTcF がベースライン時から 60 ms を超えて延長した患者はわずか（パート E で 2/44 例［4.5%］、パート F で 0 例）であった。パート E では 1/44 例（2.3%）で投与期間中に QTcF が 500 ms を上回った。

トルサード・ド・ポアントの事象は、カピバセルチブの開発プログラムでは報告されていない。事前に規定した広域の注目すべき有害事象のカテゴリーである「トルサード・ド・ポアント／QT 延長」では、事象の発現割合は低く（CAPItello-291 試験のカピバセルチブ+フルベストラント群で 11/355 例［3.1%］）、発現した事象のうちの 1 件（9.1%）が重篤な有害事象（基本語：失神）であった。CAPItello-291 試験で QT 延長の事象が発現した 11 例全例の事象の最大 CTCAE Grade は 1～3 であり、2/11 例（18.2%）が治療を要し、10/11 例（90.9%）で事象は回復／軽快した。

これらの注目すべき有害事象の QT 延長の結果は、D3610C00001 試験でカピバセルチブ 80～800 mg を投与した進行固形悪性腫瘍患者 180 例の曝露反応解析結果と一貫しており、カピバセルチブ 400 mg BD 投与後の定常状態時の最高血漿中濃度の平均値における QTcF 延長の平均値は 3.87 ms（90% CI：2.77～4.97 ms）であった（第 5 部 3.4.2 項 C-QT Report 参照）。本解析の結果、CI の上限が 10 ms 未満であることを考慮すると、カピバセルチブの推奨投与スケジュールでは、臨床的に問題となる不整脈（20 ms 超）誘発作用（ICH E14 Q&A）を伴う QT 延長のリスクの懸念は概ねないことが示唆された。CAPItello-291 試験で、カピバセルチブの推奨用量 400 mg BD 投与では、QT 延長に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。CAPItello-291 試験の心電図及び QTcF データの要約については、CAPItello-291 試験 CSR 12.5.2 項を参照のこと。

表 23　QT 延長の事象の特性：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Patients experiencing QT prolongation [a]	11 (3.1)	0	5 (6.7)	16 (3.7)
Syncope	6 (1.7)	0	1 (1.3)	7 (1.6)
Electrocardiogram QT prolonged	3 (0.8)	0	4 (5.3)	7 (1.6)
Seizure	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
Ventricular arrhythmia	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
Torsade de pointes	0	0	0	0
SAEs	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
Maximum AE severity [b]				
CTCAE Grade 1	2 (0.6)	0	3 (4.0)	5 (1.2)
CTCAE Grade 2	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
CTCAE Grade 3	8 (2.3)	0	1 (1.3)	9 (2.1)

表 23　QT 延長の事象の特性：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
CTCAE Grade 4	0	0	1 (1.3)	1 (0.2)
CTCAE Grade 5	0	0	0	0
Median number of AEs of QT prolongation [a] per patient (IQR)	1.0 (1.0-1.0)	NC	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)
Median time to onset in days of first AE of QT prolongation [a] per patient (IQR)	16.0 (13.0-98.0)	NC	22.0 (4.0-22.0)	17.0 (13.0-61.0)
AESI leading to capivasertib/placebo dose modification or discontinuation				
AESI leading to capivasertib/placebo dose reduction for QT prolongation [a]	0	0	0	0
AESI leading to capivasertib/placebo dose interruption for QT prolongation [a]	2 (0.6)	0	2 (2.7)	4 (0.9)
AESI leading to capivasertib/placebo discontinuation for QT prolongation [a]	0	0	0	0
Treatment required for QT prolongation [a,c]	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)
Outcome of QT prolongation [a]: recovered/recovering [d]	10 (2.8)	0	4 (5.3)	14 (3.3)
Outcome of QT prolongation [a]: not recovered	1 (0.3)	0	1 (1.3)	2 (0.5)

[a] The QT prolongation medical concept search included the MedDRA SMQ (broad) of Torsade de pointes/QT prolongation plus the MedDRA PT of Seizure.

[b] In patients where more than one episode of event occurred, the severity represented above is on a patient-level using the highest CTCAE grade episode of event reported.

[c] According to yes/no tick box on Adverse Event CRF page.

[d] Includes terms of recovered, recovered with sequelae, and recovering. Each patient will only be counted once per category, a patient will be counted in more than one category if the outcomes are different.

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

CTCAE Version 4.0 was used in the FTIH study (D3610C00001) and Version 5.0 in CAPItello 291.

MedDRA Version 25.0.

Source: Table 2.7.4.4.3, Safety Appendices in Module 5.3.5.3 and Table 2.7.4.5.7, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

注目すべき有害事象の QT 延長の詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 12.2.5.4 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.5.5 感染性肺炎

感染性肺炎は、CAPItello-291 試験で注目すべき有害事象として事前に特定し、MedDRA 基本語の COVID-19 肺炎、下気道感染、肺炎、細菌性肺炎及び湿性咳嗽と定義した。注目すべき有害事象の感染性肺炎の発現状況を表 24 に示す。

感染性肺炎（グループ化事象）の発現割合は低く、CAPItello-291 試験の両投与群で事象の発現割合及び特徴は同様であった（カピバセルチブ+フルベストラント群 2.3%、プラセボ+フルベストラント群 2.6%）。カピバセルチブ+フルベストラント群のいずれの感染性肺炎の事象も用量変更及び投与中止には至らなかった。

表 24　感染性肺炎の事象の特性：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Patients experiencing infective pneumonia [a]	8 (2.3)	9 (2.6)	3 (4.0)	11 (2.6)
SAEs	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.3)	3 (0.7)
Maximum AE severity [b]				
CTCAE Grade 1	3 (0.8)	5 (1.4)	1 (1.3)	4 (0.9)
CTCAE Grade 2	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (1.3)	4 (0.9)
CTCAE Grade 3	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (1.3)	3 (0.7)
CTCAE Grade 4	0	0	0	0
CTCAE Grade 5	0	0	0	0
Median number of AEs of infective pneumonia [a] per patient (IQR)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)
Median time to onset in days of first AE of infective pneumonia [a] per patient (IQR)	85.5 (31.0-197)	80.0 (53.0-124)	54.0 (42.0-67.0)	54.0 (34.0-169)
AESI leading to capivasertib/placebo dose modification or discontinuation				
AESI leading to capivasertib/placebo dose reduction for infective pneumonia [a]	0	0	0	0

表 24　感染性肺炎の事象の特性：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
AESI leading to capivasertib/placebo dose interruption for infective pneumonia [a]	0	2 (0.6)	0	0
AESI leading to capivasertib/placebo discontinuation for infective pneumonia [a]	0	0	0	0
Treatment required for infective pneumonia [a,c]	7 (2.0)	6 (1.7)	0	7 (1.6)
Outcome of infective pneumonia [a]: recovered/recovering [d]	6 (1.7)	6 (1.7)	3 (4.0)	9 (2.1)
Outcome of infective pneumonia [a]: not recovered	2 (0.6)	3 (0.9)	0	2 (0.5)

[a] The infective pneumonia medical concept search included the following PTs: COVID-19 pneumonia, Productive cough, Lower respiratory tract infection, Pneumonia, and Pneumonia bacterial.

[b] In patients where more than one AESI occurred, the severity represented above is on a patient-level using the highest CTCAE grade AE of infective pneumonia reported.

[c] According to yes/no tick box on Adverse Event CRF page.

[d] Includes terms of recovered, recovered with sequelae, and recovering. Each patient will only be counted once per category, a patient will be counted in more than one category if the outcomes are different.

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
CTCAE Version 4.0 was used in the FTIH study (D3610C00001) and Version 5.0 in CAPItello 291.
MedDRA Version 25.0.
Source: Table 2.7.4.5.5, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

注目すべき有害事象の感染性肺炎の詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 12.2.5.5 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.5.6　口内炎

口内炎は、CAPItello-291 試験で注目すべき有害事象として事前に特定し、MedDRA 基本語のアフタ性潰瘍、口唇潰瘍、口腔内潰瘍形成、粘膜の炎症及び口内炎と定義した。注目すべき有害事象の口内炎の発現状況を表 25 に示す。

想定されたとおり、CAPItello-291 試験での口内炎（グループ化事象）の発現割合は、プラセボ+フルベストラント群（5.7%）と比較してカピバセルチブ+フルベストラント群（20.0%）で高かった。口内炎を発現した患者における本事象の発現件数の中央値は 1 件であった。口内炎の事象を発現したカピバセルチブ+フルベストラント群の 71 例のうち、39 例（54.9%）の事象の最大 CTCAE Grade は 1 であった。口内炎の事象の発現までの時間の中央値は 15.0 日であった。口内

炎に対して治療を要した患者は 38/71 例（53.5%）であった。カピバセルチブを休薬及び減量した患者は、それぞれ 3/71 例（4.2%）及び 2/71 例（2.8%）であり、口内炎（基本語）により投与を中止した患者は 1/71 例（1.4%）であった。DCO 時点で口内炎の事象は 55/71 例（77.5%）で回復又は軽快していた。カピバセルチブ+フルベストラント群の 1/71 例（1.4%）の口内炎（基本語）は重篤であった。

表 25　口内炎の事象の特性：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Patients experiencing stomatitis [a]	71 (20.0)	20 (5.7)	12 (16.0)	83 (19.3)
SAEs	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
Maximum AE severity [b]				
CTCAE Grade 1	39 (11.0)	18 (5.1)	8 (10.7)	47 (10.9)
CTCAE Grade 2	24 (6.8)	2 (0.6)	4 (5.3)	28 (6.5)
CTCAE Grade 3	8 (2.3)	0	0	8 (1.9)
CTCAE Grade 4	0	0	0	0
CTCAE Grade 5	0	0	0	0
Median number of AEs of stomatitis [a] per patient (IQR)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)
Median time to onset in days of first AE of stomatitis [a] per patient (IQR)	15.0 (12.0-31.0)	43.5 (17.5-116)	30.0 (13.5-61.5)	16.0 (12.0-36.0)
AESI leading to capivasertib/placebo dose modification or discontinuation				
AESI leading to capivasertib/placebo dose reduction for stomatitis [a]	2 (0.6)	0	0	2 (0.5)
AESI leading to capivasertib/placebo dose interruption for stomatitis [a]	3 (0.8)	1 (0.3)	0	3 (0.7)
AESI leading to capivasertib/placebo discontinuation for stomatitis [a]	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
Treatment required for stomatitis [a,c]	38 (10.7)	5 (1.4)	9 (12.0)	47 (10.9)
Outcome of stomatitis [a]: recovered/recovering [d]	55 (15.5)	15 (4.3)	11 (14.7)	66 (15.3)
Outcome of stomatitis [a]: not recovered	20 (5.6)	6 (1.7)	2 (2.7)	22 (5.1)

[a] The stomatitis medical concept search included the following PTs: Aphthous ulcer, Lip ulceration, Mouth ulceration, Mucosal inflammation, and Stomatitis.
[b] In patients where more than one AESI occurred, the severity represented above is on a patient-level using the highest CTCAE grade AE of stomatitis reported.
[c] According to yes/no tick box on Adverse Event CRF page.
[d] Includes terms of recovered, recovered with sequelae, and recovering. Each patient will only be counted once per category, a patient will be counted in more than one category if the outcomes are different.

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
CTCAE Version 4.0 was used in the FTIH study (D3610C00001) and Version 5.0 in CAPItello 291.
MedDRA Version 25.0.
Source: Table 2.7.4.5.6, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

注目すべき有害事象の口内炎の詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 12.2.5.6 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.5.7 尿路感染

尿路感染は、CAPItello-291 試験で注目すべき有害事象として事前に特定し、MedDRA 基本語の膀胱炎、泌尿生殖器感染、腎盂腎炎、尿道炎及び尿路感染と定義した。注目すべき有害事象の尿路感染の発現状況を表 26 に示す。

CAPItello-291 試験のカピバセルチブ+フルベストラント群では、尿路感染（グループ化事象）の発現割合は 14.1%であった。尿路感染を発現した患者における本事象の発現件数の中央値は 1 件であった。尿路感染の事象を発現したカピバセルチブ+フルベストラント群の 50 例のうち、43 例（86.0%）の事象の最大 CTCAE Grade は 1 又は 2 であった。尿路感染の事象の発現までの時間の中央値は 47.0 日であった。尿路感染に対して治療を要した患者は 47/50 例（94.0%）であった。カピバセルチブを休薬及び減量した患者は、それぞれ 8/50 例（16.0%）及び 1/50 例（2.0%）であり、尿路感染の事象により投与を中止した患者は 1/50 例（2.0%）であった。DCO 時点で尿路感染の事象は 45/50 例（90.0%）で回復又は軽快していた。カピバセルチブ+フルベストラント群の 2/50 例（4.0%）の尿路感染の事象は重篤であった。

表 26　尿路感染の事象の特性：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Patients experiencing UTI [a]	50 (14.1)	24 (6.9)	9 (12.0)	59 (13.7)
SAEs	2 (0.6)	0	2 (2.7)	4 (0.9)
Maximum AE severity [b]				
CTCAE Grade 1	11 (3.1)	2 (0.6)	4 (5.3)	15 (3.5)
CTCAE Grade 2	32 (9.0)	22 (6.3)	4 (5.3)	36 (8.4)
CTCAE Grade 3	7 (2.0)	0	1 (1.3)	8 (1.9)
CTCAE Grade 4	0	0	0	0
CTCAE Grade 5	0	0	0	0

表 26　尿路感染の事象の特性：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）

	Number (%) of patients [a]			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Median number of AEs of UTI [a] per patient (IQR)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-2.0)
Median time to onset in days of first AE of UTI [a] per patient (IQR)	47.0 (13.0-133)	32.0 (21.5-111)	57.0 (24.0-186)	47.0 (13.0-141)
AESI leading to capivasertib/placebo dose modification or discontinuation				
AESI leading to capivasertib/placebo dose reduction for UTI [a]	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
AESI leading to capivasertib/placebo dose interruption for UTI [a]	8 (2.3)	2 (0.6)	2 (2.7)	10 (2.3)
AESI leading to capivasertib/placebo discontinuation for UTI [a]	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
Treatment required for UTI [a,c]	47 (13.2)	23 (6.6)	7 (9.3)	54 (12.6)
Outcome of UTI [a]: recovered/recovering [d]	45 (12.7)	22 (6.3)	8 (10.7)	53 (12.3)
Outcome of UTI [a]: not recovered	7 (2.0)	2 (0.6)	1 (1.3)	8 (1.9)

[a] The UTI medical concept search included the following PTs: Cystitis, Genitourinary tract infection, Pyelonephritis, Urethritis, Urinary tract infection.

[b] In patients where more than one AESI occurred, the severity represented above is on a patient-level using the highest CTCAE grade AE of UTI reported.

[c] According to yes/no tick box on Adverse Event CRF page.

[d] Includes terms of recovered, recovered with sequelae, and recovering. Each patient will only be counted once per category, a patient will be counted in more than one category if the outcomes are different.

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

CTCAE Version 4.0 was used in the FTIH study (D3610C00001) and Version 5.0 in CAPItello 291.

MedDRA Version 25.0.

Source: Table 2.7.4.5.4, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

注目すべき有害事象の尿路感染の詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 12.2.5.7 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.6 その他の有害事象

その他の重要な有害事象のカテゴリーの項で記述せず、CAPItello-291 試験で注目すべき有害事象の可能性がある事象を本項に要約する。

2.7.4.2.1.6.1 腎機能に関連する有害事象

器官別大分類「腎および尿路障害」である MedDRA 基本語の急性腎障害、腎不全及び腎機能障害、並びに「臨床検査」である MedDRA 基本語の血中クレアチニン増加等の有害事象を、注目すべき有害事象の可能性がある腎機能に関連する有害事象として検討した。

腎機能の血液生化学検査値については、2.7.4.3.2.2 項に示す。

注目すべき有害事象の可能性がある腎機能に関連する有害事象について、Grade を問わない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わずかに高かった（表 27）。

治験薬の投与中止に至った「腎および尿路障害」の有害事象は、カピバセルチブ+フルベストラント群の 2 例に発現し（いずれも急性腎障害）、プラセボ+フルベストラント群では発現しなかった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.8.1 参照）。

表 27　　腎機能に関連する有害事象：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients			
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)		Placebo + fulvestrant (N = 350)	
	Total	Grade 3	Total	Grade 3
急性腎障害	5 (1.4)	3 (0.8)	0	0
腎不全	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腎機能障害	4 (1.1)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	16 (4.5)	1 (0.3)	2 (0.6)	0

CTCAE Version 5.0.
MedDRA Version 25.0.
Source: Table 2.7.4.3.3, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

CTCAE Grade 3 の腎機能に関連する有害事象を発現した 5 例全例で、腎前性腎不全（血清クレアチニン増加）に時間的関連のあるリスク因子（下痢、嘔吐、感染、発熱及び／又は高血糖等）が認められた。腎代替療法を要した患者はいなかった。

2.7.4.2.1.6.2 その他の皮膚に関連する有害事象

事前に規定した注目すべき有害事象である発疹（グループ化事象）の有害事象については、2.7.4.2.1.5.3 項に示す。CAPItello-291 試験で発現した器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象であるが、注目すべき有害事象の発疹（グループ化事象）に含まれていない、その他の有害事象を表 28 に示す。CAPItello-291 試験での CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用（注目すべき有害事象の発疹の事象及びその他の皮膚に関連する有害事象に含めた基本語の複合）については、2.7.4.2.1.6.3 項に示す。

投与中止に至ったその他の皮膚に関連する有害事象は 3 例に発現した。その内訳は全身性剥脱性皮膚炎（重篤）が 1 例及び薬疹が 2 例（重篤 1 例、非重篤 1 例）であった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.8.1 及び CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.6.2 参照）。

表 28　　その他の皮膚に関連する有害事象：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients			
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)		Placebo + fulvestrant (N = 350)	
	Total	Grade 3	Total	Grade 3
皮膚炎	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0
全身性剥脱性皮膚炎	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
薬疹	4 (1.1)	4 (1.1)	0	0
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1 (0.3)	0	0	0
紅斑	6 (1.7)	0	2 (0.6)	0
多形紅斑	6 (1.7)	3 (0.8)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0
紅斑性皮疹	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
毛孔性皮疹	1 (0.3)	0	0	0
膿疱性皮疹	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0
中毒性皮疹	1 (0.3)	0	0	0

CTCAE Version 5.0.
MedDRA Version 25.0.
Source: Table 2.7.4.3.3, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

2.7.4.2.1.6.3　CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用

事前に発疹の注目すべき有害事象として特定した事象については 2.7.4.2.1.5.3 項に示す。CAPItello-291 試験で発現した器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象であるが、注目すべき有害事象の発疹のカテゴリーに含まれていない、その他の有害事象については 2.7.4.2.1.6.2 項に示す。CAPItello-291 試験での CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用（注目すべき有害事象の発疹の事象及びその他の皮膚に関連する有害事象に含めた基本語の複合）については、表 29 に示す。

CAPItello-291 試験では、CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用の発現割合は、プラセボ+フルベストラント群（0.3%）と比較してカピバセルチブ+フルベストラント群（14.9%）で高かった。CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用を発現した患者において、本事象の発現件数の中央値は 1 件であった。カピバセルチブ+フルベストラント群で発現した CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用の事象の最大 CTCAE Grade はいずれも 3 であった。事象の発現までの時間の中央値は 11.0 日であった。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（51/53 例［96.2%］）のうち、27/51 例（52.9%）は全身性コルチコステロイド、29/51 例（56.9%）は外用副腎皮質ホルモン剤、37/51 例（72.5%）は抗ヒスタミン剤による治療で管理された。CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用によりカピバセルチブを休薬及び減量した患者は、それぞれ 39/53 例（73.6%）及び 17/53 例（32.1%）であり、投与を中止した患者は 13/53 例（24.5%）であった。CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用の事象は 47/53 例

（88.7%）で回復又は軽快し、DCO 時点で 7/53 例（13.2%）では未回復（2 件以上の事象を発現し、転帰が異なった場合は、それぞれの転帰に含めた）であった。カピバセルチブ+フルベストラント群の 11/53 例（20.8%）で、CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用は重篤であった。

表 29　CTCAE Grade 3 以上の皮膚に関連する副作用の特性：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]	
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)
Patients experiencing CTCAE Grade 3 or above skin ADR [a]	53 (14.9)	1 (0.3)
SAEs	11 (3.1)	0
Maximum ADR severity [b]		
CTCAE Grade 3	53 (14.9)	1 (0.3)
CTCAE Grade 4	0	0
CTCAE Grade 5	0	0
Median number of CTCAE Grade 3 or above skin ADRs [a] per patient (IQR)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)
Median time to onset in days of first CTCAE Grade 3 or above skin ADR [a] per patient (IQR)	11.0 (10.0-12.0)	73.0 (73.0-73.0)
ADR leading to capivasertib/placebo dose modification or discontinuation		
CTCAE Grade 3 or above skin ADR leading to capivasertib/placebo dose reduction [a]	17 (4.8)	0
CTCAE Grade 3 or above skin ADR leading to capivasertib/placebo dose interruption [a]	39 (11.0)	0
CTCAE Grade 3 or above skin ADR leading to capivasertib/placebo discontinuation [a]	13 (3.7)	0
Treatment required for CTCAE Grade 3 or above skin ADR [a,c]	51 (14.4)	1 (0.3)
Systemic corticosteroids [d]	27 (7.6)	0
Topical corticosteroids [e]	29 (8.2)	0
Antihistamines [f]	37 (10.4)	1 (0.3)
Outcome of CTCAE Grade 3 or above skin ADR [a]: recovered/recovering [g]	47 (13.2)	1 (0.3)
Outcome of CTCAE Grade 3 or above skin ADR [a]: not recovered	7 (2.0)	0

[a] The skin ADR medical concept search included the following PTs: Erythema multiforme, Rash, Rash maculo-papular, Rash papular, Rash erythematous, Rash macular, Rash pruritic, Erythema, Drug eruption, and Dermatitis exfoliative generalized.

[b] In patients where more than one skin ADR occurred, the severity represented above is on a patient-level using the highest CTCAE grade skin ADR reported.

[c] According to yes/no tick box on Adverse Event CRF page.

[d] Includes patients receiving medication of systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins.

[e] Includes patients receiving medication of corticosteroids, dermatological preparations.

[f] Includes patients receiving medication of antihistamines for systemic use.

[g] Includes terms of recovered, recovered with sequelae, and recovering. Each patient will only be counted once per category, a patient will be counted in more than one category if the outcomes are different.

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
CTCAE Version 5.0.
MedDRA Version 25.0.
Source: IEMT121, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

2.7.4.2.1.6.4 高血糖に関連する有害事象

高血糖については 2.7.4.2.1.5.1 項に示す。高血糖に関連するその他の有害事象について、これらの事象の病態生理に、カピバセルチブの作用機序に基づき予想される結果として、血糖値増加が含まれることが知られており、これらの事象を表 30 に示す。

Grade 4 の糖尿病性ケトアシドーシスは 2 型糖尿病の基礎疾患を有する 1 例に発現した（CAPItello-291 試験 CSR Listing 16.2.4.2 参照）。本患者のベースライン時の HbA1c は 7.6%、空腹時血糖値は 9.546 mmol/L であった（CAPItello-291 試験 CSR Listing 16.2.8.1 参照）。本患者には併発性の尿路感染が認められ、これにより 2 型糖尿病の本合併症が引き起こされた可能性があった。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有害事象であった（CAPItello-291 試験 CSR Listing 16.2.7.1 参照）。Grade 3 の糖尿病性代謝代償不全の事象が 1 例に発現した。本患者は、本事象の発現前に 14 日間連続でカピバセルチブを投与されており、体重減少及び脱水の徴候及び症状を伴う重篤な下痢、並びに重篤な腎不全も発現した。本患者には糖尿病の既往歴はなかった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.15.7 参照）。本患者の詳細は 2.7.4.6.5 項に示す。

表 30　　高血糖に関連するその他の有害事象：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients			
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)			Placebo + fulvestrant (N = 350)
	Total	Grade 3	Grade 4	Total
グリコヘモグロビン増加 [a]	5 (1.4)	0	0	0
糖尿病	1 (0.3)	0	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
糖尿病性代謝代償不全	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0

[a] For laboratory data for HbA1c, refer to Section 12.4.3, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1.
Adverse events (by PT) of Diabetic ketoacidosis, Diabetes mellitus, and Diabetic metabolic decompensation were reported in one (4.8%) patient each in the HbA1c ≥ 6.5% subgroup.
CTCAE Version 5.0.
MedDRA Version 25.0.
Source: Table 2.7.4.3.3, Safety Appendices in Module 5.3.5.3 and Table 2.7.4.14.6, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

2.7.4.2.1.6.5 リンパ球減少症

リンパ球に関連する有害事象及び臨床検査値に投与群間で差異が認められたため、リンパ球減少症及びリンパ球数減少の有害事象を本項に含めた。

CAPItello-291 試験中に、リンパ球減少症はカピバセルチブ+フルベストラント群の 7 例（2.0%）、プラセボ+フルベストラント群の 5 例（1.4%）に発現した。いずれの事象も非重篤で

あった。CTCAE Grade 3 のリンパ球減少症は 2 例（各投与群 1 例）、Grade 4 のリンパ球減少症はカピバセルチブ+フルベストラント群の 1 例（0.3%）に認められた（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.3.3 参照）。

臨床検査値のリンパ球の結果は 2.7.4.3.1 項に示す。

2.7.4.2.1.6.6 好酸球増加症

CTCAE Grade 1 の好酸球数増加はカピバセルチブ+フルベストラント群の 2 例（0.6%）に、Grade 2 の好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応はカピバセルチブ+フルベストラント群の 1 例（0.3%）に（2.7.4.2.1.6.2 項にも記載）、Grade 1 の好酸球増加症は 2 例（各投与群 1 例［0.3%］）に発現した。好酸球数増加に関連する CTCAE Grade 3 以上の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.3.3 参照）。

CAPItello-291 試験での臨床検査値の好酸球については、CAPItello-291 試験 CSR 12.4.1.6 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.7 貧血

CAPItello-291 試験中に、貧血はカピバセルチブ+フルベストラント群の 37 例（10.4%）、プラセボ+フルベストラント群の 17 例（4.9%）に発現した。CTCAE Grade 3 の貧血はカピバセルチブ+フルベストラント群の 7 例（2.0%）、プラセボ+フルベストラント群の 4 例（1.1%）に発現した（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.3.3 参照）。

プラセボ+フルベストラント群の 1 例（0.3%）は、貧血に対する治療として赤血球輸血を受けた（CAPItello-291 試験 CSR Table 14.1.18.1 及び Listing 16.2.4.2 参照）。

臨床検査値のヘモグロビンの結果は 2.7.4.3.1 項に示す。

2.7.4.2.1.6.8 低カリウム血症

CAPItello-291 試験中に、低カリウム血症はカピバセルチブ+フルベストラント群の 15 例（4.2%）、プラセボ+フルベストラント群の 2 例（0.6%）に発現した。カピバセルチブ+フルベストラント群で、CTCAE Grade 3 の低カリウム血症が 7 例（2.0%）、Grade 4 の低カリウム血症（CTCAE Version 5.0 で 2.5 mmol/L 未満又は生命を脅かすと定義）が 1 例（0.3%）に発現した（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.3.3 参照）。

CAPItello-291 試験中に、Grade 1 の血中カリウム減少はカピバセルチブ+フルベストラント群の 2 例（0.6%）に発現した（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.3.3 参照）。

臨床検査値のカリウムの結果については、2.7.4.3.2.1 項に示す。

血中カリウム減少は下痢に伴い二次的に発現した事象の可能性があり、副作用とは判断されなかった。

2.7.4.2.1.7 副作用

副作用を特定する方法については 2.7.4.1.1.3.4 項に示す。

発現割合及び重症度別の有害事象、治験薬との関連性別の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、並びに重篤な有害事象の分析を含め、さらに、発現までの時間、時間的関連性、転帰、作用機序及び生物学的妥当性を含む個々の症例／集積症例のレビューを含めて検討した。CAPItello-291 試験の全ての安全性データを検討し、上記の方法により選定されなかった全ての副作用の可能性がある事象候補を更に選定した。発現割合の差、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+フルベストラント併用投与の副作用とみなした。

本解析に基づき、CAPItello-291 試験でのカピバセルチブの副作用として以下の事象を特定した。

1 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、並びに貧血

2 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、並びに多形紅斑

CAPItello-291 試験における特定されたカピバセルチブの副作用の発現割合及び重症度の要約を表 31 に示す。これらの副作用に関連するデータの詳細は、第 5 部 3.5.3 項の Safety Appendices Table 2.7.4.10.1～Table 2.7.4.10.9 を参照のこと。

表 31 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

表 31　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
	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
	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 SOC and descending frequency for ADR grouped term in the capivasertib + fulvestrant group of the CAPItello-291 study.

MedDRA Version 25.0.

Source: Table 2.7.4.10.2, Safety Appendices in Module 5.3.5.3 and Table 2.7.4.10.3, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

表 32 に要約するとおり、定義した事象を発現した患者における個々の安全性の説明は、各試験の CSR を参照のこと。

表 32 試験別の個々の患者の安全性の説明のカテゴリー及び添付先

	CAPItello-291	FTIH study (D3610C00001)	Japanese safety/PK study (D3610C00004)	Formulation/food study (D3610C00007)
Location				
Location of narratives in CSR	Section 14.4, CAPItello-291 CSR, Module 5.3.5.1	Section 11.4, FTIH study Core CSR, Module 5.3.3.2 Section 11.4, FTIH study Part C CSR Addendum, Module 5.3.3.2 Section 11.4, FTIH study Part D CSR Addendum, Module 5.3.3.2 Section 11.4, FTIH study Part E CSR Addendum, Module 5.3.3.2 Section 11.4, FTIH study Part F CSR Addendum, Module 5.3.3.2	Section 11.4, Japanese safety/PK study CSR, Module 5.3.3.2	Section 11.4, formulation/food study CSR, Module 5.3.1.2
Categories				
Deaths [a]	X	X	X	X
SAEs	X	X	X	X
AEs leading to treatment discontinuation	X	X	X	X
Significant AEs, defined as non-serious AEs of CTCAE Grade 3 or higher reporting events consistent with the following AESIs: hyperglycaemia, diarrhoea, rash, QT prolongation, infective pneumonia, stomatitis, UTI	X	N/A	N/A	N/A
Potential Hy's Law cases [b]	X	N/A	N/A	N/A
Other significant AEs	N/A	N/A	N/A	N/A

[a] CAPItello-291: any death during the study including within 30 days of follow up (excluding deaths due to disease progression).

[b] Potential Hy's Law cases are based upon the following biochemical criteria: patients who had ALT ≥ 3 × ULN plus TBL ≥ 2 × ULN or AST ≥ 3 × ULN plus TBL ≥ 2 × ULN with the onset date of ALT or AST elevation prior to or on the date of TBL elevation.

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査値の評価方法の詳細は 2.7.4.1.1.3.4 項を参照のこと。

2.7.4.3.1 血液学検査：CAPItello-291 試験、D3610C00001 試験併合集団、カピバセルチブ+フルベストラント投与併合集団

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（CAPItello-291 試験+D3610C00001 試験パート E 及び F）における主な血液学検査項目の CTCAE Grade の増加を示す最大 Grade の変動の要約については、第 5 部 3.5.3 項の Safety Appendices Table 2.7.4.9.1 を参照のこと。リンパ球減少症は 2.7.4.2.1.6.5 項、好酸球増加症は 2.7.4.2.1.6.6 項及び貧血は 2.7.4.2.1.6.7 項に詳細を示す。

CAPItello-291 試験では、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臨床的に意味のあるヘモグロビン及びリンパ球数の減少が認められたが、その他の血液学検査項目では投与群間で顕著な差は認められなかった。

ヘモグロビンについて CTCAE Grade が変動（ヘモグロビン減少）した患者の割合は、プラセボ+フルベストラント群（21.0%）と比較して、カピバセルチブ+フルベストラント群（44.9%）で高かった。大半は最大 1 Grade の増加（カピバセルチブ+フルベストラント群 41.2%、プラセボ+フルベストラント群 17.5%）であり、Grade 0 から Grade 1 への変動であった（CAPItello-291 試験 CSR 12.4.1.1 項参照）。

リンパ球数について CTCAE Grade が変動（リンパ球数減少）した患者の割合は、プラセボ+フルベストラント群（18.1%）と比較して、カピバセルチブ+フルベストラント群（46.3%）で高かった。カピバセルチブ+フルベストラント群のこれらの患者の約半数で、最大 2 Grade 以上の減少が認められた（CAPItello-291 試験 CSR 12.4.1.5 項参照）。

各試験のデータの詳細については、CAPItello-291 試験 CSR 12.4.1 項、D3610C00001 試験パート E CSR Addendum 8.4 項及び D3610C00001 試験パート F CSR Addendum 8.4 項を参照のこと。

2.7.4.3.2 血液生化学検査値: CAPItello-291 試験、D3610C00001 試験併合集団、カピバセルチブ+フルベストラント投与併合集団

2.7.4.3.2.1 一般的な血液生化学検査値

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（CAPItello-291 試験+ D3610C00001 試験パート E 及び F）における一般的な血液生化学検査項目の CTCAE Grade の増加を示す最大 Grade の変動の要約については、第 5 部 3.5.3 項の

Safety Appendices Table 2.7.4.9.2[1]を参照のこと。クレアチニンについては 2.7.4.3.2.2 項に要約する。

CAPItello-291 試験で、ナトリウムについて CTCAE Grade が変動（ナトリウム増加）した患者の割合は、プラセボ+フルベストラント群（4.3%）と比較してカピバセルチブ+フルベストラント群（7.9%）で高かった。CTCAE Grade 1 を上回るナトリウム高値は認められず、患者に対する顕著な影響は認められなかった。

CAPItello-291 試験で、カリウムについて CTCAE Grade が変動（カリウム減少）した患者の割合は、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（16.7%）で高かったが、大半は最大 1 Grade の増加（カピバセルチブ+フルベストラント群 13.3%、プラセボ+フルベストラント群 4.6%）であった。カリウム減少は下痢に伴い二次的に発現した事象の可能性があり、副作用と判断されなかった。低カリウム血症については 2.7.4.2.1.6.8 項に示す。

各試験のデータの詳細は、CAPItello-291 試験 CSR 12.4.2.1 項、D3610C00001 試験パート E CSR Addendum 8.4 項及び D3610C00001 試験パート F CSR Addendum 8.4 項を参照のこと。糖代謝のデータについては 2.7.4.2.1.5.1 項を参照のこと。

2.7.4.3.2.2 腎機能に関する血液生化学検査

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（CAPItello-291 試験+ D3610C00001 試験パート E 及び F）で、クレアチニンの CTCAE Grade の増加を示す最大 Grade の変動の要約については、第 5 部 3.5.3 項の Safety Appendices Table 2.7.4.9.2 を参照のこと。

CAPItello-291 試験で、クレアチニンについて CTCAE Grade が変動（クレアチニン増加）した患者の割合は、プラセボ+フルベストラント群（6.3%）と比較してカピバセルチブ+フルベストラント群（21.8%）で高かった。CTCAE Grade 4 のクレアチニン値は認められなかった（CAPItello-291 試験 CSR 12.4.2.2 項参照）。

In vitro 試験の成績から、カピバセルチブは腎トランスポーターである有機カチオントランスポーター2、MATE1 及び MATE2-K を阻害することが分かっており、臨床環境では、クレアチニン尿細管分泌の減少により血中クレアチニンが増加する可能性がある。CAPItello-291 試験のカピバセルチブ+フルベストラント群では、クレアチニンの中央値が Cycle 1 でわずかに増加（Cycle 1 で 66.3 µmol/L vs ベースラインで 63.6 µmol/L）したが、投与期間中は安定し、基準値範囲内であった（CAPItello-291 試験 CSR Table 14.3.7.2.1 参照）。カピバセルチブは、腎機能全体に対して、尿細管のトランスポーター阻害による臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予想される。

血中クレアチニン増加（CTCAE Grade 3）の有害事象を含む、注目すべき有害事象の可能性がある腎機能に関連する有害事象に分類した事象については、2.7.4.2.1.6.1 項に示す。

各試験のデータの詳細については、CAPItello-291 試験 CSR 12.4.2.2 項、D3610C00001 試験パート E CSR Addendum 8.4 項及び D3610C00001 試験パート F CSR Addendum 8.4 項を参照のこと。

[1] CTCAE Grade のベースラインからの変動は、上昇及び低下のいずれも最大 Grade の変動を用いて算出した。Grade の変動の大きさが上昇と低下のいずれも同じである場合は、最初の変動が報告された。

2.7.4.3.2.3 肝機能に関する血液生化学検査

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（CAPItello-291 試験+ D3610C00001 試験パート E 及び F）で、肝機能に関する臨床検査項目の CTCAE Grade の増加を示す最大 Grade の変動の要約については、第 5 部 3.5.3 項の Safety Appendices Table 2.7.4.9.2 を参照のこと。

CAPItello-291 試験で、AST 及びアルカリホスファターゼの CTCAE Grade が変動（AST 及びアルカリホスファターゼ増加）した患者の割合は、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低く、ALT 及びビリルビンの最大 Grade の変動は両投与群で同様であった。

各試験のデータの詳細については、CAPItello-291 試験 CSR 12.4.2.3 項及び 12.4.2.4 項、D3610C00001 試験パート E CSR Addendum 8.4 項及び D3610C00001 試験パート F CSR Addendum 8.4 項を参照のこと。

2.7.4.3.2.3.1 TBL 増加を伴う ALT 又は AST 増加

カピバセルチブとフルベストラントの併用投与

CAPItello-291 試験で、ALT が ULN の 3 倍以上又は AST が ULN の 3 倍以上、かつ TBL が ULN の 2 倍以上であった患者は 22 例（3.1%）であった（CAPItello-291 試験 CSR 12.4.2.4 項参照）。8/22 例はカピバセルチブ+フルベストラント群、14 例はプラセボ+フルベストラント群の患者であった。ALT 又は AST の増加の発現日は TBL の増加の発現日以前であった。22 例のいずれも、治験薬の投与以外に肝機能に関する血液生化学検査値が増加した理由を有していた。

D3610C00001 試験パート E で、ALT が ULN の 3 倍以上又は AST が ULN の 3 倍以上、かつ TBL が ULN の 2 倍以上であった患者は 1 例であった（D3610C00001 試験パート E CSR Addendum 8.4 項参照）。ALT、AST 及び TBL の増加と本患者に認められた胆汁うっ滞との時間的関連から、カピバセルチブが肝機能検査値の増加を引き起こした可能性は低いと考えられた。

D3610C00001 試験パート F で、ALT が ULN の 3 倍以上又は AST が ULN の 3 倍以上、かつ TBL が ULN の 2 倍以上であった患者は認められなかった（D3610C00001 試験パート F CSR Addendum 8.4 項参照）。

カピバセルチブ単独投与

D3610C00001 試験パート A 及び B で、ALT、AST 及び TBL に治験薬投与に関連する臨床的に意味のある変動又は傾向は認められなかった（D3610C00001 試験パート A/B Core CSR 8.4 項参照）。

D3610C00001 試験パート C で、ALT が ULN の 3 倍以上又は AST が ULN の 3 倍以上、かつ TBL が ULN の 2 倍以上であった患者は 2 例であった（D3610C00001 試験パート C CSR Addendum 8.4 項参照）。これらの患者は、いずれもベースライン時に肝転移を有していた。いずれにおいても、カピバセルチブが肝機能検査値の増加を引き起こした可能性は低いと考えられた。

D3610C00001 試験パート D で、ALT が ULN の 3 倍以上又は AST が ULN の 3 倍以上、かつ TBL が ULN の 2 倍以上であった患者は 4 例であった（D3610C00001 試験パート D CSR Addendum 8.4 項参照）。これらの 4 例は、いずれも ALT/AST 及び TBL が増加した交絡因子又は他の理由を有していたことから、Hy’s law の基準には該当しないと考えられた。

日本人の安全性／薬物動態試験（D3610C00004）で、肝機能検査値にベースライン時と比較して明らかな傾向は認められなかった（D3610C00004 試験 CSR 8.4 項参照）。また、製剤／食事の影響試験（D3610C00007）で、ALT が ULN の 3 倍以上又は AST が ULN の 3 倍以上、かつ TBL が ULN の 2 倍以上であった患者は認められなかった（D3610C00007 試験 CSR 8.4 項参照）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び身体的所見

2.7.4.4.1.1 バイタルサイン及び身体的所見：CAPItello-291 試験

CAPItello-291 試験では、試験対象集団の要約記述統計量及び有害事象の検討結果から、バイタルサインに予想されない又は臨床的に意味のあるベースラインからの経時的な傾向又は変動は認められなかった（CAPItello-291 試験 CSR 12.5.1 項参照）。

2.7.4.4.1.2 バイタルサイン及び身体的所見：D3610C00001 試験パート E 及び F

D3610C00001 試験のパート E 及び F で、バイタルサイン及び身体的所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（D3610C00001 試験パート E CSR Addendum 8.5 項及び 8.7 項、D3610C00001 試験パート F CSR Addendum 8.5 項及び 8.7 項参照）。

2.7.4.4.2 心電図

CAPItello-291 試験の心電図検査の結果及び注目すべき有害事象の QT 延長の要約については、それぞれ CAPItello-291 試験 CSR 12.5.2 項及び 12.2.5.4 項を参照のこと。注目すべき有害事象の QT 延長の発現状況は 2.7.4.2.1.5.4 項に示す。

CAPItello-291 試験で、心電図検査値に臨床的に意味のある投与群間の差は認められなかった（CAPItello-291 試験 CSR 12.5.2 項参照）。

D3610C00001 試験のパート E 及び F で、心電図検査値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（D3610C00001 試験パート E CSR Addendum 8.6 項及び D3610C00001 試験パート F CSR Addendum 8.6 項参照）。

2.7.4.5 FAKTION 試験（ESR）のデータ

FAKTION 試験（ESR、NCT01992952）の第 II 相パートは、AI による治療後に再発又は病勢進行が認められた閉経後の ER+/HER2–進行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ランダム化二重盲検プラセボ対照試験であった。詳細は 2.7.4.1.1.1 項に示す。

FAKTION 試験では、合計 140 例の患者がカピバセルチブ+フルベストラント群（69 例）又はプラセボ+フルベストラント群（71 例）にランダムに割り付けられ、安全性解析対象集団に含まれた。フルベストラントの投与は Cycle 1 Day 1 に開始し、カピバセルチブ又はプラセボの投与は Cycle 1 Day 15 に開始した。DCO 時点で、カピバセルチブ（カピバセルチブ+フルベストラント群）の投与期間の中央値（IQR）は 7.7 か月（1.5～13.5 か月）であった（Jones et al 2020）。フルベストラントの投与期間の中央値（IQR）は、カピバセルチブ+フルベストラント群で 9.2 か月

（3.0～14.1 か月）、プラセボ+フルベストラント群で 4.6 か月（2.8～10.5 か月）であった。プラセボ（プラセボ+フルベストラント群）の投与期間の中央値（IQR）は 4.9 か月（2.3～10.6 か月）であった。

DCO 時点で、CTCAE Grade 3 以上の有害事象は、カピバセルチブ+フルベストラント群で 45 例（65.2%）、プラセボ+フルベストラント群で 35 例（49.3%）に発現した（Jones et al 2020）。最もよく見られた CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象は、高血圧（カピバセルチブ+フルベストラント群 22 例［32%］、プラセボ+フルベストラント群 17 例［24%］、以下同順）、発疹（グループ化事象、本グループ化事象の基本語は特定されておらず、CAPItello-291 試験の発疹のグループ化事象と一致していない可能性があることに留意が必要である［2.7.4.2.1.5.3 項］）（14 例［20%］、0 例）、下痢（10 例［14%］、3 例［4%］）、感染（尿路感染含む）（4 例［6%］、2 例［3%］）及び疲労（1 例［1%］、3 例［4%］）であった。

試験間の相違を考慮すると（2.7.4.2.1 項）、FAKTION 試験と CAPItello-291 試験間で安全性プロファイルは同様であり、新たな安全性の懸念事項も認められなかった。

2.7.4.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

内因性要因（人種、年齢、腎機能障害、肝機能障害、性別及び体重）、並びに外因性要因（食事、喫煙及び併用薬）に基づき、カピバセルチブの薬物動態の特性を明らかにするため、併合データを用いた母集団薬物動態解析を実施した。詳細は臨床概要 2.7.2.3.2 項及び 2.7.2.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.6.1 内因性要因

2.7.4.6.1.1 性別の影響

乳癌は主に女性集団で発現する疾患であるが、カピバセルチブ+フルベストラント投与併合集団の 3 例（0.7%）は男性（いずれも CAPItello-291 試験、表 7）であった。カピバセルチブ単剤投与併合集団では、31 例（18.8%）が男性であった。男性患者の例数がわずかであるため、結論を導くことは不可能であった。

2.7.4.6.1.2 年齢の影響

カピバセルチブの安全性プロファイルを年齢別に評価した結果、新たな安全性の懸念事項は認められなかった。各年齢の部分集団の例数は均衡が取れていないため、部分集団間の差の解釈には注意が必要である。特に、CAPItello-291 試験のカピバセルチブ+フルベストラント群では、75 歳以上の集団の割合がわずか 6.8%であったため、結論は限定的である可能性がある。

CAPItello-291 試験のカピバセルチブ+フルベストラント群の有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、65 歳未満の集団、65～74 歳の集団、75 歳以上の集団の間で明らかな差はなかった（表 33）。CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、65 歳未満の集団（35.8%）と比較して、65～74 歳の集団（58.2%）及び 75 歳以上の集団（54.2%）で高かった。最も多く見られた有害事象の種類は、年齢の部分集団間で明らかな差はなかった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.14.2.1 参照）。

表 33　年齢の部分集団別の主な安全性評価項目：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a] CAPItello-291, capivasertib + fulvestrant (N = 355)		
	< 65 years (N= 240)	65 to 74 years (N = 91)	≥ 75 years (N = 24)
Any AE	231 (96.3)	89 (97.8)	23 (95.8)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	86 (35.8)	53 (58.2)	13 (54.2)
Any SAE	35 (14.6)	18 (19.8)	4 (16.7)
Any AESI	208 (86.7)	81 (89.0)	21 (87.5)
高血糖	36 (15.0)	19 (20.9)	5 (20.8)
下痢	170 (70.8)	71 (78.0)	16 (66.7)
発疹	85 (35.4)	40 (44.0)	10 (41.7)

[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.

CTCAE Version 5.0.

MedDRA Version 25.0.

Source: Table 2.7.4.13.2.1, Safety Appendices in Module 5.3.5.3 and Table 2.7.4.19.2.1, Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

2.7.4.6.1.3　人種の影響

カピバセルチブの安全性プロファイルを人種別に評価した結果、新たな安全性の懸念事項は認められなかった。CAPItello-291 試験のカピバセルチブ+フルベストラント群での有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、2 つの主な人種（白人［201 例］、アジア人［95 例］）において、白人集団とアジア人集団で明らかな差はなかった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.13.1 及び Table 2.7.4.19.1 参照）。CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、白人集団（39.3%）と比較してアジア人集団（48.4%）で高かった。最も多く見られた有害事象の種類は、白人集団とアジア人集団で明らかな差はなかった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.14.1 参照）。白人とアジア人において、CAPItello-291 試験のカピバセルチブ+フルベストラント群で最もよく見られた有害事象（発現割合 20%以上、基本語別）は以下のとおりであった。

- 白人（201 例）：下痢（71.6%）、悪心（39.8%）、疲労（26.4%）、発疹（25.4%）及び嘔吐（22.9%）
- アジア人（95 例）：下痢（68.4%）、斑状丘疹状皮疹（32.6%）、口内炎（23.2%）、高血糖（22.1%）及び悪心（20.0%）

2.7.4.6.1.4　体重の影響

カピバセルチブの安全性プロファイルをベースライン時の体重別に評価した結果、新たな安全性の懸念事項は認められなかった。CAPItello-291 試験のカピバセルチブ+フルベストラント群での有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、体重の部分集団（ベースライン時 50 kg 未満

［35 例］、50 kg 以上 70 kg 未満［184 例］、70 kg 以上 90 kg 未満［101 例］及び 90 kg 以上［31 例］）間で明らかな差はなかった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.13.4 及び Table 2.7.4.19.4 参照）。重篤な有害事象の発現割合は、その他の集団（50 kg 以上 70 kg 未満 16.3%、70 kg 以上 90 kg 未満 12.9%、90 kg 以上 16.1%）と比較して、ベースライン時の体重が 50 kg 未満の集団（25.7%）で高かった。CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、その他の集団（50 kg 以上 70 kg 未満 44.0%、70 kg 以上 90 kg 未満 35.6%、90 kg 以上 41.9%）と比較して、ベースライン時の体重が 50 kg 未満の集団（54.3%）で高かった。最もよく見られた有害事象の種類に、体重の部分集団間で明らかな差はなかった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.14.4 参照）。

2.7.4.6.1.5 *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の影響

CAPItello-291 試験における有害事象の各カテゴリーで、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の状態別にカピバセルチブの安全性プロファイルを評価した結果、遺伝子変異あり、遺伝子変異なし（確定）、遺伝子変異なし+不明の各集団の安全性プロファイルは全体的な安全性プロファイルと一致していた。有害事象、CTCAE Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、遺伝子変異の状態別の部分集団間で明らかな差はなかった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.13.8 参照）。最もよく見られた有害事象の種類も、これらの部分集団間で明らかな差はなかった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.14.8 参照）。CAPItello-291 試験のカピバセルチブ+フルベストラント群で最もよく見られた有害事象（発現割合 20%以上、基本語別）は以下のとおりであった。

- 遺伝子変異あり（155 例）：下痢（76.8%）、悪心（34.8%）、疲労（22.6%）、斑状丘疹状皮疹及び嘔吐（各 20.6%）、並びに発疹（20.0%）
- 遺伝子変異なし（確定）（142 例）：下痢（68.3%）、悪心（33.1%）、発疹（24.6%）及び嘔吐（21.8%）
- 遺伝子変異なし+不明（58 例）：下痢（70.7%）、悪心（37.9%）、疲労（22.4%）、並びに食欲減退、高血糖及び発疹（各 20.7%）

注目すべき有害事象の発疹（グループ化事象）の発現割合は、遺伝子変異なし（確定）の集団（38.0%）及び遺伝子変異なし+不明の集団（31.0%）と比較して遺伝子変異ありの集団（40.6%）で高かった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.19.8 参照）。

2.7.4.6.1.6 WHO/ECOG PS の影響

カピバセルチブの安全性プロファイルを WHO/ECOG PS 別に評価した結果、新たな安全性の懸念事項は認められなかった。有害事象、CTCAE Grade 3 以上の有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、WHO/ECOG PS が 0 の集団と 1 以上の集団で明らかな差はなかった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.13.5 及び Table 2.7.4.19.5 参照）。重篤な有害事象の発現割合は、WHO/ECOG PS が 0 の集団（12.3%）と比較して WHO/ECOG PS が 1 以上の集団（22.1%）で高かった。最もよく見られた有害事象の種類は、WHO/ECOG PS が 0 の集団と 1 以上の集団で明らかな差はなかった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.14.5 参照）。

2.7.4.6.1.7 ベースライン時の HbA1c の影響

ベースライン時の HbA1c が 6.5%以上の患者が少数（CAPItello-291 試験の 21 例）いたにもかかわらず、カピバセルチブの安全性プロファイルをベースライン時の HbA1c 別に評価した結

果、新たな安全性の懸念事項は認められなかった。有害事象の発現割合は、HbA1c が 6.5%以上の集団と 6.5%未満の集団で明らかな差はなかった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.13.6 参照）。CTCAE Grade 3 以上の有害事象（HbA1c が 6.5%以上の集団 66.7%、HbA1c が 6.5%未満の集団 15.4%、以下同順）及び重篤な有害事象の発現割合（28.6% vs 15.4%）は、HbA1c が 6.5%未満の集団と比較して HbA1c が 6.5%以上の集団で高かった。

注目すべき有害事象の発現割合は、HbA1c が 6.5%以上の集団（76.2%）と比較して HbA1c が 6.5%未満の集団（88.3%）で高かった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.19.6 参照）。しかしながら、高血糖（基本語）は、HbA1c が 6.5%未満の集団（51 例［15.4%］）と比較して、HbA1c が 6.5%以上の集団（6 例［28.6%］）で高かった。糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病及び糖尿病性代謝代償不全（いずれも基本語）は、それぞれ HbA1c が 6.5%以上の集団の 1 例（4.8%）に発現した。HbA1c が 6.5%未満の集団では、糖尿病性代謝代償不全が 1 例（0.3%）に発現したが、糖尿病及び糖尿病性ケトアシドーシスは発現しなかった。ただし、CAPItello-291 試験のカピバセルチブ+フルベストラント群では、HbA1c が 6.5%以上の集団の割合がわずか 5.9%であったため、結論は限定的である。

2.7.4.6.1.8 糖尿病の既往歴の影響

CAPItello-291 試験のベースライン時に糖尿病を有していた患者は、カピバセルチブ+フルベストラント群で 34 例（9.6%）、プラセボ+フルベストラント群で 20 例（5.7%）であった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.13.7 参照）。カピバセルチブの安全性プロファイルを糖尿病の既往歴別に評価した結果、糖尿病の既往歴がある患者が少数（34 例）いたにもかかわらず、新たな安全性の懸念事項は認められなかった。有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、糖尿病の既往歴ありの集団と既往歴なしの集団で明らかな差はなかった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.13.7 及び Table 2.7.4.19.7 参照）。CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、糖尿病の既往歴ありの集団で高かった（糖尿病の既往歴ありの集団 58.8% vs 糖尿病の既往歴なしの集団 41.1%）。

高血糖（基本語）の発現割合は、糖尿病の既往歴なしの集団（48 例［15.0%］）と比較して、糖尿病の既往歴ありの集団（10 例［29.4%］）で高かった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.14.7 参照）。糖尿病の既往歴ありの集団では、糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性代謝代償不全（いずれも基本語）がそれぞれ 1 例（2.9%）に発現したが、糖尿病は発現しなかった。糖尿病の既往歴なしの集団では、糖尿病及び糖尿病性代謝代償不全がそれぞれ 1 例（0.3%）に発現したが、糖尿病性ケトアシドーシスは発現しなかった。

2.7.4.6.1.9 閉経状態の影響

カピバセルチブの安全性プロファイルを閉経状態別に評価した結果、新たな安全性の懸念事項は認められなかった。有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、閉経前／閉経周辺期の集団と閉経後の集団で明らかな差はなかった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.13.9 及び Table 2.7.4.19.9 参照）。CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、閉経前／閉経周辺期の集団（30.8%）と比較して閉経後の集団（45.6%）で高かった。最もよく見られた有害事象の種類は、閉経状態の部分集団間で明らかな差はなかった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.14.9 参照）。閉経前／閉経周辺期の集団と閉経後の集団間の有害事象の発現割合の差は、年齢や閉経前／閉経周辺期の集団での黄体形成ホルモン放出ホルモン作動薬の使用等の変数に起因する可能性があった。

2.7.4.6.2 外因性要因：CDK4/6 阻害薬による前治療歴の影響

カピバセルチブの安全性プロファイルを CDK4/6 阻害薬による前治療歴の有無別に評価した結果、新たな安全性の懸念事項は認められなかった。有害事象、CTCAE Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、CDK4/6 阻害薬による前治療歴ありの集団と前治療歴なしの集団で明らかな差はなかった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.13.10 参照）。最もよく見られた有害事象の種類は、CDK4/6 阻害薬による前治療歴ありの集団と前治療歴なしの集団で明らかな差はなかった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.14.10 参照）。CAPItello-291 試験のカピバセルチブ+フルベストラント群で最もよく見られた有害事象（発現割合 20%以上、基本語別）は以下のとおりであった。

- CDK4/6 阻害薬による前治療歴あり（247 例）：下痢（77.3%）、悪心（37.7%）、疲労（26.3%）、発疹（25.1%）及び嘔吐（22.3%）
- CDK4/6 阻害薬による前治療歴なし（108 例）：下痢（61.1%）、悪心（27.8%）、並びに高血糖及び斑状丘疹状皮疹（各 20.4%）

注目すべき有害事象の発疹（グループ化事象）の発現割合は、CDK4/6 阻害薬による前治療歴なしの集団（34.3%）と比較して前治療歴ありの集団（39.7%）で高かった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.19.10 参照）。

2.7.4.6.3 薬物相互作用

2.7.4.6.3.1 薬物／食物との相互作用

食事の影響試験の 2 試験（製剤／食事の影響試験［D3610C00007］及び食事／PPI の影響試験［D3614C00005］）の結果から、食事がカピバセルチブの薬物動態に及ぼす臨床的に意味のある影響は示されず、カピバセルチブ錠剤は食事の有無を問わず投与することが可能であることが示唆された。下痢の発現割合は、食後又は短時間絶食後と比較して絶食後に高かったが、本有害事象の発現件数が少なかったことを考慮すると、これらの相違から結論を導くことは不可能であった。

詳細は、臨床概要 2.7.1.3.2 項を参照のこと。

2.7.4.6.3.2 薬物／エタノール相互作用

該当なし。

2.7.4.6.3.3 薬物相互作用

イトラコナゾールとの DDI 試験（D3614C00004）、母集団薬物動態解析及び生理学的薬物速度論モデル解析の結果より、カピバセルチブを弱い又は中程度の CYP3A4 阻害薬、若しくは弱い CYP3A4 誘導薬と併用する際は、カピバセルチブの用量変更は不要である。中程度の CYP3A4 誘導薬との併用は慎重に行われるべきである。強い CYP3A4 阻害薬と併用する際は、カピバセルチブの用量を 320 mg BD に減量すべきである。強い CYP3A4 誘導薬との併用は推奨されない。ミダゾラムとの DDI 試験（D3614C00003）の結果より、主に CYP3A による代謝を介して消失し、治療域が狭い薬剤に対しては、用量変更を要する場合がある。CYP2C9 又は CYP2D6 に対して感受性がある基質については、カピバセルチブの用量変更は必要ないと考えられた。

食事／PPI の影響試験（D3614C00005）の結果より、カピバセルチブは用量変更なく胃酸分泌抑制薬と併用可能である。

臨床概要 2.7.2.3.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.6.4 妊娠及び授乳時の使用

カピバセルチブの臨床開発プログラムでは妊娠の報告はない。

カピバセルチブを妊娠期及び授乳期のラットに投与したとき、胚生存性及び出生後初期の発育への有害作用が認められた。これは、カピバセルチブの薬理作用に基づき、予想されたものであった。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排泄されることを示している可能性がある。

2.7.4.6.5 過量投与

CAPItello-291 試験では、過量投与の広域の定義を「治験実施計画書の規定した用法を超えた投与又は投与回数」として治験実施計画書に含めた。これにより、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、いずれも過量投与として eCRF で収集した。つまり、投与予定日にカピバセルチブを 400 mg BD の用法・用量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。

試験中に治験実施計画書の定義に基づいて報告された過量投与（本項では以下、規定外投与）を表 34 に示す。カピバセルチブの規定外投与は、カピバセルチブ+フルベストラント群の 58 例（16.3%）に認められた。このうち 1 例の規定外投与は有害事象と関連すると治験責任（分担）医師により判断された。カピバセルチブ+フルベストラント群で規定外投与が認められた患者あたりのカピバセルチブの規定外投与の回数（中央値）は 1.0 回（範囲：カピバセルチブ+フルベストラント群で 1～12 回）であった。また、カピバセルチブの規定外投与が認められた患者の 62.1%で、規定外投与の回数は 1 回のみであった。

表 34　カピバセルチブ又はプラセボの規定外投与：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団）

		Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)
Number of patients (%) experiencing an overdose with capivasertib/placebo		58 (16.3)	50 (14.3)
Number of patients (%) with an overdose associated with an AE		1 (0.3)	0
Number of overdoses per patient	Mean (SD)	2.0 (1.96)	1.6 (1.14)
	Median	1.0	1.0
	Min, max	1, 12	1, 6
Number of overdoses per patient, n (%)	1	36 (62.1)	33 (66.0)
	2	11 (19.0)	11 (22.0)
	3	4 (6.9)	1 (2.0)
	≥ 4	7 (12.1)	5 (10.0)

Source: Table 14.3.9.11.1, CAPItello 291 CSR, Module 5.3.5.1.

カピバセルチブ+フルベストラント併用投与は間欠投与のため、カピバセルチブ+フルベストラント群での規定外投与について更に詳細に評価した。CAPItello-291 試験で報告されたカピバセルチブの規定外投与の発現時期について表 35 に要約する。最初の投与サイクル（28 日間）中に報告された規定外投与のほとんどは、カピバセルチブの休薬日に始まった（CAPItello-291 試験 CSR IEMT078 Table 1 参照）。最初の投与サイクル中で規定外投与が認められた割合は、1 週目が最も高く、その後、当該サイクル継続中に減少した。サイクル間で評価した結果、規定外投与が認められた割合は Cycle 1 で最も高く、その後、減少した。

表 35　カピバセルチブの規定外投与が認められた時期：CAPItello-291 試験（安全性解析対象集団）

		Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Number of patients at risk	Percentage with overdose of patients at risk (%)
Total number of patients with capivasertib overdose reported during study, n (%) [a]		58 (16.3)	355	16.3
Number of patients with overdose starting in 1st treatment cycle		26 (7.3)	355	7.3
Number of patients with overdose starting in 2nd treatment cycle		13 (3.7)	321	4.0
Number of patients with overdose starting in 3rd treatment cycle		7 (2.0)	265	2.6
Number of patients with overdose starting in 4th treatment cycle		10 (2.8)	232	4.3
Number of patients with overdose starting in 5th treatment cycle		8 (2.3)	198	4.0
Number of patients with overdose starting in 6th treatment cycle		4 (1.1)	187	2.1
Duration of overdose episode (days)	Median (IQR)	1.0 (0)	N/A	N/A
	Min, max	1, 34	N/A	N/A

[a] Patients with multiple overdoses in the different treatment cycles are counted once in each treatment cycle and will not necessarily sum to the total number of patients with an overdose.

Source: IEMT078, Table 1, CAPItello 291 CSR, Module 5.3.5.1 and IEMT109 Safety Appendices in Module 5.3.5.3.

カピバセルチブの規定外投与の大半が休薬日に始まったことから、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、患者が 4 on/3 off の用法・用量に慣れてくるにつれて規定外投与の発現件数が減少したことから、患者自身の誤投与は経時的に解消する。

規定外投与に対する背景を示し、また、投与予定日 1 日あたりの推奨用量を超えた投与と休薬日の投与を区別するため、規定外投与が認められた患者を以下の 3 つのカテゴリーに分類して検討した。治験責任（分担）医師は各規定外投与でのカピバセルチブの総投与量（過量投与の期間は問わない）を報告するよう指示を受けた。800 mg を超える総過量投与量は、本申請の製品情報に沿ったカピバセルチブ投与日 1 日あたりの最大推奨用量を超える用量であるため、当該用量を更なる評価のため選択した。

- 総過量投与量が 800 mg 以下と報告された患者

- 総過量投与量が 800 mg 超と報告された患者
- 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過量投与が認められた患者

総過量投与量が 800 mg 以下と報告された患者

総過量投与量が 800 mg 以下と報告された患者は 50 例であり、これらの患者は患者自身が休薬日に誤投与したことが示唆された。総過量投与量が 800 mg 以下と報告された患者では、治験責任（分担）医師により過量投与に関連すると判断された有害事象は認められなかった。

総過量投与量が 800 mg 超と報告された患者

総過量投与量が 800 mg 超と報告された患者は 8 例であり、これらの患者については表 36 に要約する。総過量投与量が 800 mg 超と報告された患者のうち、1 例に治験責任（分担）医師により過量投与に関連すると判断された有害事象が認められた。

表 36　総過量投与量が 800 mg 超と報告された患者

Patient	Duration of overdose (days)	Overdose total dose during the overdose period (mg)	Associated AE	Study day of overdose start
[redacted]	3	2400	No	5
[redacted]	3	2400	No	5
	3	NR	No	12
	2	1600	No	33
[redacted] [a]	3	2400	Yes	5
	3	NR	Yes	12
[redacted]	1	1200	No	185
[redacted]	NR	960	No	NR
[redacted]	4	3200	No	290
[redacted]	34	3200	No	112
[redacted]	3	2400	No	5

[a] Patient with an overdose associated with an AE, as assessed by the investigator.
Source: IEMT078 Listing 1, CAPItello 291 CSR, Module 5.3.5.1.

報告された過量投与を詳細に検討した結果、過量投与の大半は休薬日に認められたことが示唆された。さらに、表 36 に示す全ての患者の総過量投与量は 800 mg を超えたが、ほとんどの患者（7/8 例）で過量投与が 2 日以上にわたっており、これらの患者の 24 時間以内の投与量は 800 mg を超えていなかった可能性がある。

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過量投与が認められた患者

治験責任（分担）医師により過量投与と関連すると判断された有害事象が 1 例に認められた。本患者は、Cycle 1 の Week 1 と Week 2 にカピバセルチブを 14 日間連続で投与された。Day 14 に重篤な有害事象である下痢が発現した。本事象は体重減少、並びに脱水の徴候及び症状を伴う激しい下痢であった。また、Day 15 に CTCAE Grade 3 の重篤な有害事象である糖尿病性代謝代償不全及び腎不全を発現し、入院した（2.7.4.2.1.6.1 項及び 2.7.4.2.1.6.4 項参照）。本患者には糖尿病の既往歴はなかった（第 5 部 3.5.3 項 Safety Appendices Table 2.7.4.15.7 参照）。血糖値は 37.3 mmol/L であり、クレアチニン値は 372 µmol/L であった。カピバセルチブは休薬され、その

後に続くフルベストラントの投与は延期された。本患者はインスリン、電解液及び止瀉薬による治療を受けた。4 日後に回復し CAPItello-291 試験を継続した。本患者の完全な叙述は、CAPItello-291 試験 CSR 14.4 項を参照のこと。

2.7.4.6.6 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、臨床試験において、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。

2.7.4.6.7 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及び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及び反跳現象を引き起こす可能性は低く、臨床試験において、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。

2.7.4.6.8 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に対して影響を及ぼさない。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。

2.7.4.7 市販後データ

カピバセルチブは、いずれの国でも本申請日時点で承認されていない。

第 2 部　CTD の概要

一般名：カピバセルチブ

版番号：[redacted]

2.7.4.8　臨床的安全性　付録
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

表目次

表 1.1.1　日本人と外国人で発現割合に 5%以上の差がある有害事象 (CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験)..... 4
表 1.1.2　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差がある死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験)..... 8
表 1.1.3　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差がある重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験)..... 9
表 1.1.4　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差があるカピバセルチブ／プラセボの投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験)..... 10
表 1.1.5　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差があるカピバセルチブ／プラセボの休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験)..... 11
表 1.1.6　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差があるカピバセルチブ／プラセボの減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験)..... 13
表 1.2.1　日本人と外国人で発現割合に 5%以上の差がある有害事象 (CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団，変異あり) (CAPItello-291 試験)..... 14
表 1.2.2　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差がある死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団，変異あり) (CAPItello-291 試験)..... 19
表 1.2.3　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差がある重篤な有害事象 (安全性解析対象集団，変異あり) (CAPItello-291 試験)..... 20
表 1.2.4　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差があるカピバセルチブ／プラセボの投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団，変異あり) (CAPItello-291 試験)..... 21
表 1.2.5　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差があるカピバセルチブ／プラセボの休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団，変異あり) (CAPItello-291 試験) . 22
表 1.2.6　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差があるカピバセルチブ／プラセボの減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団，変異あり) (CAPItello-291 試験) . 24
表 2.1.1　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群，全体集団)..... 25
表 2.1.2　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群，全体集団)..... 48

表 2.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 日本人集団) 65

表 2.1.4 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 日本人集団) 72

表 2.2.1 初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団) 78

表 2.2.2 初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 全体集団)..... 90

表 2.2.3 初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 日本人集団)..... 97

表 2.2.4 初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 日本人集団)..... 101

表 1.1.1　　日本人と外国人で発現割合に 5%以上の差がある有害事象 (CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Capivasertib + Fulvestrant				Placebo + Fulvestrant			
		Japan subset (N=37)		Non-Japan subset (N=318)		Japan subset (N=41)		Non-Japan subset (N=309)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Patients with any AE	Patients with any AE	37 (100.0)	20 (54.1)	306 (96.2)	132 (41.5)	34 (82.9)	6 (14.6)	254 (82.2)	49 (15.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症								
Cystitis	膀胱炎	6 (16.2)	0	6 (1.9)	1 (0.3)	1 (2.4)	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3 (8.1)	0	3 (0.9)	0	3 (7.3)	0	2 (0.6)	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	36 (11.3)	5 (1.6)	0	0	23 (7.4)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害								
Anaemia	貧血	2 (5.4)	0	35 (11.0)	7 (2.2)	0	0	17 (5.5)	4 (1.3)
Immune system disorders	免疫系障害								
Hypersensitivity	過敏症	2 (5.4)	0	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害								
Decreased appetite	食欲減退	2 (5.4)	0	57 (17.9)	1 (0.3)	2 (4.9)	0	20 (6.5)	2 (0.6)
Hypoglycaemia	低血糖	3 (8.1)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害								
Insomnia	不眠症	5 (13.5)	0	17 (5.3)	0	1 (2.4)	0	20 (6.5)	0
Nervous system disorders	神経系障害								
Dysgeusia	味覚不全	4 (10.8)	0	17 (5.3)	0	1 (2.4)	0	3 (1.0)	0

表 1.1.1　　日本人と外国人で発現割合に 5%以上の差がある有害事象 (CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Capivasertib + Fulvestrant				Placebo + Fulvestrant			
		Japan subset (N=37)		Non-Japan subset (N=318)		Japan subset (N=41)		Non-Japan subset (N=309)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Cardiac disorders	心臓障害								
Sinus bradycardia	洞性徐脈	2 (5.4)	0	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害								
Hypertension	高血圧	0	0	18 (5.7)	6 (1.9)	1 (2.4)	0	12 (3.9)	2 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害								
Laryngeal pain	喉頭痛	2 (5.4)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害								
Abdominal pain	腹痛	0	0	21 (6.6)	0	0	0	10 (3.2)	2 (0.6)
Nausea	悪心	8 (21.6)	0	115 (36.2)	3 (0.9)	5 (12.2)	0	49 (15.9)	2 (0.6)
Stomatitis	口内炎	11 (29.7)	0	41 (12.9)	7 (2.2)	6 (14.6)	0	11 (3.6)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害								
Asteatosis	皮脂欠乏症	2 (5.4)	0	0	0	0	0	0	0
Drug eruption	薬疹	4 (10.8)	4 (10.8)	0	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	7 (18.9)	0	18 (5.7)	0	3 (7.3)	0	12 (3.9)	1 (0.3)
Erythema multiforme	多形紅斑	3 (8.1)	2 (5.4)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	0
Rash	発疹	3 (8.1)	1 (2.7)	75 (23.6)	18 (5.7)	0	0	15 (4.9)	1 (0.3)

表 1.1.1　　日本人と外国人で発現割合に 5%以上の差がある有害事象 (CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Capivasertib + Fulvestrant				Placebo + Fulvestrant			
		Japan subset (N=37)		Non-Japan subset (N=318)		Japan subset (N=41)		Non-Japan subset (N=309)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	14 (37.8)	6 (16.2)	43 (13.5)	16 (5.0)	3 (7.3)	0	6 (1.9)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害								
Arthralgia	関節痛	0	0	33 (10.4)	1 (0.3)	3 (7.3)	0	35 (11.3)	0
Bone pain	骨痛	0	0	16 (5.0)	0	0	0	16 (5.2)	1 (0.3)
Pain in extremity	四肢痛	0	0	23 (7.2)	1 (0.3)	1 (2.4)	0	22 (7.1)	1 (0.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態								
Asthenia	無力症	0	0	47 (14.8)	4 (1.3)	0	0	36 (11.7)	2 (0.6)
Fatigue	疲労	2 (5.4)	0	72 (22.6)	2 (0.6)	2 (4.9)	0	43 (13.9)	2 (0.6)
Malaise	倦怠感	6 (16.2)	0	4 (1.3)	0	6 (14.6)	0	1 (0.3)	0
Pyrexia	発熱	9 (24.3)	0	23 (7.2)	1 (0.3)	5 (12.2)	0	9 (2.9)	0

表 1.1.1　　日本人と外国人で発現割合に 5%以上の差がある有害事象 (CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Capivasertib + Fulvestrant				Placebo + Fulvestrant			
		Japan subset (N=37)		Non-Japan subset (N=318)		Japan subset (N=41)		Non-Japan subset (N=309)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Investigations	臨床検査								
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.7)	0	32 (10.1)	7 (2.2)	0	0	34 (11.0)	7 (2.3)

MedDRA ver 25.0

表 1.1.2　　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差がある死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験)

Not Applicable

表 1.1.3　　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差がある重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Capivasertib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant	
		Japan subset (N=37)	Non-Japan subset (N=318)	Japan subset (N=41)	Non-Japan subset (N=309)
Patients with any SAE	Patients with any SAE	5 (13.5)	52 (16.4)	2 (4.9)	26 (8.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症				
Infectious pleural effusion	感染性胸水	1 (2.7)	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害				
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (2.7)	0	0	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (2.7)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害				
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (2.7)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Diarrhoea	下痢	0	6 (1.9)	0	1 (0.3)
Vomiting	嘔吐	0	4 (1.3)	0	2 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Drug eruption	薬疹	1 (2.7)	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	5 (1.6)	0	0

MedDRA ver 25.0

表 1.1.4　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差があるカピバセルチブ／プラセボの投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Capivasertib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant	
		Japan subset (N=37)	Non-Japan subset (N=318)	Japan subset (N=41)	Non-Japan subset (N=309)
Patients with any AE leading to discontinuation of Capivasertib/Placebo	Patients with any AE leading to discontinuation of Capivasertib/Placebo	9 (24.3)	37 (11.6)	0	8 (2.6)
Immune system disorders	免疫系障害				
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (2.7)	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	1 (2.7)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害				
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (2.7)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Diarrhoea	下痢	0	7 (2.2)	0	0
Nausea	悪心	1 (2.7)	2 (0.6)	0	1 (0.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Drug eruption	薬疹	2 (5.4)	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (2.7)	4 (1.3)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (2.7)	1 (0.3)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
Pyrexia	発熱	1 (2.7)	3 (0.9)	0	0

MedDRA ver 25.0

表 1.1.5　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差があるカピバセルチブ／プラセボの休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Capivasertib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant	
		Japan subset (N=37)	Non-Japan subset (N=318)	Japan subset (N=41)	Non-Japan subset (N=309)
Patients with any AE leading to dose interruption of Capivasertib/Placebo	Patients with any AE leading to dose interruption of Capivasertib/Placebo	23 (62.2)	115 (36.2)	5 (12.2)	38 (12.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症				
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	0	10 (3.1)	0	0
Cystitis	膀胱炎	1 (2.7)	1 (0.3)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (2.7)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (2.7)	1 (0.3)	1 (2.4)	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	6 (1.9)	0	2 (0.6)
Immune system disorders	免疫系障害				
Hypersensitivity	過敏症	1 (2.7)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害				
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (2.7)	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	2 (5.4)	7 (2.2)	0	3 (1.0)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (2.7)	2 (0.6)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (2.7)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	3 (8.1)	32 (10.1)	0	3 (1.0)
Vomiting	嘔吐	2 (5.4)	9 (2.8)	0	2 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (2.7)	0	0	0
Drug eruption	薬疹	3 (8.1)	0	0	0
Erythema multiforme	多形紅斑	3 (8.1)	0	0	0

表 1.1.5　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差があるカピバセルチブ／プラセボの休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Capivasertib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant	
		Japan subset (N=37)	Non-Japan subset (N=318)	Japan subset (N=41)	Non-Japan subset (N=309)
Pruritus	そう痒症	0	6 (1.9)	0	0
Rash	発疹	1 (2.7)	16 (5.0)	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	8 (21.6)	16 (5.0)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (2.7)	1 (0.3)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
Asthenia	無力症	0	6 (1.9)	0	0
Fatigue	疲労	0	4 (1.3)	0	1 (0.3)
Investigations	臨床検査				
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	6 (1.9)	0	4 (1.3)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	8 (2.5)	0	5 (1.6)

MedDRA ver 25.0

表 1.1.6　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差があるカピバセルチブ／プラセボの減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Capivasertib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant	
		Japan subset (N=37)	Non-Japan subset (N=318)	Japan subset (N=41)	Non-Japan subset (N=309)
Patients with any AE leading to dose reduction of Capivasertib/Placebo	Patients with any AE leading to dose reduction of Capivasertib/Placebo	10 (27.0)	60 (18.9)	2 (4.9)	4 (1.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害				
Hyperglycaemia	高血糖	1 (2.7)	1 (0.3)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Diarrhoea	下痢	1 (2.7)	27 (8.5)	0	0
Nausea	悪心	0	5 (1.6)	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (2.7)	5 (1.6)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Drug eruption	薬疹	3 (8.1)	0	0	0
Erythema multiforme	多形紅斑	1 (2.7)	0	0	0
Rash	発疹	0	5 (1.6)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (2.7)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
Fatigue	疲労	0	4 (1.3)	0	0
Malaise	倦怠感	1 (2.7)	0	1 (2.4)	0
Pyrexia	発熱	1 (2.7)	2 (0.6)	0	1 (0.3)
Investigations	臨床検査				
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (2.7)	0	0	0

MedDRA ver 25.0

表 1.2.1　日本人と外国人で発現割合に 5%以上の差がある有害事象 (CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団，変異あり) (CAPItello-291 試験)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Capivasertib + Fulvestrant				Placebo + Fulvestrant			
		Japan subset (N=19)		Non-Japan subset (N=136)		Japan subset (N=19)		Non-Japan subset (N=114)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Patients with any AE	Patients with any AE	19 (100.0)	10 (52.6)	132 (97.1)	55 (40.4)	15 (78.9)	5 (26.3)	97 (85.1)	16 (14.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症								
Conjunctivitis	結膜炎	2 (10.5)	0	2 (1.5)	0	1 (5.3)	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	4 (21.1)	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0
Mycoplasma infection	マイコプラズマ感染	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3 (15.8)	0	1 (0.7)	0	1 (5.3)	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	16 (11.8)	1 (0.7)	0	0	7 (6.1)	0
Immune system disorders	免疫系障害								
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害								
Decreased appetite	食欲減退	2 (10.5)	0	25 (18.4)	0	1 (5.3)	0	9 (7.9)	1 (0.9)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0

表 1.2.1　日本人と外国人で発現割合に 5%以上の差がある有害事象 (CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団，変異あり) (CAPItello-291 試験)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Capivasertib + Fulvestrant				Placebo + Fulvestrant			
		Japan subset (N=19)		Non-Japan subset (N=136)		Japan subset (N=19)		Non-Japan subset (N=114)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Hyperglycaemia	高血糖	2 (10.5)	0	24 (17.6)	3 (2.2)	0	0	5 (4.4)	0
Hypoglycaemia	低血糖	2 (10.5)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害								
Aphasia	失語症	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚不全	3 (15.8)	0	9 (6.6)	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害								
Hot flush	ほてり	0	0	8 (5.9)	0	0	0	7 (6.1)	0
Hypertension	高血圧	0	0	7 (5.1)	2 (1.5)	1 (5.3)	0	6 (5.3)	2 (1.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害								
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0
Wheezing	喘鳴	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害								
Abdominal pain	腹痛	0	0	10 (7.4)	0	0	0	5 (4.4)	2 (1.8)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (10.5)	0	4 (2.9)	0	0	0	3 (2.6)	0
Angular cheilitis	口角口唇炎	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0
Dental caries	齲歯	1 (5.3)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	16 (84.2)	3 (15.8)	103 (75.7)	16 (11.8)	3 (15.8)	0	22 (19.3)	1 (0.9)
Dry mouth	口内乾燥	0	0	7 (5.1)	0	0	0	5 (4.4)	0

表 1.2.1 日本人と外国人で発現割合に 5%以上の差がある有害事象 (CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団，変異あり) (CAPItello-291 試験)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Capivasertib + Fulvestrant				Placebo + Fulvestrant			
		Japan subset (N=19)		Non-Japan subset (N=136)		Japan subset (N=19)		Non-Japan subset (N=114)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Dyspepsia	消化不良	0	0	8 (5.9)	0	0	0	5 (4.4)	0
Oesophagitis	食道炎	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	7 (36.8)	0	20 (14.7)	2 (1.5)	3 (15.8)	0	3 (2.6)	0
Vomiting	嘔吐	3 (15.8)	0	29 (21.3)	3 (2.2)	0	0	9 (7.9)	1 (0.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害								
Asteatosis	皮脂欠乏症	2 (10.5)	0	0	0	0	0	0	0
Drug eruption	薬疹	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	4 (21.1)	0	10 (7.4)	0	1 (5.3)	0	5 (4.4)	1 (0.9)
Rash	発疹	2 (10.5)	0	29 (21.3)	5 (3.7)	0	0	8 (7.0)	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	10 (52.6)	3 (15.8)	22 (16.2)	7 (5.1)	0	0	2 (1.8)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害								
Arthralgia	関節痛	0	0	17 (12.5)	0	1 (5.3)	0	16 (14.0)	0
Bone pain	骨痛	0	0	8 (5.9)	0	0	0	7 (6.1)	1 (0.9)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	0	8 (5.9)	0	0	0	4 (3.5)	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (5.3)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0

表 1.2.1　日本人と外国人で発現割合に 5%以上の差がある有害事象 (CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団，変異あり) (CAPItello-291 試験)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Capivasertib + Fulvestrant				Placebo + Fulvestrant			
		Japan subset (N=19)		Non-Japan subset (N=136)		Japan subset (N=19)		Non-Japan subset (N=114)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Pain in extremity	四肢痛	0	0	13 (9.6)	0	0	0	4 (3.5)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害								
Menopausal symptoms	閉経期症状	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態								
Asthenia	無力症	0	0	22 (16.2)	3 (2.2)	0	0	17 (14.9)	1 (0.9)
Fatigue	疲労	0	0	35 (25.7)	0	2 (10.5)	0	16 (14.0)	1 (0.9)
Injection site joint pain	注射部位関節痛	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	3 (15.8)	0	2 (1.5)	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	0
Pyrexia	発熱	3 (15.8)	0	8 (5.9)	1 (0.7)	3 (15.8)	0	4 (3.5)	0
Investigations	臨床検査								
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	15 (11.0)	2 (1.5)	0	0	7 (6.1)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	16 (11.8)	5 (3.7)	0	0	11 (9.6)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	7 (5.1)	1 (0.7)	0	0	0	0

表 1.2.1　日本人と外国人で発現割合に 5%以上の差がある有害事象 (CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団，変異あり) (CAPItello-291 試験)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Capivasertib + Fulvestrant				Placebo + Fulvestrant			
		Japan subset (N=19)		Non-Japan subset (N=136)		Japan subset (N=19)		Non-Japan subset (N=114)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症								
Fall	転倒	1 (5.3)	0	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
Muscle rupture	筋断裂	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0

MedDRA ver 25.0

表 1.2.2　　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差がある死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団，変異あり) (CAPItello-291 試験)

Not Applicable

表 1.2.3　　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差がある重篤な有害事象 (安全性解析対象集団，変異あり) (CAPItello-291 試験)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Capivasertib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant	
		Japan subset (N=19)	Non-Japan subset (N=136)	Japan subset (N=19)	Non-Japan subset (N=114)
Patients with any SAE	Patients with any SAE	3 (15.8)	25 (18.4)	2 (10.5)	12 (10.5)
Immune system disorders	免疫系障害				
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (5.3)	0	0	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (5.3)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害				
Hyperglycaemia	高血糖	0	2 (1.5)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Diarrhoea	下痢	0	4 (2.9)	0	1 (0.9)
Vomiting	嘔吐	0	3 (2.2)	0	1 (0.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Drug eruption	薬疹	1 (5.3)	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	3 (2.2)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害				
Acute kidney injury	急性腎障害	0	2 (1.5)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
Asthenia	無力症	0	2 (1.5)	0	0

MedDRA ver 25.0

表 1.2.4　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差があるカピバセルチブ／プラセボの投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団，変異あり) (CAPItello-291 試験)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Capivasertib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant	
		Japan subset (N=19)	Non-Japan subset (N=136)	Japan subset (N=19)	Non-Japan subset (N=114)
Patients with any AE leading to discontinuation of Capivasertib/Placebo	Patients with any AE leading to discontinuation of Capivasertib/Placebo	5 (26.3)	11 (8.1)	0	3 (2.6)
Immune system disorders	免疫系障害				
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (5.3)	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	1 (5.3)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Diarrhoea	下痢	0	2 (1.5)	0	0
Nausea	悪心	1 (5.3)	0	0	1 (0.9)
Vomiting	嘔吐	0	2 (1.5)	0	1 (0.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Drug eruption	薬疹	1 (5.3)	0	0	0
Rash	発疹	0	2 (1.5)	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (5.3)	2 (1.5)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (5.3)	1 (0.7)	0	0

MedDRA ver 25.0

表 1.2.5　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差があるカピバセルチブ／プラセボの休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団, 変異あり) (CAPItello-291 試験)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Capivasertib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant	
		Japan subset (N=19)	Non-Japan subset (N=136)	Japan subset (N=19)	Non-Japan subset (N=114)
Patients with any AE leading to dose interruption of Capivasertib/Placebo	Patients with any AE leading to dose interruption of Capivasertib/Placebo	11 (57.9)	49 (36.0)	2 (10.5)	16 (14.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症				
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	0	3 (2.2)	0	0
Cystitis	膀胱炎	1 (5.3)	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (5.3)	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	2 (1.5)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害				
Hypersensitivity	過敏症	1 (5.3)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害				
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (5.3)	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	0	2 (1.5)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (5.3)	2 (1.5)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Nausea	悪心	0	5 (3.7)	0	0
Vomiting	嘔吐	0	5 (3.7)	0	1 (0.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Drug eruption	薬疹	1 (5.3)	0	0	0
Erythema multiforme	多形紅斑	1 (5.3)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	2 (1.5)	0	0
Rash	発疹	0	3 (2.2)	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	5 (26.3)	5 (3.7)	0	0

表 1.2.5　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差があるカピバセルチブ／プラセボの休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団, 変異あり) (CAPItello-291 試験)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Capivasertib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant	
		Japan subset (N=19)	Non-Japan subset (N=136)	Japan subset (N=19)	Non-Japan subset (N=114)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	2 (1.5)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (5.3)	1 (0.7)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害				
Acute kidney injury	急性腎障害	0	2 (1.5)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
Asthenia	無力症	0	4 (2.9)	0	0
Pyrexia	発熱	1 (5.3)	4 (2.9)	0	2 (1.8)
Investigations	臨床検査				
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.5)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (2.9)	0	1 (0.9)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	0	2 (1.5)	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	2 (1.5)	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	0	2 (1.5)	0	0

MedDRA ver 25.0

表 1.2.6　日本人と外国人で発現割合に 1%以上の差があるカピバセルチブ／プラセボの減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団, 変異あり) (CAPItello-291 試験)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Capivasertib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant	
		Japan subset (N=19)	Non-Japan subset (N=136)	Japan subset (N=19)	Non-Japan subset (N=114)
Patients with any AE leading to dose reduction of Capivasertib/Placebo	Patients with any AE leading to dose reduction of Capivasertib/Placebo	5 (26.3)	28 (20.6)	0	1 (0.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Diarrhoea	下痢	0	12 (8.8)	0	0
Nausea	悪心	0	3 (2.2)	0	0
Vomiting	嘔吐	0	2 (1.5)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Drug eruption	薬疹	1 (5.3)	0	0	0
Rash	発疹	0	3 (2.2)	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (5.3)	3 (2.2)	0	0
Rash papular	丘疹性皮疹	0	2 (1.5)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (5.3)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
Malaise	倦怠感	1 (5.3)	0	0	0
Investigations	臨床検査				
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (5.3)	0	0	0

MedDRA ver 25.0

表 2.1.1　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群，全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Patients with any AE	Patients with any AE	335 (94.4)	3 (1.0)	3 (1.5)	2 (1.4)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Bacterial colitis	細菌性大腸炎	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Bacteriuria	細菌尿	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	2 (0.6)	5 (1.7)	4 (2.0)	4 (2.8)	7 (6.8)	0
Candida infection	カンジダ感染	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	2 (0.6)	0	0	1 (0.7)	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	3 (0.8)	0	1 (0.5)	0	2 (1.9)	0
Cystitis	膀胱炎	9 (2.5)	1 (0.3)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Erysipelas	丹毒	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Fungal infection	真菌感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal infection	消化管感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hepatitis B reactivation	Ｂ型肝炎再活性化	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Herpes simplex reactivation	単純ヘルペス再燃	1 (0.3)	0	0	1 (0.7)	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	2 (0.6)	0	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0
Hordeolum	麦粒腫	2 (0.6)	0	1 (0.5)	0	0	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Infectious pleural effusion	感染性胸水	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Injection site abscess	注射部位膿瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Mycoplasma infection	マイコプラズマ感染	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3 (0.8)	0	0	1 (0.7)	2 (1.9)	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	4 (1.1)	1 (0.3)	0	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0
Otitis media	中耳炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Peritonitis	腹膜炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Pneumonia pneumococcal	肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pyuria	膿尿	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Sepsis	敗血症	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	1 (0.3)	2 (0.7)	0	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 2.1.1　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群，全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Tooth infection	歯感染	0	1 (0.3)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0
Tracheitis	気管炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (1.1)	0	0	0	0	0
Urethritis	尿道炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	23 (6.5)	8 (2.8)	0	1 (0.7)	4 (3.9)	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
Wound infection	創傷感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Bladder transitional cell carcinoma	膀胱移行上皮癌	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Cancer pain	癌疼痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Endometrial cancer	子宮内膜癌	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Leukoerythroblastosis	白赤芽球症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Tumour associated fever	腫瘍熱	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0

表 2.1.1　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群，全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Anaemia	貧血	24 (6.8)	5 (1.7)	2 (1.0)	4 (2.8)	2 (1.9)	0
Eosinophilia	好酸球増加症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	5 (1.4)	0	0	0	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	6 (1.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
Myelosuppression	骨髄抑制	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	4 (1.1)	1 (0.3)	3 (1.5)	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	2 (0.6)	0	1 (0.5)	0	0	0
Thrombocytosis	血小板増加症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害						
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	1 (0.3)	0	0	1 (0.7)	0	0
Immunisation reaction	免疫反応	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Oral allergy syndrome	口腔アレルギー症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害						
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	0	1 (0.7)	1 (1.0)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Decreased appetite	食欲減退	49 (13.8)	4 (1.4)	3 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.9)	0
Dehydration	脱水	5 (1.4)	0	0	0	1 (1.0)	0

表 2.1.1　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群，全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Diabetic metabolic decompensation	糖尿病性代謝代償不全	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Electrolyte imbalance	電解質失調	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Fluid retention	体液貯留	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	3 (0.8)	0	0	1 (0.7)	0	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	3 (0.8)	0	2 (1.0)	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	53 (14.9)	3 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	5 (1.4)	0	0	1 (0.7)	1 (1.0)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	7 (2.0)	0	0	0	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	0	2 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	12 (3.4)	0	2 (1.0)	1 (0.7)	0	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	3 (0.8)	2 (0.7)	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	6 (1.7)	1 (0.3)	0	0	0	0

表 2.1.1　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群，全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Hypophosphataemia	低リン血症	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Hypovolaemia	血液量減少症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Metabolic alkalosis	代謝性アルカローシス	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Polydipsia	多飲症	3 (0.8)	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害						
Affective disorder	感情障害	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Agitation	激越	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Anxiety	不安	3 (0.8)	0	3 (1.5)	1 (0.7)	0	0
Depressed mood	抑うつ気分	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Depression	うつ病	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	0
Dysphoria	不快気分	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	13 (3.7)	5 (1.7)	2 (1.0)	1 (0.7)	1 (1.0)	0
Irritability	易刺激性	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害						
Aphasia	失語症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Balance disorder	平衡障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Cerebral haemorrhage	脳出血	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	6 (1.7)	4 (1.4)	5 (2.6)	1 (0.7)	0	0
Dysaesthesia	異常感覚	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Dysgeusia	味覚不全	16 (4.5)	3 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.7)	0	0
Facial paralysis	顔面麻痺	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Headache	頭痛	46 (13.0)	6 (2.1)	3 (1.5)	1 (0.7)	4 (3.9)	0
Hemianopia	半盲	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Horner's syndrome	ホルネル症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Lethargy	嗜眠	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Memory impairment	記憶障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Neuralgia	神経痛	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (1.0)	0	1 (1.0)	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	4 (1.1)	0	0	0	0	0
Peroneal nerve palsy	腓骨神経麻痺	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
Radicular pain	神経根痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0
Seizure	痙攣発作	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Sensory disturbance	感覚障害	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Slow speech	言語緩慢	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Somnolence	傾眠	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Syncope	失神	5 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	0

表 2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Tension headache	緊張性頭痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害						
Asthenopia	眼精疲労	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Chalazion	霰粒腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dry eye	ドライアイ	5 (1.4)	0	1 (0.5)	0	0	0
Eye inflammation	眼の炎症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Eyelids pruritus	眼瞼そう痒症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Keratitis	角膜炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	2 (0.6)	0	1 (0.5)	2 (1.4)	0	0
Vision blurred	霧視	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						
Ear pain	耳痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	3 (0.8)	3 (1.0)	0	0	0	0

表 2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Cardiac disorders	心臓障害						
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Angina pectoris	狭心症	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Bundle branch block left	左脚ブロック	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Diastolic dysfunction	拡張機能障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Extrasystoles	期外収縮	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Palpitations	動悸	3 (0.8)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pericarditis	心膜炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	3 (0.8)	0	0	1 (0.7)	0	0
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Vascular disorders	血管障害						
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	12 (3.4)	4 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.7)	0	0
Hypertension	高血圧	14 (3.9)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.7)	1 (1.0)	0
Hypotension	低血圧	5 (1.4)	0	0	0	0	0

表 2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Lymphoedema	リンパ浮腫	0	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.7)	2 (1.9)	0
Vasculitis	血管炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Aphonia	失声症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Cough	咳嗽	11 (3.1)	1 (0.3)	3 (1.5)	1 (0.7)	1 (1.0)	0
Dysphonia	発声障害	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	15 (4.2)	4 (1.4)	3 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.9)	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	2 (0.6)	0	0	1 (0.7)	0	0
Hiccups	しゃっくり	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Laryngeal pain	喉頭痛	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Nasal discomfort	鼻部不快感	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Nasal dryness	鼻乾燥	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0
Nocturnal dyspnoea	夜間呼吸困難	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (0.8)	3 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0
Pharyngeal oedema	咽頭浮腫	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Pleural effusion	胸水	3 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
Pleuritic pain	胸膜痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

表 2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Pneumonitis	肺臓炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Pneumothorax	気胸	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	3 (0.8)	0	2 (1.0)	0	0	0
Sinus pain	副鼻腔痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Sneezing	くしゃみ	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Wheezing	喘鳴	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Abdominal discomfort	腹部不快感	4 (1.1)	0	0	1 (0.7)	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	7 (2.0)	2 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.7)	1 (1.0)	0
Abdominal pain	腹痛	13 (3.7)	3 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.7)	3 (2.9)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	11 (3.1)	0	2 (1.0)	0	0	0
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	3 (0.8)	0	0	0	0	0
Ascites	腹水	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	16 (4.5)	4 (1.4)	4 (2.0)	2 (1.4)	2 (1.9)	0
Dental caries	齲歯	1 (0.3)	0	1 (0.5)	1 (0.7)	1 (1.0)	0
Diarrhoea	下痢	244 (68.7)	5 (1.7)	3 (1.5)	3 (2.1)	2 (1.9)	0

表 2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Dry mouth	口内乾燥	15 (4.2)	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (1.4)	0	0
Dyspepsia	消化不良	13 (3.7)	3 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0
Dysphagia	嚥下障害	2 (0.6)	0	0	1 (0.7)	0	0
Flatulence	鼓腸	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Gastritis	胃炎	1 (0.3)	0	0	1 (0.7)	0	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal pain	消化器痛	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	4 (1.1)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0
Gingival pain	歯肉痛	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
Haematemesis	吐血	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Haemorrhoids	痔核	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	0
Hyperchlorhydria	胃酸過多	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Lip oedema	口唇浮腫	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Lip ulceration	口唇潰瘍	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	5 (1.4)	0	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0
Nausea	悪心	105 (29.6)	9 (3.1)	6 (3.1)	0	3 (2.9)	0
Oesophagitis	食道炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Oral discomfort	口腔内不快感	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Oral disorder	口腔障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oral dysaesthesia	口腔知覚不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oral pain	口腔内痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	1 (1.0)	0

表 2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Periodontal disease	歯周病	0	1 (0.3)	0	0	1 (1.0)	0
Retroperitoneal fibrosis	後腹膜線維症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Stomatitis	口内炎	48 (13.5)	2 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.7)	0	0
Tooth discolouration	変色歯	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Toothache	歯痛	3 (0.8)	2 (0.7)	0	2 (1.4)	1 (1.0)	0
Vomiting	嘔吐	64 (18.0)	3 (1.0)	4 (2.0)	2 (1.4)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Biliary colic	胆道仙痛	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Hepatic cytolysis	肝細胞融解	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
Hepatic lesion	肝病変	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Hepatic pain	肝臓痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Liver injury	肝損傷	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Acne	ざ瘡	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Alopecia	脱毛症	6 (1.7)	4 (1.4)	2 (1.0)	0	0	0
Asteatosis	皮脂欠乏症	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Blister	水疱	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Butterfly rash	蝶形皮疹	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	0

表 2.1.1　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群，全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Dermatitis exfoliative generalised	全身性剥脱性皮膚炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Drug eruption	薬疹	4 (1.1)	0	0	0	0	0
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	16 (4.5)	4 (1.4)	3 (1.5)	2 (1.4)	0	0
Eczema	湿疹	0	0	0	1 (0.7)	1 (1.0)	0
Erythema	紅斑	4 (1.1)	2 (0.7)	0	0	0	0
Erythema multiforme	多形紅斑	6 (1.7)	0	0	0	0	0
Hand dermatitis	手皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0
Hyperkeratosis	過角化	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Nail discolouration	爪変色	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Nail disorder	爪の障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (1.0)	0
Nail dystrophy	爪ジストロフィー	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Night sweats	寝汗	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Onychoclasis	爪破損	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Onycholysis	爪甲剥離症	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0

表 2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Papule	丘疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	30 (8.5)	6 (2.1)	4 (2.0)	3 (2.1)	1 (1.0)	0
Psoriasis	乾癬	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Purpura	紫斑	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Rash	発疹	68 (19.2)	5 (1.7)	4 (2.0)	1 (0.7)	0	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
Rash follicular	毛孔性皮疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	57 (16.1)	0	0	0	0	0
Rash papular	丘疹性皮疹	4 (1.1)	0	0	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Skin reaction	皮膚反応	6 (1.7)	0	0	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	3 (0.8)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Arthralgia	関節痛	23 (6.5)	6 (2.1)	0	2 (1.4)	2 (1.9)	0

表 2.1.1　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群，全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Arthropathy	関節障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	14 (3.9)	7 (2.4)	5 (2.6)	1 (0.7)	5 (4.9)	0
Bone pain	骨痛	9 (2.5)	2 (0.7)	3 (1.5)	1 (0.7)	1 (1.0)	0
Flank pain	側腹部痛	0	0	0	2 (1.4)	0	0
Groin pain	鼠径部痛	5 (1.4)	0	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Jaw disorder	顎障害	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Jaw fistula	顎下瘻	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Limb discomfort	四肢不快感	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	5 (1.4)	0	3 (1.5)	0	1 (1.0)	0
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	7 (2.0)	2 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.7)	2 (1.9)	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	7 (2.0)	0	0	2 (1.4)	1 (1.0)	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	9 (2.5)	2 (0.7)	3 (1.5)	1 (0.7)	1 (1.0)	0
Neck pain	頚部痛	7 (2.0)	1 (0.3)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (0.3)	0	0	1 (0.7)	0	0
Osteonecrosis of jaw	顎骨壊死	1 (0.3)	0	0	0	2 (1.9)	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	16 (4.5)	5 (1.7)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0

表 2.1.1　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群，全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Pain in jaw	顎痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Pathological fracture	病的骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Sacral pain	仙骨痛	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Spinal pain	脊椎痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (1.0)	0
Tendon disorder	腱障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Tendonitis	腱炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Acute kidney injury	急性腎障害	4 (1.1)	0	0	0	1 (1.0)	0
Bladder pain	膀胱痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Bladder spasm	膀胱痙縮	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Dysuria	排尿困難	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (1.0)	1 (0.7)	0	0
Haematuria	血尿	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
Leukocyturia	白血球尿	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Pollakiuria	頻尿	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
Polyuria	多尿	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	4 (1.1)	1 (0.3)	0	2 (1.4)	0	0
Renal colic	腎仙痛	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Renal failure	腎不全	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	3 (0.8)	0	0	1 (0.7)	0	0
Renal pain	腎臓痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Urinary incontinence	尿失禁	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Urinary tract discomfort	尿路不快感	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害						
Breast pain	乳房痛	2 (0.6)	2 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
Breast ulceration	乳房潰瘍形成	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Menopausal symptoms	閉経期症状	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pelvic pain	骨盤痛	0	0	1 (0.5)	1 (0.7)	0	0
Vaginal discharge	腟分泌物	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Vaginal haemorrhage	腟出血	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Vulvovaginal dryness	外陰腟乾燥	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
Asthenia	無力症	36 (10.1)	8 (2.8)	0	1 (0.7)	2 (1.9)	0
Chest discomfort	胸部不快感	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Chills	悪寒	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
Fatigue	疲労	59 (16.6)	4 (1.4)	6 (3.1)	2 (1.4)	3 (2.9)	0
Feeling hot	熱感	1 (0.3)	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Hunger	空腹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Illness	疾患	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Impaired healing	治癒不良	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Inflammation	炎症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0
Injection site joint pain	注射部位関節痛	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Injection site pain	注射部位疼痛	2 (0.6)	0	2 (1.0)	0	0	0
Injection site pruritus	注射部位そう痒感	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Injection site rash	注射部位発疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	3 (0.8)	0	0	0	1 (1.0)	0
Malaise	倦怠感	8 (2.3)	1 (0.3)	0	0	1 (1.0)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	7 (2.0)	1 (0.3)	2 (1.0)	1 (0.7)	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	3 (0.8)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	1 (1.0)	0
Oedema	浮腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (1.1)	2 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Pain	疼痛	5 (1.4)	0	0	0	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	25 (7.0)	3 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.7)	1 (1.0)	0
Supraclavicular fossa pain	鎖骨上窩痛	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Vaccination site swelling	ワクチン接種部位腫脹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Visceral pain	内臓痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Xerosis	乾燥症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査						
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25 (7.0)	2 (0.7)	2 (1.0)	3 (2.1)	0	0

表 2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26 (7.3)	2 (0.7)	1 (0.5)	3 (2.1)	1 (1.0)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	11 (3.1)	0	1 (0.5)	1 (0.7)	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.7)	0	0
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Blood chloride increased	血中クロール増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Blood creatinine decreased	血中クレアチニン減少	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	13 (3.7)	1 (0.3)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	1 (0.3)	0	2 (1.0)	0	0	0
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.7)	0	0

表 2.1.1　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Blood urea increased	血中尿素増加	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Blood urine present	尿中血陽性	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Body temperature increased	体温上昇	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Creatinine urine increased	尿中クレアチニン増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
Eosinophil count increased	好酸球数増加	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	10 (2.8)	0	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	4 (1.1)	1 (0.3)	0	0	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	5 (1.4)	0	1 (0.5)	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	6 (1.7)	0	3 (1.5)	0	0	0
Neutrophil count increased	好中球数増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oestradiol increased	エストラジオール増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (0.8)	0	0	2 (1.4)	0	0
Protein total decreased	総蛋白減少	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 2.1.1　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Urine ketone body present	尿中ケトン体陽性	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Urine output increased	尿量増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	4 (1.1)	6 (2.1)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0
Weight increased	体重増加	0	1 (0.3)	0	0	1 (1.0)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	5 (1.4)	0	1 (0.5)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症						
Bone fissure	骨亀裂	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Chest injury	胸部損傷	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Facial bones fracture	顔面骨骨折	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Fall	転倒	2 (0.6)	0	0	1 (0.7)	0	0
Femur fracture	大腿骨骨折	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Foot fracture	足骨折	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Injury corneal	角膜損傷	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Mouth injury	口腔内損傷	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Muscle injury	筋損傷	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Muscle rupture	筋断裂	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Procedural pain	処置による疼痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Radiation skin injury	放射線皮膚損傷	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 2.1.1　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Skin laceration	皮膚裂傷	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
Thermal burn	熱傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Tooth injury	歯牙損傷	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Toxicity to various agents	各種物質毒性	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Product issues	製品の問題						
Device breakage	医療機器破損	0	0	1 (0.5)	0	0	0

MedDRA ver 25.0

表 2.1.2　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群，全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Patients with any AE	Patients with any AE	264 (75.4)	14 (5.7)	5 (3.6)	3 (3.4)	2 (3.2)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Bronchitis	気管支炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	4 (1.1)	3 (1.2)	1 (0.7)	1 (1.1)	2 (3.2)	0
Candida infection	カンジダ感染	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0	0
Chronic hepatitis B	慢性Ｂ型肝炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	2 (0.8)	0	0	0	0
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Diverticulitis	憩室炎	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Folliculitis	毛包炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Gingivitis	歯肉炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Herpes simplex reactivation	単純ヘルペス再燃	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	3 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (1.6)	0
Mastitis	乳腺炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Mastitis fungal	真菌性乳腺炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	2 (0.6)	0	2 (1.4)	0	1 (1.6)	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	2 (0.6)	0	0	0	0	0

表 2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Oral infection	口腔感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Osteomyelitis	骨髄炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	5 (1.4)	2 (0.8)	0	0	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0
Sepsis	敗血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	2 (0.8)	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	0	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	0	1 (0.4)	0	0	1 (1.6)	0
Tooth infection	歯感染	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.6)	0
Urinary tract infection	尿路感染	18 (5.1)	2 (0.8)	1 (0.7)	2 (2.2)	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
Infected neoplasm	感染性新生物	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Metastases to skin	皮膚転移	0	0	0	1 (1.1)	0	0
Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Small cell lung cancer	小細胞肺癌	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Tumour pain	腫瘍疼痛	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Anaemia	貧血	12 (3.4)	1 (0.4)	1 (0.7)	2 (2.2)	1 (1.6)	0
Eosinophilia	好酸球増加症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	2 (0.6)	1 (0.4)	0	0	1 (1.6)	0
Lymph node pain	リンパ節痛	0	0	0	1 (1.1)	0	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	4 (1.1)	0	1 (0.7)	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	4 (1.1)	0	0	2 (2.2)	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	2 (0.6)	0	0	0	1 (1.6)	0
Immune system disorders	免疫系障害						
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	2 (0.6)	0	1 (0.7)	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害						
Adrenal disorder	副腎障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	2 (0.6)	1 (0.4)	0	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	5 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
Thyroiditis	甲状腺炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (1.6)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Cell death	細胞死	2 (0.6)	0	0	0	0	0

表 2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Decreased appetite	食欲減退	19 (5.4)	1 (0.4)	1 (0.7)	1 (1.1)	0	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	7 (2.0)	2 (0.8)	0	0	0	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	2 (0.6)	0	0	1 (1.1)	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	9 (2.6)	1 (0.4)	1 (0.7)	0	2 (3.2)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	2 (0.6)	0	0	0	1 (1.6)	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	2 (0.6)	0	0	1 (1.1)	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypochloraemia	低クロール血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (0.3)	0	0	1 (1.1)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Hypophosphataemia	低リン血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害						
Affective disorder	感情障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Agitation	激越	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Anxiety	不安	3 (0.9)	2 (0.8)	1 (0.7)	1 (1.1)	0	0
Confusional state	錯乱状態	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	2 (0.6)	1 (0.4)	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	14 (4.0)	1 (0.4)	1 (0.7)	3 (3.4)	2 (3.2)	0
Irritability	易刺激性	0	1 (0.4)	0	0	0	0

表 2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Mood altered	気分変化	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Nervousness	神経過敏	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害						
Amnesia	健忘	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	8 (2.3)	1 (0.4)	3 (2.2)	0	0	0
Dysaesthesia	異常感覚	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Dysgeusia	味覚不全	3 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
Headache	頭痛	30 (8.6)	6 (2.4)	7 (5.0)	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0
Hypogeusia	味覚減退	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Memory impairment	記憶障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.6)	0
Migraine	片頭痛	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0	0
Neuralgia	神経痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	2 (0.6)	1 (0.4)	0	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	2 (0.6)	1 (0.4)	0	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	4 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (1.6)	0
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Radicular pain	神経根痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Somnolence	傾眠	3 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
Taste disorder	味覚障害	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0	0

表 2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Tension headache	緊張性頭痛	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Tremor	振戦	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0
Trigeminal neuralgia	三叉神経痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害						
Diplopia	複視	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Dry eye	ドライアイ	4 (1.1)	2 (0.8)	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Glaucoma	緑内障	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Macular oedema	黄斑浮腫	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Vision blurred	霧視	3 (0.9)	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						
Ear congestion	耳閉	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	1 (1.6)	0
Vertigo	回転性めまい	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害						
Bradycardia	徐脈	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	3 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0	0

表 2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Vascular disorders	血管障害						
Blood pressure inadequately controlled	コントロール不良の血圧	0	0	0	1 (1.1)	0	0
Flushing	潮紅	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0	0
Haematoma	血腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	16 (4.6)	2 (0.8)	1 (0.7)	0	0	0
Hypertension	高血圧	12 (3.4)	0	0	1 (1.1)	0	0
Hypotension	低血圧	4 (1.1)	0	0	0	0	0
Lymphoedema	リンパ浮腫	3 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
Superior vena cava syndrome	上大静脈症候群	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Asthma	喘息	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Atelectasis	無気肺	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Bronchospasm	気管支痙攣	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Catarrh	カタル	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Cough	咳嗽	9 (2.6)	2 (0.8)	1 (0.7)	0	1 (1.6)	0
Dysphonia	発声障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	17 (4.9)	1 (0.4)	2 (1.4)	2 (2.2)	1 (1.6)	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	2 (0.6)	0	0	0	1 (1.6)	0
Epistaxis	鼻出血	2 (0.6)	1 (0.4)	0	0	0	0
Laryngeal pain	喉頭痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Nasal inflammation	鼻の炎症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Paranasal sinus discomfort	副鼻腔不快感	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pleural effusion	胸水	5 (1.4)	0	0	1 (1.1)	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Pneumothorax	気胸	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Wheezing	喘鳴	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (0.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.6)	0
Abdominal distension	腹部膨満	7 (2.0)	0	2 (1.4)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	8 (2.3)	0	1 (0.7)	1 (1.1)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	8 (2.3)	2 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Ascites	腹水	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Cheilitis	口唇炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Colitis	大腸炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Colitis ulcerative	潰瘍性大腸炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Constipation	便秘	20 (5.7)	2 (0.8)	3 (2.2)	4 (4.5)	0	0
Dental caries	齲歯	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	57 (16.3)	6 (2.4)	4 (2.9)	1 (1.1)	2 (3.2)	0
Dry mouth	口内乾燥	7 (2.0)	1 (0.4)	0	0	1 (1.6)	0
Dyspepsia	消化不良	5 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0

表 2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0	0
Epigastric discomfort	心窩部不快感	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Eructation	おくび	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Faeces soft	軟便	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Flatulence	鼓腸	3 (0.9)	0	0	0	0	0
Food poisoning	食中毒	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal hypermotility	消化管運動過剰	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	2 (0.8)	0	0	0	0
Haematochezia	血便排泄	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Ileus	イレウス	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Impaired gastric emptying	胃排出不全	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	46 (13.1)	4 (1.6)	4 (2.9)	0	0	0
Oral dysaesthesia	口腔知覚不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oral pain	口腔内痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Retching	レッチング	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	12 (3.4)	3 (1.2)	0	1 (1.1)	1 (1.6)	0
Tooth loss	歯の脱落	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Toothache	歯痛	2 (0.6)	0	1 (0.7)	0	0	0

表 2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Vomiting	嘔吐	12 (3.4)	2 (0.8)	2 (1.4)	0	1 (1.6)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Biliary cirrhosis	胆汁性肝硬変	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (0.3)	2 (0.8)	0	0	0	0
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hepatic cyst	肝嚢胞	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0
Hepatic pain	肝臓痛	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Acne	ざ瘡	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Alopecia	脱毛症	4 (1.1)	0	0	0	1 (1.6)	0
Angioedema	血管浮腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	1 (1.1)	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	0	0	1 (1.1)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	12 (3.4)	2 (0.8)	1 (0.7)	0	0	0
Eczema	湿疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Erythema	紅斑	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Hair texture abnormal	毛質異常	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Ingrowing nail	陥入爪	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Itching scar	瘢痕そう痒感	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Nail disorder	爪の障害	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Onychoclasis	爪破損	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Palmoplantar pustulosis	掌蹠膿疱症	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	17 (4.9)	4 (1.6)	1 (0.7)	1 (1.1)	0	0
Rash	発疹	12 (3.4)	1 (0.4)	0	0	2 (3.2)	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	6 (1.7)	1 (0.4)	0	2 (2.2)	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Scar pain	瘢痕痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Skin reaction	皮膚反応	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.6)	0
Vitiligo	尋常性白斑	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Arthralgia	関節痛	28 (8.0)	5 (2.0)	1 (0.7)	3 (3.4)	1 (1.6)	0

表 2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Arthritis	関節炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	15 (4.3)	4 (1.6)	1 (0.7)	2 (2.2)	2 (3.2)	0
Bone pain	骨痛	14 (4.0)	0	0	1 (1.1)	1 (1.6)	0
Groin pain	鼠径部痛	1 (0.3)	0	0	1 (1.1)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	4 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	4 (1.1)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	8 (2.3)	2 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (0.4)	0	0	1 (1.6)	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	11 (3.1)	2 (0.8)	2 (1.4)	2 (2.2)	1 (1.6)	0
Neck pain	頚部痛	2 (0.6)	1 (0.4)	0	0	0	0
Osteonecrosis of jaw	顎骨壊死	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	15 (4.3)	2 (0.8)	4 (2.9)	1 (1.1)	1 (1.6)	0
Pathological fracture	病的骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Periarthritis	関節周囲炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pubic pain	恥骨痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Sacral pain	仙骨痛	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0
Spinal pain	脊椎痛	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0	0
Tendonitis	腱炎	0	0	0	1 (1.1)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Cystitis noninfective	非感染性膀胱炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Dysuria	排尿困難	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Haematuria	血尿	3 (0.9)	0	0	0	0	0
Haemoglobinuria	ヘモグロビン尿	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	2 (0.6)	0	0	0	1 (1.6)	0
Proteinuria	蛋白尿	1 (0.3)	2 (0.8)	0	0	2 (3.2)	0
Renal failure	腎不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Urinary incontinence	尿失禁	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害						
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Breast pain	乳房痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Breast ulceration	乳房潰瘍形成	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pelvic discomfort	骨盤不快感	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pelvic pain	骨盤痛	4 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0
Vaginal haemorrhage	腟出血	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Vulvovaginal dryness	外陰腟乾燥	2 (0.6)	1 (0.4)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
Administration site pain	投与部位疼痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Asthenia	無力症	30 (8.6)	1 (0.4)	2 (1.4)	1 (1.1)	2 (3.2)	0
Axillary pain	腋窩痛	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Chest discomfort	胸部不快感	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	1 (1.6)	0

表 2.1.2　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群，全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Chills	悪寒	3 (0.9)	0	2 (1.4)	0	0	0
Device intolerance	医療機器に対する不耐性	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	38 (10.9)	3 (1.2)	3 (2.2)	1 (1.1)	0	0
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Injection site irritation	注射部位刺激感	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Injection site pain	注射部位疼痛	8 (2.3)	0	0	0	0	0
Injection site pruritus	注射部位そう痒感	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Injection site rash	注射部位発疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	1 (0.3)	0	0	1 (1.1)	0	0
Malaise	倦怠感	2 (0.6)	1 (0.4)	2 (1.4)	2 (2.2)	0	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	8 (2.3)	2 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	9 (2.6)	0	0	0	0	0
Pain	疼痛	3 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	6 (1.7)	2 (0.8)	2 (1.4)	1 (1.1)	3 (4.8)	0
Swelling face	顔面腫脹	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Thirst	口渇	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Vaccination site rash	ワクチン接種部位発疹	0	1 (0.4)	0	0	0	0

表 2.1.2　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群，全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Investigations	臨床検査						
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (6.0)	3 (1.2)	3 (2.2)	1 (1.1)	2 (3.2)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (6.6)	6 (2.4)	2 (1.4)	1 (1.1)	2 (3.2)	0
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	9 (2.6)	2 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	3 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	4 (1.1)	0	1 (0.7)	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.6)	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.3)	1 (0.4)	0	1 (1.1)	1 (1.6)	0
Blood urea increased	血中尿素増加	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Clostridium test positive	クロストリジウム検査陽性	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	0	0	1 (0.7)	0	0	0

表 2.1.2　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群，全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	0	0	0	1 (1.6)	0
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (0.3)	0	0	0	0	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Lipids increased	脂質増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	3 (0.9)	0	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (1.4)	2 (2.2)	2 (3.2)	0
Neutrophil count increased	好中球数増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Oestradiol increased	エストラジオール増加	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.6)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (0.3)	0	0	3 (3.4)	1 (1.6)	0
Prothrombin time shortened	プロトロンビン時間短縮	1 (0.3)	0	0	0	0	0
SARS-CoV-2 test positive	ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0	0
Serum ferritin increased	血清フェリチン増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Troponin I increased	トロポニンＩ増加	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Urine output increased	尿量増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	5 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.7)	0	1 (1.6)	0
Weight increased	体重増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	2 (3.2)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症						
Animal scratch	動物による引っかき傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.1.2　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群，全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Chillblains	凍瘡	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Contusion	挫傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Fall	転倒	0	1 (0.4)	0	0	1 (1.6)	0
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Forearm fracture	前腕骨折	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Injection related reaction	注射に伴う反応	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Injury	損傷	0	0	0	1 (1.1)	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Scratch	引っかき傷	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Skin wound	皮膚創傷	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Toxicity to various agents	各種物質毒性	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	1 (0.3)	0	0	0	0	0

MedDRA ver 25.0

表 2.1.3　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群，日本人集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=37)	3 -< 6 months (N=31)	6 -< 9 months (N=26)	9 -< 12 months (N=20)	12 -< 24 months (N=19)	24 months ≤ (N=0)
Patients with any AE	Patients with any AE	37 (100.0)	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	0	1 (5.3)	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (2.7)	0	0	0	1 (5.3)	0
Cystitis	膀胱炎	4 (10.8)	1 (3.2)	0	0	1 (5.3)	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	0	0	1 (5.3)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Hordeolum	麦粒腫	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Infectious pleural effusion	感染性胸水	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Mycoplasma infection	マイコプラズマ感染	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (2.7)	0	0	1 (5.0)	1 (5.3)	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	0	1 (3.2)	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Urethritis	尿道炎	0	1 (3.2)	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Anaemia	貧血	2 (5.4)	0	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害						
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	1 (2.7)	0	0	1 (5.0)	0	0

表 2.1.3　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群，日本人集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=37)	3 -< 6 months (N=31)	6 -< 9 months (N=26)	9 -< 12 months (N=20)	12 -< 24 months (N=19)	24 months ≤ (N=0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Decreased appetite	食欲減退	2 (5.4)	0	0	0	0	0
Dehydration	脱水	1 (2.7)	0	0	0	1 (5.3)	0
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	5 (13.5)	0	0	0	1 (5.3)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	0	1 (5.3)	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (2.7)	0	0	0	1 (5.3)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	0	1 (3.2)	2 (7.7)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	2 (5.4)	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害						
Anxiety	不安	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Insomnia	不眠症	2 (5.4)	2 (6.5)	0	0	1 (5.3)	0
Nervous system disorders	神経系障害						
Aphasia	失語症	0	1 (3.2)	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (3.2)	1 (3.8)	0	0	0
Dysgeusia	味覚不全	2 (5.4)	2 (6.5)	0	0	0	0
Headache	頭痛	4 (10.8)	1 (3.2)	1 (3.8)	1 (5.0)	0	0

表 2.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 日本人集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=37)	3 -< 6 months (N=31)	6 -< 9 months (N=26)	9 -< 12 months (N=20)	12 -< 24 months (N=19)	24 months ≤ (N=0)
Eye disorders	眼障害						
Chalazion	霰粒腫	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						
Vertigo	回転性めまい	0	2 (6.5)	0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害						
Sinus bradycardia	洞性徐脈	2 (5.4)	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害						
Hot flush	ほてり	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Lymphoedema	リンパ浮腫	0	1 (3.2)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Cough	咳嗽	2 (5.4)	0	0	0	1 (5.3)	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	1 (5.3)	0
Epistaxis	鼻出血	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Laryngeal pain	喉頭痛	2 (5.4)	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	1 (3.2)	0	0	0	0
Wheezing	喘鳴	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Abdominal distension	腹部膨満	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (5.4)	0	1 (3.8)	0	0	0
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Constipation	便秘	1 (2.7)	1 (3.2)	0	0	0	0

表 2.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 日本人集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=37)	3 -< 6 months (N=31)	6 -< 9 months (N=26)	9 -< 12 months (N=20)	12 -< 24 months (N=19)	24 months ≤ (N=0)
Dental caries	齲歯	1 (2.7)	0	0	1 (5.0)	0	0
Diarrhoea	下痢	24 (64.9)	0	2 (7.7)	0	1 (5.3)	0
Dry mouth	口内乾燥	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal pain	消化器痛	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Gingival pain	歯肉痛	0	1 (3.2)	0	0	0	0
Nausea	悪心	5 (13.5)	2 (6.5)	0	0	1 (5.3)	0
Oesophagitis	食道炎	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Oral discomfort	口腔内不快感	0	1 (3.2)	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	10 (27.0)	0	1 (3.8)	0	0	0
Toothache	歯痛	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	6 (16.2)	1 (3.2)	1 (3.8)	1 (5.0)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	0	0	1 (5.3)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Alopecia	脱毛症	1 (2.7)	1 (3.2)	0	0	0	0
Asteatosis	皮脂欠乏症	2 (5.4)	0	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Drug eruption	薬疹	4 (10.8)	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	3 (8.1)	3 (9.7)	1 (3.8)	0	0	0
Eczema	湿疹	0	0	0	0	1 (5.3)	0

表 2.1.3　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群，日本人集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=37)	3 -< 6 months (N=31)	6 -< 9 months (N=26)	9 -< 12 months (N=20)	12 -< 24 months (N=19)	24 months ≤ (N=0)
Erythema multiforme	多形紅斑	3 (8.1)	0	0	0	0	0
Hyperkeratosis	過角化	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Nail disorder	爪の障害	0	0	0	0	1 (5.3)	0
Pruritus	そう痒症	2 (5.4)	1 (3.2)	0	1 (5.0)	1 (5.3)	0
Rash	発疹	3 (8.1)	0	0	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	14 (37.8)	0	0	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Back pain	背部痛	2 (5.4)	1 (3.2)	0	0	1 (5.3)	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (5.0)	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (2.7)	0	1 (3.8)	0	1 (5.3)	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	0	1 (5.0)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Proteinuria	蛋白尿	0	0	0	1 (5.0)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害						
Breast pain	乳房痛	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Menopausal symptoms	閉経期症状	1 (2.7)	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
Fatigue	疲労	2 (5.4)	0	0	0	0	0

表 2.1.3　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群，日本人集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=37)	3 -< 6 months (N=31)	6 -< 9 months (N=26)	9 -< 12 months (N=20)	12 -< 24 months (N=19)	24 months ≤ (N=0)
Injection site joint pain	注射部位関節痛	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	1 (2.7)	0	0	0	1 (5.3)	0
Malaise	倦怠感	5 (13.5)	0	0	0	1 (5.3)	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.3)	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	8 (21.6)	0	0	1 (5.0)	0	0
Investigations	臨床検査						
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.4)	0	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	1 (5.0)	0	0
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	0	1 (3.2)	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (2.7)	0	0	0	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (2.7)	0	0	0	0	0

表 2.1.3　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群，日本人集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=37)	3 -< 6 months (N=31)	6 -< 9 months (N=26)	9 -< 12 months (N=20)	12 -< 24 months (N=19)	24 months ≤ (N=0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症						
Fall	転倒	0	0	0	1 (5.0)	0	0
Injury corneal	角膜損傷	0	0	0	1 (5.0)	0	0
Muscle rupture	筋断裂	0	0	0	0	1 (5.3)	0
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	0	0	0	1 (5.0)	0	0

MedDRA ver 25.0

表 2.1.4　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群，日本人集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=41)	3 -< 6 months (N=38)	6 -< 9 months (N=28)	9 -< 12 months (N=22)	12 -< 24 months (N=18)	24 months ≤ (N=1)
Patients with any AE	Patients with any AE	25 (61.0)	4 (10.5)	2 (7.1)	1 (4.5)	2 (11.1)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Conjunctivitis	結膜炎	0	2 (5.3)	0	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	0	0	1 (3.6)	0	0	0
Diverticulitis	憩室炎	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (2.4)	0	0	0	1 (5.6)	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (2.4)	0	1 (3.6)	0	1 (5.6)	0
Osteomyelitis	骨髄炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Tumour pain	腫瘍疼痛	0	0	1 (3.6)	0	0	0

表 2.1.4　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群，日本人集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=41)	3 -< 6 months (N=38)	6 -< 9 months (N=28)	9 -< 12 months (N=22)	12 -< 24 months (N=18)	24 months ≤ (N=1)
Immune system disorders	免疫系障害						
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	0	1 (3.6)	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害						
Adrenal disorder	副腎障害	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Thyroiditis	甲状腺炎	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Decreased appetite	食欲減退	1 (2.4)	0	0	1 (4.5)	0	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	0	0	0	0	2 (11.1)	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Psychiatric disorders	精神障害						
Insomnia	不眠症	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害						
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚不全	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	5 (12.2)	0	2 (7.1)	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Tremor	振戦	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						
Ear congestion	耳閉	1 (2.4)	0	0	0	0	0

表 2.1.4 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 日本人集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=41)	3 -< 6 months (N=38)	6 -< 9 months (N=28)	9 -< 12 months (N=22)	12 -< 24 months (N=18)	24 months ≤ (N=1)
Cardiac disorders	心臓障害						
Palpitations	動悸	0	0	1 (3.6)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害						
Hot flush	ほてり	2 (4.9)	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	1 (4.5)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Cough	咳嗽	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Laryngeal pain	喉頭痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Pneumothorax	気胸	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	1 (4.5)	1 (5.6)	0
Abdominal distension	腹部膨満	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Cheilitis	口唇炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Constipation	便秘	0	0	0	2 (9.1)	0	0
Dental caries	齲歯	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	5 (12.2)	1 (2.6)	0	1 (4.5)	2 (11.1)	0
Food poisoning	食中毒	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal hypermotility	消化管運動過剰	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	4 (9.8)	0	1 (3.6)	0	0	0
Stomatitis	口内炎	3 (7.3)	1 (2.6)	0	1 (4.5)	1 (5.6)	0

表 2.1.4 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 日本人集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=41)	3 -< 6 months (N=38)	6 -< 9 months (N=28)	9 -< 12 months (N=22)	12 -< 24 months (N=18)	24 months ≤ (N=1)
Tooth loss	歯の脱落	0	0	1 (3.6)	0	0	0
Toothache	歯痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (2.6)	1 (3.6)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Alopecia	脱毛症	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	0	0	1 (4.5)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (2.4)	1 (2.6)	1 (3.6)	0	0	0
Eczema	湿疹	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Erythema	紅斑	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Nail disorder	爪の障害	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	2 (4.9)	1 (2.6)	0	1 (4.5)	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	2 (4.9)	0	0	1 (4.5)	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	1 (3.6)	0	1 (5.6)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Arthralgia	関節痛	2 (4.9)	1 (2.6)	0	0	0	0
Arthritis	関節炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (2.4)	1 (2.6)	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0	0	1 (5.6)	0

表 2.1.4 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 日本人集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=41)	3 -< 6 months (N=38)	6 -< 9 months (N=28)	9 -< 12 months (N=22)	12 -< 24 months (N=18)	24 months ≤ (N=1)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	1 (4.5)	1 (5.6)	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	1 (3.6)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Pollakiuria	頻尿	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害						
Vaginal haemorrhage	腟出血	0	0	1 (3.6)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
Administration site pain	投与部位疼痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	2 (4.9)	0	0	0	0	0
Injection site pruritus	注射部位そう痒感	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	0	0	0	1 (4.5)	0	0
Malaise	倦怠感	2 (4.9)	1 (2.6)	1 (3.6)	2 (9.1)	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	1 (2.6)	1 (3.6)	0	3 (16.7)	0
Vaccination site rash	ワクチン接種部位発疹	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Investigations	臨床検査						
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	1 (2.6)	0	2 (9.1)	2 (11.1)	0

表 2.1.4　　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群，日本人集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=41)	3 -< 6 months (N=38)	6 -< 9 months (N=28)	9 -< 12 months (N=22)	12 -< 24 months (N=18)	24 months ≤ (N=1)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	0	2 (9.1)	1 (5.6)	0
Weight decreased	体重減少	0	0	1 (3.6)	0	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	0	0	2 (11.1)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症						
Chillblains	凍瘡	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Fall	転倒	0	1 (2.6)	0	0	1 (5.6)	0
Forearm fracture	前腕骨折	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Injection related reaction	注射に伴う反応	0	0	1 (3.6)	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Skin wound	皮膚創傷	0	0	1 (3.6)	0	0	0

MedDRA ver 25.0

表 2.2.1　初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Patients with any causally related AE	Patients with any causally related AE	313 (88.2)	4 (1.4)	1 (0.5)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Candida infection	カンジダ感染	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
Fungal infection	真菌感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hepatitis B reactivation	Ｂ型肝炎再活性化	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Herpes simplex reactivation	単純ヘルペス再燃	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Infectious pleural effusion	感染性胸水	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Urethritis	尿道炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	3 (0.8)	0	0	0	1 (1.0)	0

表 2.2.1　初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Anaemia	貧血	11 (3.1)	2 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害						
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oral allergy syndrome	口腔アレルギー症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害						
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Decreased appetite	食欲減退	36 (10.1)	2 (0.7)	0	0	0	0
Dehydration	脱水	3 (0.8)	0	0	0	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Diabetic metabolic decompensation	糖尿病性代謝代償不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.2.1　初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	0	2 (1.0)	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	46 (13.0)	2 (0.7)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	7 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	4 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0	0
Polydipsia	多飲症	3 (0.8)	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害						
Agitation	激越	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dysphoria	不快気分	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
Irritability	易刺激性	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害						
Disturbance in attention	注意力障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	5 (1.4)	0	1 (0.5)	0	0	0
Dysgeusia	味覚不全	16 (4.5)	3 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Headache	頭痛	15 (4.2)	2 (0.7)	0	0	2 (1.9)	0

表 2.2.1　初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	3 (0.8)	0	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0
Presyncope	失神寸前の状態	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Sensory disturbance	感覚障害	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Somnolence	傾眠	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Syncope	失神	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害						
Chalazion	霰粒腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dry eye	ドライアイ	3 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
Eye inflammation	眼の炎症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Eyelids pruritus	眼瞼そう痒症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Keratitis	角膜炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	2 (0.6)	0	0	2 (1.4)	0	0
Vision blurred	霧視	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						
Vertigo	回転性めまい	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害						
Palpitations	動悸	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0

表 2.2.1　初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Vascular disorders	血管障害						
Hot flush	ほてり	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Cough	咳嗽	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	3 (0.8)	0	0	0	0	0
Laryngeal pain	喉頭痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Nasal dryness	鼻乾燥	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	4 (1.1)	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	3 (0.8)	0	0	0	1 (1.0)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	8 (2.3)	0	0	0	0	0
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	3 (0.8)	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	5 (1.4)	1 (0.3)	2 (1.0)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	231 (65.1)	5 (1.7)	0	3 (2.1)	0	0
Dry mouth	口内乾燥	13 (3.7)	0	1 (0.5)	1 (0.7)	0	0

表 2.2.1　初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Dyspepsia	消化不良	8 (2.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Flatulence	鼓腸	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal pain	消化器痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	4 (1.1)	0	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Lip oedema	口唇浮腫	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Lip ulceration	口唇潰瘍	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	2 (0.6)	0	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0
Nausea	悪心	89 (25.1)	6 (2.1)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0
Oral discomfort	口腔内不快感	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Oral disorder	口腔障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oral dysaesthesia	口腔知覚不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oral pain	口腔内痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0
Stomatitis	口内炎	41 (11.5)	2 (0.7)	0	0	0	0
Toothache	歯痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Vomiting	嘔吐	52 (14.6)	2 (0.7)	2 (1.0)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Hepatic cytolysis	肝細胞融解	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.2.1 初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Acne	ざ瘡	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Alopecia	脱毛症	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	0
Asteatosis	皮脂欠乏症	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Butterfly rash	蝶形皮疹	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dermatitis exfoliative generalised	全身性剥脱性皮膚炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Drug eruption	薬疹	4 (1.1)	0	0	0	0	0
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	9 (2.5)	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	0
Erythema	紅斑	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Erythema multiforme	多形紅斑	6 (1.7)	0	0	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Nail discolouration	爪変色	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Nail disorder	爪の障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Nail dystrophy	爪ジストロフィー	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Onychoclasis	爪破損	0	2 (0.7)	1 (0.5)	0	0	0

表 2.2.1　初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Onycholysis	爪甲剥離症	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Papule	丘疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	20 (5.6)	5 (1.7)	3 (1.5)	2 (1.4)	0	0
Purpura	紫斑	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Rash	発疹	57 (16.1)	3 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
Rash follicular	毛孔性皮疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	52 (14.6)	0	0	0	0	0
Rash papular	丘疹性皮疹	4 (1.1)	0	0	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Skin reaction	皮膚反応	6 (1.7)	0	0	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	3 (0.8)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Arthralgia	関節痛	2 (0.6)	2 (0.7)	0	0	1 (1.0)	0
Back pain	背部痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Bone pain	骨痛	2 (0.6)	0	0	0	0	0

表 2.2.1　初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Muscle spasms	筋痙縮	3 (0.8)	0	1 (0.5)	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Spinal pain	脊椎痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Acute kidney injury	急性腎障害	4 (1.1)	0	0	0	0	0
Dysuria	排尿困難	2 (0.6)	0	1 (0.5)	0	0	0
Haematuria	血尿	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Leukocyturia	白血球尿	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Polyuria	多尿	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0
Renal failure	腎不全	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害						
Vulvovaginal dryness	外陰腟乾燥	1 (0.3)	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
Asthenia	無力症	23 (6.5)	3 (1.0)	0	0	0	0
Chills	悪寒	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.2.1 初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Fatigue	疲労	46 (13.0)	2 (0.7)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0
Hunger	空腹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Illness	疾患	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Impaired healing	治癒不良	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Inflammation	炎症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	6 (1.7)	0	0	0	0	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	6 (1.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (0.6)	2 (0.7)	0	0	0	0
Pain	疼痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	18 (5.1)	2 (0.7)	0	0	0	0
Xerosis	乾燥症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査						
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (3.4)	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (1.4)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (4.8)	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (1.4)	1 (1.0)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.1)	0	0	1 (0.7)	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.7)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.2.1　初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	7 (2.0)	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	0
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Blood urine present	尿中血陽性	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Body temperature increased	体温上昇	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Creatinine urine increased	尿中クレアチニン増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
Eosinophil count increased	好酸球数増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0	0
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	3 (0.8)	0	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	5 (1.4)	0	1 (0.5)	0	0	0
Neutrophil count increased	好中球数増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.2.1　初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=355)	3 -< 6 months (N=286)	6 -< 9 months (N=196)	9 -< 12 months (N=142)	12 -< 24 months (N=103)	24 months ≤ (N=2)
Oestradiol increased	エストラジオール増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Weight decreased	体重減少	2 (0.6)	3 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	4 (1.1)	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症						
Injury corneal	角膜損傷	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Skin laceration	皮膚裂傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0

MedDRA ver 25.0
Causally related AE to Capivasertib/Placebo

表 2.2.2 初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Patients with any causally related AE	Patients with any causally related AE	142 (40.6)	15 (6.1)	3 (2.2)	3 (3.4)	3 (4.8)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Candida infection	カンジダ感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Anaemia	貧血	6 (1.7)	0	0	0	1 (1.6)	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	3 (0.9)	0	0	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Endocrine disorders	内分泌障害						
Adrenal disorder	副腎障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Thyroiditis	甲状腺炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0

表 2.2.2 初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Cell death	細胞死	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	8 (2.3)	0	0	0	0	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	4 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.7)	0	1 (1.6)	0
Hypophosphataemia	低リン血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害						
Confusional state	錯乱状態	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	4 (1.1)	0	0	0	0	0
Irritability	易刺激性	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Mood altered	気分変化	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害						
Amnesia	健忘	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚不全	3 (0.9)	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	10 (2.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.6)	0
Taste disorder	味覚障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害						
Dry eye	ドライアイ	2 (0.6)	1 (0.4)	0	0	0	0

表 2.2.2 初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Vision blurred	霧視	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						
Tinnitus	耳鳴	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害						
Palpitations	動悸	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害						
Hot flush	ほてり	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Bronchospasm	気管支痙攣	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Laryngeal pain	喉頭痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Nasal inflammation	鼻の炎症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pleural effusion	胸水	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Abdominal pain	腹痛	1 (0.3)	0	0	1 (1.1)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (1.1)	0	0	0	0	0
Cheilitis	口唇炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 2.2.2　初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Constipation	便秘	4 (1.1)	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	42 (12.0)	4 (1.6)	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	4 (1.1)	0	0	0	1 (1.6)	0
Dyspepsia	消化不良	3 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Faeces soft	軟便	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Flatulence	鼓腸	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	2 (0.8)	0	0	0	0
Impaired gastric emptying	胃排出不全	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	34 (9.7)	2 (0.8)	1 (0.7)	0	0	0
Oral dysaesthesia	口腔知覚不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oral pain	口腔内痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Retching	レッチング	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	9 (2.6)	1 (0.4)	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	6 (1.7)	1 (0.4)	2 (1.4)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (0.4)	0	0	0	0

表 2.2.2 初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Acne	ざ瘡	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Alopecia	脱毛症	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	6 (1.7)	1 (0.4)	0	0	0	0
Eczema	湿疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Nail disorder	爪の障害	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Onychoclasis	爪破損	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	10 (2.9)	2 (0.8)	0	0	0	0
Rash	発疹	8 (2.3)	1 (0.4)	0	0	0	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	6 (1.7)	0	0	2 (2.2)	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Skin reaction	皮膚反応	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Arthralgia	関節痛	3 (0.9)	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Bone pain	骨痛	2 (0.6)	0	0	0	0	0

表 2.2.2 初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	2 (0.6)	0	0	1 (1.1)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Pollakiuria	頻尿	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	0	1 (0.4)	0	0	1 (1.6)	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害						
Vulvovaginal dryness	外陰腟乾燥	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
Asthenia	無力症	15 (4.3)	1 (0.4)	0	0	0	0
Fatigue	疲労	25 (7.1)	2 (0.8)	0	1 (1.1)	0	0
Injection site rash	注射部位発疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	2 (0.6)	0	0	1 (1.1)	0	0
Pyrexia	発熱	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Thirst	口渇	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査						
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (2.6)	1 (0.4)	2 (1.4)	1 (1.1)	0	0

表 2.2.2　初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 全体集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=350)	3 -< 6 months (N=247)	6 -< 9 months (N=139)	9 -< 12 months (N=89)	12 -< 24 months (N=63)	24 months ≤ (N=1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (2.6)	3 (1.2)	2 (1.4)	1 (1.1)	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0	0
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.6)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	1 (0.4)	1 (0.7)	2 (2.2)	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (0.3)	0	0	2 (2.2)	0	0
Weight decreased	体重減少	3 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
Weight increased	体重増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	1 (0.7)	0	0	0

MedDRA ver 25.0
Causally related AE to Capivasertib/Placebo

表 2.2.3 初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 日本人集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=37)	3 -< 6 months (N=31)	6 -< 9 months (N=26)	9 -< 12 months (N=20)	12 -< 24 months (N=19)	24 months ≤ (N=0)
Patients with any causally related AE	Patients with any causally related AE	35 (94.6)	1 (3.2)	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Cystitis	膀胱炎	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Infectious pleural effusion	感染性胸水	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	0	1 (3.2)	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Urethritis	尿道炎	0	1 (3.2)	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Anaemia	貧血	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害						
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Decreased appetite	食欲減退	2 (5.4)	0	0	0	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	4 (10.8)	0	0	0	1 (5.3)	0
Hypoglycaemia	低血糖	0	1 (3.2)	0	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (2.7)	0	0	0	0	0

表 2.2.3　初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 日本人集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=37)	3 -< 6 months (N=31)	6 -< 9 months (N=26)	9 -< 12 months (N=20)	12 -< 24 months (N=19)	24 months ≤ (N=0)
Nervous system disorders	神経系障害						
Dysgeusia	味覚不全	2 (5.4)	2 (6.5)	0	0	0	0
Headache	頭痛	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害						
Chalazion	霰粒腫	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						
Vertigo	回転性めまい	0	1 (3.2)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Laryngeal pain	喉頭痛	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Abdominal distension	腹部膨満	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (5.4)	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	0	1 (3.2)	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	23 (62.2)	0	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	4 (10.8)	1 (3.2)	0	0	0	0
Oral discomfort	口腔内不快感	0	1 (3.2)	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	7 (18.9)	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	5 (13.5)	1 (3.2)	0	0	0	0

表 2.2.3　初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 日本人集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=37)	3 -< 6 months (N=31)	6 -< 9 months (N=26)	9 -< 12 months (N=20)	12 -< 24 months (N=19)	24 months ≤ (N=0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Alopecia	脱毛症	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Asteatosis	皮脂欠乏症	2 (5.4)	0	0	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Drug eruption	薬疹	4 (10.8)	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	2 (5.4)	0	0	0	0	0
Erythema multiforme	多形紅斑	3 (8.1)	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (2.7)	0	0	1 (5.0)	0	0
Rash	発疹	2 (5.4)	0	0	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	12 (32.4)	0	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Proteinuria	蛋白尿	0	0	0	1 (5.0)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
Fatigue	疲労	2 (5.4)	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	5 (13.5)	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	5 (13.5)	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査						
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.7)	0	0	0	0	0

表 2.2.3 初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Capivasertib + Fulvestrant 群, 日本人集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=37)	3 -< 6 months (N=31)	6 -< 9 months (N=26)	9 -< 12 months (N=20)	12 -< 24 months (N=19)	24 months ≤ (N=0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	0	1 (3.2)	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (2.7)	0	0	0	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (2.7)	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症						
Injury corneal	角膜損傷	0	0	0	1 (5.0)	0	0

MedDRA ver 25.0
Causally related AE to Capivasertib/Placebo

表 2.2.4　初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群，日本人集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=41)	3 -< 6 months (N=38)	6 -< 9 months (N=28)	9 -< 12 months (N=22)	12 -< 24 months (N=18)	24 months ≤ (N=1)
Patients with any causally related AE	Patients with any causally related AE	15 (36.6)	2 (5.3)	1 (3.6)	1 (4.5)	1 (5.6)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Cystitis	膀胱炎	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害						
Adrenal disorder	副腎障害	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Decreased appetite	食欲減退	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害						
Dysgeusia	味覚不全	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Laryngeal pain	喉頭痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Cheilitis	口唇炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	0	0	1 (5.6)	0
Diarrhoea	下痢	5 (12.2)	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	4 (9.8)	0	0	0	0	0

表 2.2.4　初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 日本人集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=41)	3 -< 6 months (N=38)	6 -< 9 months (N=28)	9 -< 12 months (N=22)	12 -< 24 months (N=18)	24 months ≤ (N=1)
Stomatitis	口内炎	2 (4.9)	1 (2.6)	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Eczema	湿疹	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Nail disorder	爪の障害	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	2 (4.9)	0	0	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	2 (4.9)	0	0	1 (4.5)	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0	1 (2.6)	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	1 (3.6)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	1 (4.5)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Pollakiuria	頻尿	1 (2.4)	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
Fatigue	疲労	2 (4.9)	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	2 (4.9)	0	0	1 (4.5)	0	0
Investigations	臨床検査						
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (2.4)	0	0	0	0	0

表 2.2.4　初回発現時期別のカピバセルチブ／プラセボとの因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (CAPItello-291 試験, Placebo + Fulvestrant 群, 日本人集団)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients					
		First onset period					
		< 3 months (N=41)	3 -< 6 months (N=38)	6 -< 9 months (N=28)	9 -< 12 months (N=22)	12 -< 24 months (N=18)	24 months ≤ (N=1)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	1 (2.6)	0	1 (4.5)	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	0	1 (4.5)	0	0

MedDRA ver 25.0
Causally related AE to Capivasertib/Placebo

第 2 部　CTD の概要

一般名：カピバセルチブ

版番号：[redacted]

2.7.5　参考文献
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。

参考文献

Altomare and Testa 2005

Altomare DA, Testa JR. Perturbations of the AKT signalling pathway in human cancer. Oncogene. 2005;24(50):7455-64.

Alves et al 2021

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

Banerji et al 2018

Banerji U, Dean EJ, Pérez-Fidalgo JA, Batist G, Bedard PL, You B, et al. A phase 1 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. Clin Cancer Res. 2018;24(9):2050-9.

Bertucci et al 2019

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

Bosch et al 2015

Bosch A, Li Z, Bergamaschi A, Ellis H, Toska E, Prat A, et al. PI3K inhibition results in enhanced estrogen receptor function and dependence in hormone receptor-positive breast cancer. Sci Transl Med. 2015;7(283):283ra51.

Brown and Banerji 2017

Brown JS, Banerji U. Maximising the potential of AKT inhibitors as anti-cancer treatments. Pharmacol Ther. 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. Stat Med. 2009;28(5):739-61.

Chang et al 2004

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

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. Lancet Oncol. 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.

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. Lancet Oncol. 2018;19(1):87-100.

EMA, Guideline on the Investigation of Drug Interactions

European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions. 21 June 2012, CHMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2, Committee for Human Medicinal Products (CHMP) [Internet]. [cited 2023 Mar 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf

FDA Guidance: Clinical Drug Interaction Studies

Food and Drug Administration Guidance Document. Clinical Drug Interaction Studies – Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry [Internet]. 2020 Jan [cited 2023 Mar 4]. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-drug-interaction-studies-cytochrome-p450-enzyme-and-transporter-mediated-drug-interactions

Garnett et al 2018

Garnett C, Bonate PL, Dang Q, Ferber G, Huang D, Liu J, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018;45(3):383-97.

Hammond et al 2010

Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol. 2010;28(16):2784-95; erratum in J Clin Oncol. 2010;28(21):3543.

He et al 2021

He Y, Sun MM, Zhang GG, Yang J, Chen KS, Xu WW, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):425.

Hortobagyi et al 2016

Hortobagyi GN, Chen D, Piccart M, Rugo HS, Burris HA III, 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.

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 Q&A

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs – Questions and Answers (R3). Guidance for Industry [Internet]. 2017 Jun [cited 2023 Apr 13]. Available from: https://www.fda.gov/media/71379/download

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 2023 Mar 4]. 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. Lancet Oncol. 2020;21(3):345-57.

Kolinsky et al 2020

Kolinsky MP, Rescigno P, Bianchini D, Zafeiriou Z, Mehra N, Mateo J, et al. A phase I dose-escalation study of enzalutamide in combination with the AKT inhibitor AZD5363 (capivasertib) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Ann Oncol. 2020;31(5):619-25.

NCCN 2023

NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. version 2.2023. Breast cancer. [Internet]. 2023 Feb 7 [cited 2023 Feb 10]. Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

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. Nat Commun. 2016;7:11479.

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). Clin Cancer Res. 2020;26(7):1574-85.

Spiessens and Debois 2010

Spiessens B, Debois M. Adjusted significance levels for subgroup analyses in clinical trials. Contemp Clin 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. Nat Commun. 2016;7:11579.

Wolff et al 2018

Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. Arch Pathol Lab Med. 2018;142(11):1364-82.

第 2 部　CTD の概要

一般名：カピバセルチブ

版番号：[redacted]

2.7.6　個々の試験のまとめ
カピバセルチブ

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

2.7.6.1　臨床試験の一覧表

試験の相／試験番号／実施国／試験の種類	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン	治験薬／用法・用量	割付け例数／投与例数	対象集団	投与期間	試験実施状況／報告書の種類
国際共同 第 III 相 D3615C00001 (CAPItello-291) 米国、カナダ、西欧、オーストラリア、イスラエル、ラテンアメリカ、東欧、ロシア及びアジア（日本を含む） 評価資料	5.3.5.1.1	有効性 安全性 薬物動態	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照	カピバセルチブ又はプラセボ： フィルムコーティング錠を経口投与 1 回 400 mg BD で 4 日間投与 3 日間休薬 フルベストラント： 注射液を筋肉内投与 1 サイクル 28 日間とし、Cycle 1 では Week 1 及び 3 の Day 1 に、その後は各サイクル Week 1 Day 1 に 500 mg を投与	合計 708/705 例 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：353 例	局所進行（手術不能）又は転移性の HR+/HER2− 乳癌患者	病勢進行又はその他の中止基準に合致するまで	継続中 中間報告書
国際共同 第 I 相 D3610C00001 パート A 及び B：英国及びオランダ 評価資料	5.3.3.2.1	安全性 薬物動態 有効性 薬力学	非盲検 多施設共同 パート A 用量漸増期 パート B 規模拡大期	パート A 及び B カピバセルチブ： カプセル剤を経口投与 スケジュール 1：連日投与 ・1 回 80 mg BD ・1 回 160 mg BD ・1 回 240 mg BD ・1 回 320 mg BD ・1 回 400 mg BD ・1 回 480 mg BD ・1 回 600 mg BD	パート A 及び B 合計 90/90 例 スケジュール 1：連日投与 ・1 回 80 mg BD：5 例 ・1 回 160 mg BD：5 例 ・1 回 240 mg BD：6 例 ・1 回 320 mg BD：12 例 ・1 回 400 mg BD：11 例 ・1 回 480 mg BD：6 例 ・1 回 600 mg BD：2 例	パート A 及び B 進行固形悪性腫瘍患者	病勢進行又はその他の中止基準に合致するまで	完了 最終報告書

試験の相／試験番号／実施国／試験の種類	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン	治験薬／用法・用量	割付け例数／投与例数	対象集団	投与期間	試験実施状況／報告書の種類
				スケジュール 2：間欠投与 4 日間投与 3 日間休薬： ・1 回 480 mg BD ・1 回 640 mg BD 2 日間投与 5 日間休薬： ・1 回 640 mg BD ・1 回 800 mg BD	スケジュール 2：間欠投与 4 日間投与 3 日間休薬： ・1 回 480 mg BD：11 例 ・1 回 640 mg BD：10 例 2 日間投与 5 日間休薬： ・1 回 640 mg BD：8 例 ・1 回 800 mg BD：14 例			
国際共同 第 I 相 D3610C00001 （続き） パート C：英国、オランダ、スペイン、フランス、カナダ、イタリア及び米国 評価資料	同上	同上	パート C 規模拡大期（*PIK3CA* 遺伝子変異）	パート C カピバセルチブ： カプセル剤又は同用量の錠剤を経口投与 1 回 480 mg BD で 4 日間投与 3 日間休薬	パート C 合計 59/59 例 ・コホート Cb（ER+又は HER2+乳癌）：31 例 ・コホート Cg（婦人科癌）：28 例 ・コホート Co（その他の進行固形癌）：実施せず	パート C *PIK3CA* 遺伝子変異を有する進行又は転移性の ER+又は HER2+乳癌、婦人科癌、その他の進行固形癌患者	同上	同上

試験の相／試験番号／実施国／試験の種類	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン	治験薬／用法・用量	割付け例数／投与例数	対象集団	投与期間	試験実施状況／報告書の種類
国際共同 第 I 相 D3610C00001 （続き） パート D：英国、オランダ、スペイン、フランス、カナダ、日本、シンガポール及び米国 評価資料	同上	同上	パート D 規模拡大期（*AKT1* 遺伝子変異又は PI3K/AKT 経路の調節異常につながるその他の分子的異常）	パート D カピバセルチブ： カプセル剤又は同用量の錠剤を経口投与 1 回 480 mg BD で 4 日間投与 3 日間休薬	パート D 合計 59/59 例 ・コホート Db（*AKT1* 遺伝子変異を有する ER+又は HER2+乳癌）：20 例 ・コホート Dg（*AKT1* 遺伝子変異を有する婦人科癌）：19 例 ・コホート Do（PI3K/AKT 経路の調節異常につながる分子的異常を有する乳癌、婦人科癌、その他の進行固形癌）：20 例	パート D *AKT1* 遺伝子変異又は PI3K/AKT 経路の調節異常につながるその他の分子的異常を有する、進行又は転移性の ER+又は HER2+乳癌、婦人科癌、その他の進行固形癌患者	同上	同上
国際共同 第 I 相 D3610C00001 （続き） パート E：カナダ、フランス、イタリア、日本、スペイン及び米国 評価資料	同上	同上	パート E 規模拡大期（*AKTI* 遺伝子変異）	パート E カピバセルチブ： 錠剤を経口投与 1 回 400 mg BD で 4 日間投与 3 日間休薬 フルベストラント： 注射液を筋肉内投与 Day 1、15 及び 29 に、その後は月 1 回で 500 mg を投与	パート E 合計 44/44 例 ・コホート E_R（フルベストラントによる前治療に抵抗性）：28 例 ・コホート E_D（フルベストラントによる前治療歴がない）：16 例	パート E *AKTI* 遺伝子変異を有する進行又は転移性の ER+乳癌患者	同上	同上

試験の相／試験番号／実施国／試験の種類	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン	治験薬／用法・用量	割付け例数／投与例数	対象集団	投与期間	試験実施状況／報告書の種類
国際共同 第 I 相 D3610C00001 （続き） パート F：カナダ、デンマーク、フランス、シンガポール、スペイン及び米国 評価資料	同上	同上	パート F 規模拡大期 （*PTEN* 遺伝子変異）	パート F カピバセルチブ： 錠剤を経口投与 1 回 400 mg BD で 4 日間投与 3 日間休薬 フルベストラント： 注射液を筋肉内投与 Day 1、15 及び 29 に、その後は月 1 回で 500 mg を投与	パート F 合計 32/31 例 ・コホート F_R（フルベストラントによる前治療に抵抗性）：20 例 ・コホート F_D（フルベストラントによる前治療歴がない）：12 例	パート F *PTEN* 遺伝子変異を有する進行又は転移性の ER+乳癌患者	同上	同上
国内 第 I 相 D3610C00004 日本 評価資料	5.3.3.2.3	安全性 薬物動態 有効性	非盲検 多施設共同 パート A 用量漸増期 パート B 規模拡大期 （実施せず）	カピバセルチブ： カプセル剤を経口投与 パート A スケジュール 1：連日投与 ・1 回 80 mg BD ・1 回 240 mg BD ・1 回 320 mg BD ・1 回 400 mg BD スケジュール 2：間欠投与 4 日間投与 3 日間休薬： ・1 回 360 mg BD ・1 回 480 mg BD 2 日間投与 5 日間休薬： ・1 回 640 mg BD	合計 41/41 例 パート A スケジュール 1：連日投与 ・1 回 80 mg BD：3 例 ・1 回 240 mg BD：7 例 ・1 回 320 mg BD：6 例 ・1 回 400 mg BD：5 例 スケジュール 2：間欠投与 4 日間投与 3 日間休薬： ・1 回 360 mg BD：8 例 ・1 回 480 mg BD：6 例 2 日間投与 5 日間休薬： ・1 回 640 mg BD：6 例	進行固形悪性腫瘍患者	病勢進行又はその他の中止基準に合致するまで	完了 最終報告書

試験の相／試験番号／実施国／試験の種類	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン	治験薬／用法・用量	割付け例数／投与例数	対象集団	投与期間	試験実施状況／報告書の種類
国際共同 第 I/II 相 D3610C00002 パート A：英国、フランス及びスペイン パート B：日本、スペイン、英国、カナダ、メキシコ、ペルー、韓国、ブルガリア、フランス、チェコ共和国及びシンガポール 参考資料	5.3.3.2.2	安全性 有効性 薬物動態 薬力学	多施設共同 パート A 安全性観察期 パクリタキセル併用投与 パート B ランダム化 規模拡大期 パクリタキセル併用投与	カピバセルチブ又はプラセボ： カプセル剤又は同用量の錠剤を経口投与 パート A（カピバセルチブ） スケジュール 1 2 日間投与 5 日間休薬（Week 1～3 の Day 2 及び 3 に投与）： ・1 回 560 mg BD ・1 回 640 mg BD スケジュール 2 4 日間投与 3 日間休薬（Week 1～3 の Day 2～5 に投与）： ・1 回 360 mg BD ・1 回 400 mg BD ・1 回 480 mg BD パート B（カピバセルチブ又はプラセボ） 4 日間投与 3 日間休薬（Week 1～3 の Day 2～5 に投与）： ・1 回 400 mg BD パクリタキセル（パート A 及び B）： 90 mg/m^2 を静注。1 サイクル 28 日間とし、週 1 回投与を 3 週連続し（Week 1～3 の Day 1）、その後は 1 週間休薬	合計 148/148 例 パート A スケジュール 1 ・1 回 560 mg BD：12 例 ・1 回 640 mg BD：8 例 スケジュール 2 ・1 回 360 mg BD：5 例 ・1 回 400 mg BD：7 例 ・1 回 480 mg BD：6 例 パート B ・カピバセルチブ群：54 例 ・プラセボ群：56 例	パート A 進行又は転移性乳癌患者 パート B 進行又は転移性の ER+/HER2− 乳癌患者（*PIK3CA* 遺伝子変異陽性集団及び *PIK3CA* 遺伝子変異不検出集団）	病勢進行又は投与中止基準のいずれかに該当するまで	完了 最終報告書

試験の相／試験番号／実施国／試験の種類	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン	治験薬／用法・用量	割付け例数／投与例数	対象集団	投与期間	試験実施状況／報告書の種類
海外 第 I 相 D3610C00007 パート A 及び B：英国及びオランダ 参考資料	5.3.1.2.1	薬物動態 安全性 有効性	非盲検 多施設共同	カピバセルチブ： カプセル剤又は同用量の錠剤を経口投与 <u>パート A</u> Cycle 1 Week 1 に錠剤を 1 回 480 mg BD で 4 日間投与 3 日間休薬 Cycle 1 Week 2 及び 3 にカプセル剤を 1 回 480 mg BD で 4 日間投与 3 日間休薬 1 サイクル 21 日間とした。 <u>パート B</u> Cycle 1 Week 1 及び 2 に錠剤を 1 回 480 mg BD で 4 日間投与 3 日間休薬 ・Cycle 1 Week 1 の Day 4 で空腹時にカピバセルチブを投与 ・Cycle 1 Week 2 の Day 11 で空腹時に標準的な食事を摂取開始してから 30 分後にカピバセルチブを投与 1 サイクル 21 日間とした。	合計 30/30 例 <u>パート A</u> 18 例 <u>パート B</u> 12 例	進行固形悪性腫瘍患者	病勢進行又は投与中止基準のいずれかに該当するまで	完了 最終報告書
海外 第 I 相 （臨床薬理） D3614C00003 米国	5.3.3.4.2	薬物動態 安全性	非盲検 固定順序投与 多施設共同	カピバセルチブ： 錠剤を経口投与 ミダゾラム： シロップ剤を経口投与 <u>パート A</u>	合計 21/21 例	進行固形悪性腫瘍患者	病勢進行又は投与中止基準のいずれかに該当するまで	完了 最終報告書

試験の相／試験番号／実施国／試験の種類	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン	治験薬／用法・用量	割付け例数／投与例数	対象集団	投与期間	試験実施状況／報告書の種類
参考資料				投与期 1（ミダゾラム単独投与）： Cycle 1 Day 1 にミダゾラム 1 mg を単回投与 投与期 2（カピバセルチブ単独投与）： Cycle 1 Day 2～7 にカピバセルチブを 1 回 400 mg BD で 4 日間投与 3 日間休薬 投与期 3（ミダゾラム + カピバセルチブ併用投与）： Cycle 1 Day 8～15 にミダゾラム 1 mg 単回投与（Cycle 1 Day 8 及び 12）に加え、カピバセルチブを 1 回 400 mg BD で間欠投与（Cycle 1 Day 9～12 投与、Cycle 1 Day 13～15 休薬） Cycle 1 は 29 日間、Cycle 2 以降は 1 サイクル 28 日間とした。 <u>パート B</u> カピバセルチブを 1 回 400 mg BD で 4 日間投与 3 日間休薬				
海外 第 I 相 （臨床薬理） D3614C00004 ドイツ 参考資料	5.3.3.4.1	薬物動態 安全性	非盲検 固定順序投与	カピバセルチブ： フィルムコーティング錠を経口投与 イトラコナゾール： 硬カプセル剤を経口投与	11/11 例	健康被験者	単回投与	完了 最終報告書

試験の相／試験番号／実施国／試験の種類	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン	治験薬／用法・用量	割付け例数／投与例数	対象集団	投与期間	試験実施状況／報告書の種類
				投与期 1（カピバセルチブ単独投与）： Day 1 にカピバセルチブ 80 mg を単回投与 投与期 2（イトラコナゾール導入期）： Day 3 の朝及び夜、並びに Day 4 及び 5 の朝に、イトラコナゾール 200 mg を投与 投与期 3（カピバセルチブ＋イトラコナゾール併用投与）： Day 6 の朝にカピバセルチブ 80 mg 及びイトラコナゾール 200 mg を投与し、Day 6 投与 24 時間後に、イトラコナゾール 200 mg を投与				
海外 第 I 相 （臨床薬理） D3614C00005 ドイツ 参考資料	5.3.3.4.3	薬物動態 安全性	非盲検 ランダム化 クロスオーバー	カピバセルチブ： フィルムコーティング錠を経口投与 ラベプラゾール： 腸溶錠を経口投与 <u>パート 1</u> 3 つの投与期から成り、各投与期で以下の投与 A～C のいずれかの方法でカピバセルチブを投与した。被験者は 6 つの投与順（ABC、ACB、BAC、BCA、CAB 又は CBA）のいずれかに割り付けられた。	合計 48/47 例 <u>パート 1</u> 全投与順（ABC、ACB、BAC、BCA、CAB 及び CBA）に各 4 例 <u>パート 2</u> 全投与順（DEF、DFE、EDF、EFD、FDE 及び FED）に各 4 例	健康被験者	単回投与	完了 最終報告書

試験の相／試験番号／実施国／試験の種類	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン	治験薬／用法・用量	割付け例数／投与例数	対象集団	投与期間	試験実施状況／報告書の種類
				・投与 A：空腹時にカピバセルチブ 400 mg を単回投与 ・投与 B：高脂肪・高カロリー食摂取後にカピバセルチブ 400 mg を単回投与 ・投与 C：ラベプラゾール 20 mg を投与（Day −3〜−1 は BD 投与、Day 1 は単回投与）+ Day 1 の空腹時にカピバセルチブ 400 mg を単回投与 <u>パート 2</u> 3 つの投与期から成り、各投与期で以下の投与 D〜F のいずれかの方法でカピバセルチブを投与した。被験者は 6 つの投与順（DEF、DFE、EDF、EFD、FDE 又は FED）のいずれかに割り付けられた。 ・投与 D：空腹時にカピバセルチブ 400 mg を単回投与 ・投与 E：低脂肪・低カロリー食摂取後にカピバセルチブ 400 mg を単回投与 ・投与 F：短時間絶食時にカピバセルチブ 400 mg を単回投与				

試験の相／試験番号／実施国／試験の種類	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン	治験薬／用法・用量	割付け例数／投与例数	対象集団	投与期間	試験実施状況／報告書の種類
海外 第 I 相 （臨床薬理） D3614C00007 英国 参考資料	5.3.3.1.1	薬物動態 安全性	単一施設 非ランダム化 2 パート 逐次投与 非盲検	カピバセルチブ： フィルムコーティング錠を経口投与 [C^{14}]カピバセルチブ： 注射剤を静注（パート 1）又は経口液剤を経口投与（パート 2） パート 1 空腹時にカピバセルチブ 400 mg を単回投与し、その 75 分後に[C^{14}]カピバセルチブ 100 µg（20 µg/mL × 5 mL）を投与 パート 2 空腹時に[C^{14}]カピバセルチブ 400 mg（400 mg/100 mL）を投与	合計 6/6 例 パート 1 6 例 パート 2 5 例（パート 1 で 1 例が有害事象により試験を中止）	男性健康被験者	パート 1 単回投与 パート 2 単回投与	完了 最終報告書

AKT：セリン／スレオニンプロテインキナーゼ、AKT1：セリン／スレオニンプロテインキナーゼ 1、BD：1 日 2 回、ER：エストロゲン受容体、HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2、HR：ホルモン受容体、PI3K：phosphatidylinositol 3-kinase、PIK3CA：phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, α polypeptide、PTEN：Phosphatase and Tensin Homolog

2.7.6.2.1 国際共同第 III 相試験（D3615C00001 試験）

試験の表題	アロマターゼ阻害薬（AI）による治療中／治療後に再発又は進行が認められた局所進行（手術不能）又は転移性のホルモン受容体陽性（HR+）／ヒト上皮細胞成長因子受容体 2 陰性（HER2-）乳癌の治療として、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（CAPItello-291）
試験実施施設	19 か国（日本を含む）の合計 181 施設
試験期間	最初の患者の組入れ日：2020 年 4 月 16 日 最後の患者のランダム割付け日：2021 年 10 月 13 日 データカットオフ：2022 年 8 月 15 日 データベース固定：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.2.1.1 試験方法

目的及び評価基準

表 2.7.6.2.1- 1　主な目的及び評価項目（D3615C00001 試験）

目的			評価項目
主要	有効性	全体集団及び *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異ありの集団（部分集団）での PFS の評価に基づき、カピバセルチブ + フルベストラント併用投与の有効性をプラセボ + フルベストラント併用投与と比較する。	PFS（ランダム化から、治験責任［分担］医師が RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づき PD と判断した日又は死因を問わない死亡日までの期間）
副次	有効性	全体集団及び *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異ありの集団での OS の評価に基づき、カピバセルチブ + フルベストラント併用投与の有効性をプラセボ + フルベストラント併用投与と比較する。	OS（ランダム化から死因を問わない死亡日までの期間）
副次	有効性	全体集団及び *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異ありの集団での PFS2 の評価に基づき、カピバセルチブ + フルベストラント併用投与の有効性をプラセボ + フルベストラント併用投与と比較する。	PFS2（ランダム化から、治験責任［分担］医師が次の治療下での 2 度目の病勢進行を判断した日又は死因を問わない死亡日までの期間）
副次	有効性	全体集団及び *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異ありの集団での ORR の評価に基づき、カピバセルチブ + フルベストラント併用投与の有効性をプラセボ + フルベストラント併用投与と比較する。	ORR（治験責任［分担］医師が RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づき、少なくとも 1 回 CR 又は PR と判定した患者の割合）

表 2.7.6.2.1- 1　主な目的及び評価項目（D3615C00001 試験）

目的			評価項目
副次	有効性	全体集団及び *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異ありの集団での DoR の評価に基づき、カピバセルチブ + フルベストラント併用投与の有効性をプラセボ + フルベストラント併用投与と比較する。	DoR（最初に奏効が記録された日から病勢進行が記録されるまでの期間。病勢進行が認められない場合は、死亡までの期間）
副次	有効性	全体集団及び *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異ありの集団での CBR の評価に基づき、カピバセルチブ + フルベストラント併用投与の有効性をプラセボ + フルベストラント併用投与と比較する。	CBR（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく CR、PR 又は SD［次の抗癌療法を受けずランダム化から 24 週間以上持続］の患者の割合）
副次	安全性	全体集団及び *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN* 遺伝子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の安全性及び忍容性をプラセボ + フルベストラント併用投与と比較して評価する。	有害事象及び重篤な有害事象、バイタルサイン、血液生化学検査／血液学検査／糖代謝パラメータ、並びに心電図
副次	薬物動態	フルベストラント併用時のカピバセルチブの薬物動態を評価する。	• 全体集団（カピバセルチブ + フルベストラント併用投与にランダムに割り付けられた患者）における投与前の血漿中カピバセルチブ濃度（C_{trough}）及び投与後の血漿中カピバセルチブ濃度（C_{1h} 及び C_{4h}） • 血漿中濃度測定用サンプルを頻回採取する日本人患者約 6 例から成る部分集団における $AUC_{(0\text{-}12h)}$、C_{max} 及び t_{max}
副次	有効性	カピバセルチブ + フルベストラント併用投与をプラセボ + フルベストラント併用投与と比較し、全体集団及び *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異ありの集団における患者の疾患関連症状、身体機能、及び HRQoL に及ぼす影響を検討する（該当する場合）。	EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-BR23 質問票のスケール／項目のスコア（ベースラインからの変化及び悪化までの期間）

表 2.7.6.2.1- 1　主な目的及び評価項目（D3615C00001 試験）

目的			評価項目
副次	有効性	全体集団及び *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異ありの集団での ECOG Performance Status のベースラインからの明らかな悪化が認められるまでの期間の評価に基づき、カピバセルチブ＋フルベストラント併用投与の有効性をプラセボ＋フルベストラント併用投与と比較する。	ECOG Performance Status のベースラインからの明らかな悪化が認められるまでの期間（ランダム化から明らかな悪化が初めて認められた日又は死因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間）

AKT1：セリン／スレオニンプロテインキナーゼ 1、$AUC_{(0\text{-}12h)}$：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、CBR：clinical benefit rate、C_{max}：最高血漿中濃度、CR：完全奏効、C_{th}：投与後 t 時間の血漿中濃度、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、DoR：奏効期間、ECOG：米国東海岸癌臨床試験グループ、EORTC QLQ-BR23：European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-breast cancer specific module、EORTC QLQ-C30：European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items、HRQoL：健康関連の生活の質、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、PD：病勢進行、PFS：無増悪生存期間、PFS2：ランダム化から二次進行又は死亡までの期間、PIK3CA：phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, α polypeptide、PR：部分奏効、PTEN：Phosphatase and Tensin Homolog、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、SD：病勢安定、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

試験デザイン

本試験は、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）4/6 阻害薬投与の有無に関わらず、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-乳癌患者の治療として、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プラセボ対照並行群間比較ランダム化多施設共同第 III 相試験であった。

Web を使った応答による登録システム（IWRS）データベースに組み込まれたランダム割付け表を用いて、患者をカピバセルチブとフルベストラントの併用投与を受ける群（以下、カピバセルチブ＋フルベストラント群）又はプラセボとフルベストラントの併用投与を受ける群（以下、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た。ランダム化の際に以下の因子で層別化した。

- 肝転移（有 vs 無）
- CDK4/6 阻害薬による前治療歴（有 vs 無）
- 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

ランダム化前に採取した腫瘍組織の中央検査をランダム化後に実施した。検査時に、バリデートされたアッセイ法を用いて、予め定義した分子的変異の一覧表に基づき、全体集団のうち *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異がある部分集団（以下、変異ありの集団）を特定した。

本試験開始時点での主要目的は、全体集団での PFS の評価に基づき、カピバセルチブ＋フルベストラント併用投与の有効性をプラセボ＋フルベストラント併用投与と比較して評価すること、副次目的は、変異ありの集団での PFS の評価に基づき、カピバセルチブ＋フルベストラント併用投与の有効性をプラセボ＋フルベストラント併用投与と比較して評価することであり、全体集団及び変異ありの集団の両方で第一種の過誤率を 5%に制御するために統計学的検定法として多重検定手順を用いるよう規定した。しかし、改訂した治験実施計画書では、最初に規定した統計学的検定法は変更せずに、変異ありの集団での PFS が共主要評価項目に再分類された。全体集団を対象とした副次評価項目（OS、PFS2、ORR、DoR、CBR、患者の疾患関連症状、身体機能及び HRQoL、並びに ECOG Performance Status のベースラインからの明らかな悪化が認められるまでの期間）は、試験期間中に、変異ありの集団も対象とするよう変更された。

治験総括報告書（CSR）第 1 版では、データカットオフ（DCO）（最後の患者のランダム割付け日から約 10 か月後）時点でのグローバルコホートの PFS 主要解析で得られたデータを示した。

中国コホートに関しては、グローバルコホートの最終患者の初回来院日後も約 134 例がランダム化されるまで患者の登録を継続した。グローバルコホートの最終患者の初回来院前に中国で組み入れられた患者は、グローバルコホート及び中国コホートの両方に含まれた。

対象患者及び例数

本試験での主な組入れ基準を以下に示す。

- 閉経前及び／又は閉経後の成人女性患者、並びに成人男性患者（18 歳以上［日本では 20 歳以上］）。閉経前及び閉経期周辺の女性については、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アゴニストによる治療が適応となる場合に組入れ可能とする。患者は、LHRH アゴニストの併用投与を Cycle 1 Day 1 より前に開始しているか、Cycle 1 Day 1 に開始し、本試験期間中、この投与を継続する意思がなければならない。
- HR+/HER2-乳癌が、米国臨床腫瘍学会／米国病理学会ガイドラインの勧告に従って、最新の腫瘍サンプル（原発巣又は転移巣）を用いて組織学的に決定されている患者。HR+の乳癌は、プロゲステロン受容体の共発現の有無を問わず、エストロゲン受容体を発現していなければならない。
- 画像診断又は客観的エビデンスによる再発又は病勢進行を伴う転移性癌又は治癒切除不能な局所進行癌（直近の治療中／治療後に病勢進行が認められていること）を有する患者（ただし、治験薬の投与によるダウンステージング後に外科手術又はアブレーションによる治療の適応となると考えられる患者は不適格）
- ECOG/WHO Performance Status が 0 又は 1 であり、かつ、直近 2 週間以内に悪化が認められず、12 週間以上の生存が見込まれる患者
- AI を含む療法（単独又は併用療法）による治療を受けており、以下に該当する患者：
  - AI による術前／術後補助療法中又は終了後 12 か月以内に、画像診断により乳癌の再発又は病勢進行が認められた患者、若しくは
  - 局所進行又は転移性乳癌に対する AI による前治療（直近の治療でなくとも可とする）中に画像診断により病勢進行が認められた患者

- RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく測定可能病変がある、及び／又はコンピュータ断層撮影又は磁気共鳴画像法により評価可能な溶骨性又は混合性（溶骨性 + 硬化性）骨病変が 1 つ以上ある患者。測定可能病変がなく硬化性／造骨性骨病変のみを有する患者は不適格である。
- 中央検査用に原発癌又は再発癌から作製したホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍サンプルが入手可能な者

本試験での主な除外基準を以下に示す。

- フルベストラント及びその他の選択的エストロゲン受容体抑制薬、並びにセリン／スレオニンプロテインキナーゼ（AKT）、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ（PI3K）及び哺乳類ラパマイシン標的タンパク質阻害薬の投与を受けた患者
- 糖代謝の臨床的に重要な異常（インスリン投与を必要とする糖尿病、又はヘモグロビン［Hb］A1c 値が 8.0%［63.9 mmol/mol］以上）が見られる患者
- 手術不能な局所進行又は転移性癌に対する三次治療以上の内分泌療法を受けた患者
- 手術不能な局所進行又は転移性癌に対する二次治療以上の化学療法を受けた患者

登録した集団が一般的な AI 抵抗性の進行又は転移性 HR+/HER2-乳癌患者集団を代表する集団となるように、本試験では CDK4/6 阻害薬による前治療を受けた患者を 51%以上組み入れる予定であった。

本試験は、全体集団での PFS 及び OS の両方、並びに変異ありの集団での PFS について、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間の統計学的な有意差が十分に検出できる患者数が得られるようデザインされた。

有意水準を 5%とし、治療効果が認められるまで 12 か月遅延し、治療効果が認められた後のハザード比が 0.64 と仮定すると、全体集団における平均ハザード比 0.74 の治療効果を 90%の検出力で検出するには、合計 492 件の OS イベントが必要であった。最終解析時点でのイベント発現率が 70%であると仮定すると、約 700 例の患者をランダムに割り付けする必要があった。ランダムに割り付けられた患者 700 例のうち、約 224 例以上の患者が *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異陽性の腫瘍を有し、変異ありの集団に含まれると予想された。

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患者数を仮定し、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。中国コホートは約 134 例がランダム化されるように計画された。

治験薬、用量、投与方法

- カピバセルチブ： 28 日間を 1 サイクルとし、各週の Day 1～4 にカピバセルチブ 400 mg（200 mg 錠 × 2）を 1 日 2 回（BD）経口投与した（1 日量 800 mg）。
- プラセボ： 28 日間を 1 サイクルとし、各週の Day 1～4 にプラセボ 2 錠を BD 経口投与した。

- フルベストラント： Cycle 1 では Week 1 及び Week 3 Day 1、Cycle 2 以降は Week 1 Day 1 にフルベストラント 500 mg を筋肉内注射した。フルベストラント市販薬は中央機関が購入した。

投与期間

治験薬投与は、許容しがたい毒性が認められた場合、又は患者が治験薬の投与中止を希望した場合を除き、病勢進行が認められるまで継続した。

統計手法

統計手法及び解析計画は DCO 前に変更された。これらの変更点（PFS の中間解析計画の削除を含む）は治験実施計画書の改訂版及び統計解析計画書に記載した。

主要評価項目である PFS に関する帰無仮説を以下に示す。

- 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全体集団の病勢進行イベント発現率に差がない。
- 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変異ありの集団の病勢進行イベント発現率に差がない。

本試験の目的は、全体集団及び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と比較してカピバセルチブ + 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った。

全体集団及び変異ありの集団での主要評価項目（共主要評価項目）を DCO 時点で正式に評価した。共主要評価項目である全体集団での RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく PFS を解析する際に、同時点（tie）の扱いは Breslow 法に該当する方法を用い、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%信頼区間（CI）及び多重性に関して調整した CI を推定した。その際、同時点（tie）を扱うための Efron 法及び前述の層別化因子を用いた層別化 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 未満であれば、カピバセルチブ + フルベストラント併用投与が優れていると考えられる。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。

主な副次評価項目である OS 及び ORR については、DCO 時点で正式な検定を計画していなかった。しかし、海外の規制当局からの要請に従い、DCO 時点での OS に有害な影響がないことの評価に、わずかな α の消費（0.01%）を適用した。副次評価項目である OS、PFS2 及び ECOG Performance Status のベースラインからの明らかな悪化が認められるまでの期間は、主要評価項目と同様に解析した。ORR は、層別化因子で調整したロジスティック回帰モデルを用いて、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比較し、その結果をオッズ比（オッズ比が 1 を超えるとカピバセルチブ + フルベストラントが優れている）で示した。DoR 及び CBR は記述データを示した。

EORTC QLQ-C30 の症状尺度、機能尺度及び全般的な健康状態尺度それぞれに関して、0～100 のスコアでアウトカム変数を示した。反復測定混合効果モデルを用いてベースラインからのスコアの変化量を解析した。モデルには、説明変数として投与群、来院、治療と来院の交互作用及び層別化因子（肝転移、CDK4/6 阻害薬による前治療歴及び地域）、共変量としてベースラインの

スコア及び来院別のベースラインのスコア、並びに変量効果として患者を組み入れた。EORTC QLQ-BR23 の複数項目スコアは 0～100 のスコアに変換し、スコア（絶対値）及びベースラインからのスコアの変化量を要約した。悪化までの期間については、PFS と同じく層別化因子で層別化した log-rank 検定を用いて解析した。

有効性の解析は以下の集団を対象に実施した。

- 全体集団（最大の解析対象集団［FAS］）：本試験でランダムに割り付けられた全ての患者（グローバルコホートの最後の患者の初回来院後に中国でランダムに割り付けられた患者を除く）
  - 変異ありの集団（全体集団のうち *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異がある部分集団の FAS）
  - 変異なしの集団（全体集団のうち *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異がない部分集団の FAS）
    - 変異なしの集団（確定）（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の FAS）（探索的集団）
    - 変異不明の集団（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の FAS）（事後探索的集団）

必要に応じて、安全性解析対象集団及び遺伝子変異安全性解析対象集団の安全性データを記述統計量で示した。安全性解析対象集団は、FAS のうち、治験薬（フルベストラント、カピバセルチブ又はプラセボ）の投与を 1 回以上受けた全ての患者とした。死亡は FAS に基づいて集計した。

薬物動態の解析は薬物動態解析対象集団を対象に実施した。薬物動態解析対象集団は、FAS のうち、カピバセルチブが投与され、評価可能な薬物濃度データを 1 つ以上有する全ての患者とした。

2.7.6.2.1.2 試験成績

2.7.6.2.1.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

登録された 901 例のうちの 708 例をカピバセルチブ + フルベストラント群（355 例）又はプラセボ + フルベストラント群（353 例）にランダムに割り付けし、全体集団（FAS）に含めた。治験薬の投与を受けなかったプラセボ + フルベストラント群の 3 例を安全性解析対象集団から除外した。

DCO 時点で治験薬の投与を継続していた患者の割合は、プラセボ + フルベストラント群（43/350 例［12.3%］）と比較してカピバセルチブ + フルベストラント群（71/355 例［20.0%］）で高かった。カピバセルチブ + フルベストラント群の 292/355 例（82.3%）及びプラセボ + フルベストラント群の 307/350 例（87.7%）がカピバセルチブ又はプラセボの投与を中止した。最もよく見られた投与中止理由は、カピバセルチブ + フルベストラント群（209/355 例［58.9%］）及びプラセボ + フルベストラント群（273/350 例［78.0%］）の両群で原疾患の悪化であった。カピバセルチブ + フルベストラント群の 105/355 例（29.6%）及びプラセボ + フルベストラント群の 137/353 例（38.8%）が試験を中止した。最もよく見られた試験中止理由は、カピバセルチブ + フルベストラント群（85/355 例［23.9%］）及びプラセボ + フルベストラント群（105/353 例

［29.7%］）の両群で死亡であった。DCO 時点での変異ありの集団の患者の内訳は、全体集団（FAS）と同様であった。

本試験に組み入れた患者集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、対象となる患者集団を代表するものであった。全体集団の人口統計学的特性は、投与群間で概ね均衡がとれており、701/708 例（99.0%）が女性、407/708 例（57.5%）が白人、189/708 例（26.7%）がアジア人であった。年齢の平均値は 58.0 歳（範囲：26～90 歳）で、316/708 例（44.6%）が 50 歳以上 65 歳未満であった。変異ありの集団の人口統計学的特性も、投与群間で概ね均衡がとれており、全体集団と同様であった。

全体集団の疾患特性は、閉経の状態及び糖尿病の状態で認められたわずかな群間差（試験の結論を変えることはないと考えられる）を除き、投与群間で均衡がとれていた。変異ありの集団の疾患特性は、ECOG Performance Status で認められたわずかな群間差を除き、全体集団と同様であった。

全体集団のうち、289/708 例（40.8%）で腫瘍サンプルに *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異が検出され（変異ありの集団）、このことは本試験の患者集団から想定可能であった。106/708 例（15.0%）で *PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異の状態が不明であった。

全体集団の全例が過去に内分泌療法及び AI の投与を受けており、312/708 例（44.1%）がタモキシフェン、496/708 例（70.1%）が CDK4/6 阻害薬の投与をそれぞれ受けていた。想定どおり、過半数の患者（443/708 例［62.6%］）は過去に進行乳癌に対する一次治療を受けていたため、本試験でのカピバセルチブ又はプラセボ + フルベストラント併用投与は二次治療となった。進行乳癌に対する過去の化学療法が 129/708 例（18.2%）で報告された。過去に受けた抗癌療法の回数に投与群間でわずかな差異が認められたが、試験データの解釈に影響しないと判断された。変異ありの集団で用いられた抗癌療法は全体集団と同様であった。

2.7.6.2.1.2.2 有効性

708 例が FAS（全体集団［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：353 例、以下同順］）に含まれ、そのうちの 289 例が変異ありの集団（155 例、134 例）、419 例が変異なしの集団（200 例、219 例）に含まれた。変異なしの集団のうち 313 例が変異なしの集団（確定）（142 例、171 例）、106 例が変異不明の集団（58 例、48 例）に含まれた。

- 本試験は共主要目的をいずれも達成した。全体集団及び変異ありの集団の両集団で、治験責任（分担）医師の評価に基づく PFS に関して、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統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。
  - 全体集団では、病勢進行リスクはプラセボ + 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 40%低かった（ハザード比：0.60［95% CI：0.51～0.71］、$p < 0.001$）。PFS の中央値は、カピバセルチブ + フルベストラント群で 7.2 か月、プラセボ + フルベストラント群で 3.6 か月であった。
  - 変異ありの集団では、病勢進行リスクはプラセボ + 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 50%低かった（ハザード比：0.50［95% CI：0.38～0.65］、$p < 0.001$）。PFS の中央値は、カピバセルチブ + フルベストラント群で 7.3 か月、プラセボ + フルベストラント群で 3.1 か月であった。

- 盲検下独立中央評価（BICR）に基づく PFS の感度分析の結果は、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）の両集団で主解析の結果と同様であり、これによりカピバセルチブ + フルベストラント群で認められた PFS 改善の頑健性が示された。
- 変異なしの集団（変異なしの集団［確定］ + 変異不明の集団）においても、治験責任（分担）医師の評価に基づく PFS 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臨床的に意味がある改善が認められ、病勢進行リスクはカピバセルチブ + フルベストラント群で 30%低かった（ハザード比：0.70［95% CI：0.56～0.88］）。PFS の中央値は、カピバセルチブ + フルベストラント群で 7.2 か月、プラセボ + フルベストラント群で 3.7 か月であった。
  - 探索的解析では、PFS に関してプラセボ + フルベストラント群と比較したときのカピバセルチブ + フルベストラント群の臨床的ベネフィットが、変異なしの集団（確定）及び変異不明の集団の両集団で示された。
    - 変異なしの集団（確定）では、病勢進行リスクはプラセボ + 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 21%低かった（ハザード比：0.79［95% CI：0.61～1.02］）。PFS の中央値は、カピバセルチブ + フルベストラント群で 5.3 か月、プラセボ + フルベストラント群で 3.7 か月であった。
    - 変異不明の集団では、病勢進行リスクはプラセボ + 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 48%低かった（ハザード比：0.52［95% CI：0.32～0.83］）。PFS の中央値は、カピバセルチブ + フルベストラント群で 10.0 か月、プラセボ + フルベストラント群で 1.9 か月であった。
- 探索的部分集団解析により、全体集団のうちの全ての部分集団（CDK4/6 阻害薬による前治療歴の有無を含む）で、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一貫して PFS の改善が認められ、いずれの部分集団でもハザード比は 1 未満であった。
- 副次評価項目の結果により PFS の結果が裏付けられた。
  - 全体集団及び変異ありの集団の両集団で、OS への有害な影響を評価する解析では、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生存に対する有害な影響は示唆されなかった。
  - 全体集団及び変異ありの集団の両集団で、ORR 及び CBR 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数値的に高かった。
    - ORR： 全体集団（カピバセルチブ + フルベストラント群で 22.9%、プラセボ + フルベストラント群で 12.2%）、変異ありの集団（カピバセルチブ + フルベストラント群で 28.8%、プラセボ + フルベストラント群で 9.7%）
    - CBR： 全体集団（カピバセルチブ + フルベストラント群で 55.5%、プラセボ + フルベストラント群で 32.4%）、変異ありの集団（カピバセルチブ + フルベストラント群で 64.0%、プラセボ + フルベストラント群で 29.4%）
  - 全体集団及び変異ありの集団の両集団で、PFS2 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数値的な改善が認められた。

- 全体集団では、二次進行リスクはプラセボ＋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30%低く（ハザード比：0.70［95% CI：0.57～0.86］）、PFS2の中央値は、プラセボ＋フルベストラント群の12.5か月と比較してカピバセルチブ＋フルベストラント群では2.2か月長い14.7か月であった。
- 変異ありの集団では、二次進行リスクはプラセボ＋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48%低く（ハザード比：0.52［95% CI：0.38～0.71］）、PFS2の中央値は、プラセボ＋フルベストラント群の10.8か月と比較してカピバセルチブ＋フルベストラント群では4.7か月長い15.5か月であった。

– DoRの中央値はカピバセルチブ＋フルベストラント群とプラセボ＋フルベストラント群で同様であった（全体集団では、カピバセルチブ＋フルベストラント群で9.8か月、プラセボ＋フルベストラント群で8.4か月。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で9.4か月、プラセボ＋フルベストラント群で8.6か月）。

– 全体集団及び変異ありの集団の両集団で、次の化学療法開始又は死亡までの期間（TFSC）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長かった。TFSCは、ランダム化から、ランダムに割り付けられた治療を中止した後の次の化学療法の開始日又は死因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。

- 全体集団では、TFSCの中央値は、プラセボ＋フルベストラント群の6.8か月と比較してカピバセルチブ＋フルベストラント群では4.2か月長い11.0か月であった。
- 変異ありの集団では、TFSCの中央値は、プラセボ＋フルベストラント群の6.0か月と比較してカピバセルチブ＋フルベストラント群では5.0か月長い11.0か月であった。

– 全体集団及び変異ありの集団の両集団で、ECOG Performance Statusのベースラインからの明らかな悪化が認められるまでの期間は、解析時点では算出不能であったが、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数値的に良好であった。

- EORTC QLQ-C30の全般的な健康状態／生活の質（QoL）スケールは、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良好なスコアが長く維持されていた。その他の機能尺度及び症状尺度は、両投与群で同程度であった。

2.7.6.2.1.2.3 薬物動態

日本人患者7例が頻回の薬物濃度測定用採血を行った日本人薬物動態解析対象集団に含まれ、そのうちの6例を対象にカピバセルチブの薬物動態を解析した。

- 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、t_{max}の中央値は1.49時間であった。C_{max}及び$AUC_{(0\text{-}12h)}$の幾何平均値は、それぞれ1697 ng/mL及び6050 h·ng/mLであり、それぞれのばらつきは中程度（変動係数［CV］はC_{max}で55%、$AUC_{(0\text{-}12h)}$で45%）であった。

2.7.6.2.1.2.4 安全性

705 例が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）に含まれた。

- 総投与期間の中央値は、プラセボ＋フルベストラント群（プラセボ：3.58 か月、フルベストラント：3.68 か月）と比較してカピバセルチブ＋フルベストラント群（カピバセルチブ：5.42 か月、フルベストラント：5.75 か月）で長かった。
- 全体として、カピバセルチブ＋フルベストラント群で報告された有害事象の種類及び発現割合は、治験薬（カピバセルチブ及びフルベストラント）の既知の安全性プロファイルと一致しているか、又は原疾患に由来するものであった。
  - 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有害事象（発現割合が 20%以上）は、下痢（257/355 例［72.4%］）、悪心（123/355 例［34.6%］）、発疹（78/355 例［22.0%］）、疲労（74/355 例［20.8%］）及び嘔吐（73/355 例［20.6%］）であった。最もよく見られた有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 3 以上の有害事象は、下痢（33/355 例［9.3%］）、斑状丘疹状皮疹（22/355 例［6.2%］）、発疹（19/355 例［5.4%］）、並びに高血糖及び低カリウム血症（各 8/355 例［2.3%］）であった。最大 CTCAE Grade が 4 であった有害事象の発現割合は低かった（9/355 例［2.5%］）。
  - カピバセルチブ＋フルベストラント群で試験期間中（30 日間の追跡調査期間を含む）に死亡に至った有害事象の発現割合は低く（4/355 例［1.1%］）（誤嚥性肺炎、敗血症、脳出血及び急性心筋梗塞が各 1/355 例［0.3%］）、治験薬に関連すると判断された事象はなかった。本試験で報告された死亡の原因の大部分は、原疾患の悪化であり有害事象ではなかった。
  - カピバセルチブ過量投与の大部分は単発で、投与初期の休薬日での投与であった。1 例で過量投与に関連する重篤な有害事象（糖尿病性代謝代償不全及び腎不全）が認められた。
- 腎臓に関連する注目すべき有害事象の可能性がある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が、Grade 3 の有害事象を評価したところ、クレアチニン値上昇の既存のリスク因子（下痢による脱水を含む）が認められた。腎臓に関するデータ全体からは直接的な腎臓毒性のエビデンスは得られなかった。
- 高血糖に関連する注目すべき有害事象の可能性がある有害事象は、糖尿病性ケトアシドーシス（1/355 例［0.3%］）及び糖尿病性代謝代償不全（2/355 例［0.6%］）であった。いずれの患者も治験薬の投与以外に、併存する状況又はその他の交絡因子で説明可能な有害事象であった。
- カピバセルチブ＋フルベストラント併用投与に関連する有害事象のほとんどが標準的な支持療法、休薬及び／又は減量により管理可能であった。カピバセルチブの投与中止に至った有害事象は 46/355 例（13.0%）で報告された。
  - 最もよく見られたカピバセルチブのみの休薬に至った有害事象（発現割合が 2%以上）は、下痢（32/355 例［9.0%］）、斑状丘疹状皮疹（22/355 例［6.2%］）、発疹（16/355 例［4.5%］）、嘔吐（11/355 例［3.1%］）、高血糖（9/355 例［2.5%］）及び悪心（8/355 例［2.3%］）であった。

- 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（発現割合が 2%以上）は、下痢（28/355 例［7.9%］）及び斑状丘疹状皮疹（9/355 例［2.5%］）であった。
- 最もよく見られたカピバセルチブのみの投与中止に至った有害事象（発現割合が 1%以上）は、発疹（10/355 例［2.8%］）、嘔吐（7/355 例［2.0%］）、下痢及び斑状丘疹状皮疹（各 5/355 例［1.4%］）、並びに発熱（4/355 例［1.1%］）であった。

- 臨床検査値の結果を以下に示す。
  - Hb、リンパ球及びカリウムの低下、並びにクレアチニン及びグルコースの上昇は、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多く認められたが、臨床検査値の結果の大部分は Grade 1 又は 2 であった。
  - 補正 QT 間隔（QTc）の平均値及び中央値に顕著な延長は認められなかった。カピバセルチブ + フルベストラント群では、有害事象として心電図 QT 延長（Grade 1 が 2 件、Grade 3 が 1 件）が報告された。突然死又はトルサード ド ポアントの報告はなかった。
  - 臨床検査値の群間差は、有害事象の不均衡な群間差に反映されていなかった。その理由として、臨床検査値の群間差に臨床的に意味はないと考えられること、又は臨床検査値の群間差は注目すべき有害事象と関係していること（例：低カリウム血症、低ナトリウム血症及び高ナトリウム血症の原因となる下痢）が挙げられる。
- 試験期間中に Hy's law に該当する肝機能検査値は認められなかった。
- 患者自己評価式の有害事象共通用語規準（PRO-CTCAE）により評価したところ、全体として、フルベストラントへのカピバセルチブ追加投与が投与に関連する症状に与える顕著な悪影響は、下痢以外に認められなかった。その一方で、治療の忍容性に対する患者の全般的印象（PGI-TT）により評価したところ、ほとんどの患者はがん治療の副作用により大きく悩まされているわけではないことが示唆された。

2.7.6.2.1.3 結論

- 本試験は共主要目的をいずれも達成した。全体集団及び変異ありの集団の両集団で、治験責任（分担）医師の評価に基づく PFS に関して、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、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。
  - BICR に基づく PFS の感度分析の結果は主解析の結果と同様であり、これによりカピバセルチブ + フルベストラント群で認められた PFS 改善の頑健性が示された。
  - 全体集団のうちの全ての部分集団（CDK4/6 阻害薬による前治療歴の有無を含む）で、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一貫して PFS の改善が認められた。
  - 探索的解析では、変異なしの集団（確定）及び変異不明の集団の両集団で PFS に関してプラセボ + フルベストラント群と比較したときのカピバセルチブ + フルベストラント群の臨床的ベネフィットが示された。
- PFS の主解析時点では OS は正式な検定を計画していなかった。しかし、海外の規制当局の要請に従い、DCO 時点での OS に有害な影響がないことの評価に、わずかな α の消

費（0.01%）を適用した。全体集団及び変異ありの集団の両集団で、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生存に及ぼす大きな害を示唆する結果は得られなかった。

- 全体集団及び変異ありの集団の両集団で副次有効性評価項目である PFS2、ORR、CBR 及び ECOG Performance Status の結果は全て、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良好であり、このことは主要評価項目の結果を裏付けている。
- EORTC QLQ-C30 の全般的な健康状態／QoL スケールは、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良好なスコアが長く維持されていた。
- 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又は転移性の HR+/HER2-乳癌患者に対する、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プロファイルは許容可能であった。
  - 最もよく見られた有害事象は、胃腸障害である下痢、悪心及び嘔吐、並びに発疹及び疲労であった。これらの有害事象のほとんどは重症度が CTCAE Grade 1 又は 2 で、標準的な支持療法及び／又は用量変更で管理可能であり、このことは忍容性が長期間良好であったことを示唆している。これらの有害事象が理由で治験薬投与を中止した患者はわずかであった。
  - ほとんどの高血糖は Cycle 1 又は 2 で発現し、その重症度は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。治療が必要であったこれらの有害事象のほとんどは、抗糖尿病薬で管理された。HbA1c の臨床検査値データから、解析対象集団全体で試験期間を通して血中グルコースは十分に管理されていたことが示された。高血糖緊急症及び重度の合併症（糖尿病性ケトアシドーシス等）はほとんど認められなかった。
  - PGI-TT により評価したところ、ほとんどの患者はがん治療の副作用によって大きく悩まされているわけではないことが示唆された。

2.7.6.2.2 国際共同第 I 相試験（D3610C00001 試験）

試験の表題	進行固形悪性腫瘍患者を対象としたカピバセルチブの連日投与及び間欠投与における安全性、忍容性、薬物動態及び抗腫瘍効果を検討する非盲検用量漸増多施設共同第 I 相試験
試験実施施設	パート A 及び B： 英国及びオランダの合計 3 施設 パート C～F： 欧州、アジア（日本を含む）、米国及びカナダ
試験期間	パート A 及び B： 最初の患者の組入れ日：2010 年 12 月 1 日 最後の患者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 パート C： 最初の患者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の患者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 パート D： 最初の患者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 パート E： 最初の患者のカピバセルチブ投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 パート F： 最初の患者のカピバセルチブ投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 データカットオフ：2019 年 4 月 26 日 データベース固定：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.2.2.1 試験方法

目的及び評価基準

表 2.7.6.2.2- 1　主な目的及び評価項目（D3610C00001 試験）

目的			評価項目
主要	安全性	パート A 及び B： 進行固形悪性腫瘍患者を対象としてカピバセルチブの安全性及び忍容性を検討し、連日投与又は間欠投与で経口投与した場合の今後の臨床評価に用いる RD を決定する。 パート C： *PIK3CA* 遺伝子変異を有する、進行又は転移性の ER+又は HER2+乳癌、婦人科癌（卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌）、その他の進行固形癌の患者を対象としてカピバセルチブの安全性及び忍容性を検討する。 パート D： *AKT1* 遺伝子変異又は PI3K/AKT 経路の調節異常につながるその他の分子的異常を有する、進行又は転移性の ER+又は HER2+乳癌、婦人科癌（卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌）、その他の進行固形癌の患者を対象としてカピバセルチブの安全性及び忍容性を検討する。 パート E： *AKT1* 遺伝子変異を有する進行又は転移性 ER+乳癌の患者を対象として、カピバセルチブとフルベストラント併用投与の安全性及び忍容性を検討する。 パート F： *PTEN* 遺伝子変異を有する進行又は転移性 ER+乳癌の患者を対象として、カピバセルチブとフルベストラント併用投与の安全性及び忍容性を検討する。	• 有害事象、重篤な有害事象、死亡 • バイタルサイン（仰臥位血圧、脈拍数及び体重） • 臨床検査（血液生化学検査、血液学検査及び尿検査） • 心電図 • LVEF／MUGA スキャン／心エコー図 • 身体所見 • 空腹時の脂質、インスリン及びグルコース値 • 曝露期間 • 用量強度

表 2.7.6.2.2- 1　主な目的及び評価項目（D3610C00001 試験）

目的			評価項目
副次	薬物動態	パート A 及び B： カピバセルチブを単回経口投与したとき及び反復経口投与したときのカピバセルチブの薬物動態を検討する。	パート A 及び B： **単回投与時の薬物動態パラメータ：** C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2\lambda z}$、$AUC_{(0-12)}$、$AUC_{(0-t)}$、AUC、CL/F、V_z/F、MRT、$Fe_{(0-24)}$、$Fe_{(0-48)}$、t_{last} 及び CL_r **BD 投与時の薬物動態パラメータ：** $C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$、$C_{min\ ss}$、AUC_{ss}、$AUC_{ss(0-t)}$、CL_{ss}/F、TCP、$t_{ss,last}$ 及び R_{ac}
		パート C～F： 反復経口投与時のカピバセルチブの薬物動態を検討する。	パート C～F： 血漿中カピバセルチブ濃度
副次	有効性	パート A～F： RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく腫瘍縮小効果の評価によりカピバセルチブの抗腫瘍効果を予備的に評価する。	パート A 及び B： BOR、Week 12 で PD が認められない患者の割合（確定 CR、確定 PR 又は治験薬初回投与後 12 週間以上の SD）及び Week 12 での腫瘍サイズの変化（測定可能病変を有する患者が対象） パート C～F： 客観的奏効率、BOR、Week 12 で PD が認められない患者の割合、Week 12 での腫瘍サイズの変化率（測定可能病変を有する患者が対象）、DoR、持続的反応及び CBR（パート E 及び F のみ）
探索的	薬力学	パート A～F： pPRAS40 をバイオマーカーとして、AKT 活性に対するカピバセルチブの影響を評価する。	pPRAS40

表 2.7.6.2.2- 1　主な目的及び評価項目（D3610C00001 試験）

目的			評価項目
探索的	薬物動態／薬力学	パート A 及び B： バイオマーカー（pPRAS40、総 PRAS40、pAKT、pGSK3β、pS6K、並びに新たに得られたデータに応じたグルコース、インスリン及びインスリン C ペプチド等の他の探索的マーカー）に意味のある変化が認められた場合、それらとカピバセルチブの血漿中濃度との関連性を明らかにする。 パート C～F： バイオマーカー（pPRAS40、総 PRAS40、pAKT、pGSK3β、pS6K、並びに新たに得られたデータに応じたグルコース及びインスリン等の他の探索的マーカー）に意味のある変化が見られた場合、それらとカピバセルチブの血漿中濃度との関連性を明らかにする。	pPRAS40、総 PRAS40、pAKT、pGSK3β、pS6K 及び新たに得られたデータに応じて、その他のマーカー
探索的	有効性	パート C～F： PFS 及び OS を求め、カピバセルチブの抗腫瘍効果を予備的に評価する。	PFS 及び OS

AKT：セリン／スレオニンプロテインキナーゼ、AKT1：セリン／スレオニンプロテインキナーゼ 1、AUC：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{(0-12)}$：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、$AUC_{(0-t)}$：投与後 0 時間から定量可能であった最終採血時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{ss}：定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{ss(0-t)}$：定常状態における投与後 0 時間から定量可能であった最終採血時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、BD：1 日 2 回、BOR：最良総合効果、CBR：clinical benefit rate（BOR が確定 PR、確定 CR 又は治験薬初回投与後に 24 週間以上 SD であった患者の割合）、CL/F：経口クリアランス、CL_r：腎クリアランス、CL_{ss}/F：定常状態における経口クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、CR：完全奏効、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血漿中濃度、DoR：奏効期間、ER+：エストロゲン受容体陽性、$Fe_{(0-24)}$：投与後 0 時間から 24 時間までの尿中排泄率、$Fe_{(0-48)}$：投与後 0 時間から 48 時間までの尿中排泄率、HER2+：ヒト上皮細胞成長因子受容体 2 陽性、LVEF：左室駆出率、MRT：平均滞留時間、MUGA：マルチゲート収集法、OS：全生存期間、pAKT：phosphorylated serine/threonine specific protein kinase、PD：病勢進行、PFS：無増悪生存期間、pGSK3β：phospho-glycogen synthase kinase-3-beta、PI3K：phosphatidylinositol 3-kinase、PIK3CA：phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, α polypeptide、pPRAS40：phospho-proline-rich AKT substrate of 40 kilo Daltons、PR：部分奏効、PRAS40：proline-rich AKT substrate of 40 kilo Daltons、pS6K：リン酸化リボソーム S6 キナーゼ、PTEN：Phosphatase and Tensin Homolog、R_{ac}：累積係数、RD：推奨用量、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、SD：病勢安定、$t_{1/2\lambda z}$：終末相における消失半減期、TCP：Temporal Change Parameter（反復投与後の AUC_{ss}／単回投与後の AUC）、t_{last}：血漿中濃度が定量可能な最終時間、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{ss,last}$：定常状態における血漿中濃度が定量可能な最終時間、$t_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度到達時間、V_z/F：終末相における見かけの分布容積、λ_z：終末相における消失速度定数

試験デザイン

本試験は、進行固形悪性腫瘍患者を対象に、カピバセルチブを経口投与したときの安全性、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相試験であった。

本試験は 6 つのパート（パート A、B、C、D、E 及び F）で構成された。

- パート A：用量漸増期
- パート B：規模拡大期
- パート C：*PIK3CA* 遺伝子変異を有する、進行又は転移性の ER+又は HER2+乳癌、婦人科癌（卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌）、その他の進行固形癌の患者におけるカピバセルチブ単独投与
- パート D：*AKT1* 遺伝子変異又は PI3K/AKT 経路の調節異常につながるその他の分子的異常を有する、進行又は転移性の ER+又は HER2+乳癌、婦人科癌（卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌）、その他の進行固形癌の患者におけるカピバセルチブ単独投与
- パート E：*AKT1* 遺伝子変異を有する進行又は転移性の ER+乳癌の患者におけるカピバセルチブとフルベストラントの併用投与
- パート F：*PTEN* 遺伝子変異を有する進行又は転移性の ER+乳癌の患者におけるカピバセルチブとフルベストラントの併用投与

<u>パート A 及び B：</u>

各々の患者にカピバセルチブを単回投与後、3～7 日間の休薬期間を経て、投与前の肝機能検査の結果を確認した上で、カピバセルチブの BD 投与を開始・継続した。パート A 及び B では、スケジュール 1（連日投与）、スケジュール 2（間欠投与）及びスケジュール 3（間欠投与）の 3 つの BD 投与スケジュールで実施した。試験はスケジュール 1 から開始し、安全性審査委員会が他のスケジュールを開始するのに適切と判断するまで継続した。スケジュール 3 は実施されなかった。

本試験は、患者の安全性を確保できるような十分な安全性モニタリングの下で、連日投与及び間欠投与でそれぞれ用量漸増を行う治験デザインとした。パート A の用量漸増は、各スケジュールで不耐用量に到達するか、最大耐量（MTD）が特定されるまで継続して実施した。パート B で用いる RD は、安全性審査委員会によって決定された MTD 以下の用量とした。

各投与スケジュールにおける RD を決定後、カピバセルチブ投与の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を更に検討するために、パート B（規模拡大期）を当該スケジュールの RD（又は RD より低い、生物学的活性を有すると考えられる用量）で実施した。

パート A 及び B が完了後、パート C～F の分子標的コホートを対象にカピバセルチブ投与を更に検討した。

<u>パート C 及び D：</u>

パート C では、以下のコホートにカピバセルチブを投与した。なお、コホート Co には 2 例が登録されたが、2 例とも事実上の婦人科癌である腫瘍が認められたため、当該患者はコホート Cg の一部として報告され、コホート Co は正式に設けられなかった。

- コホート Cb：*PIK3CA* 遺伝子変異を有する進行又は転移性の ER+又は HER2+乳癌の患者

- コホート Cg：*PIK3CA* 遺伝子変異を有する婦人科癌（卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌）の患者
- コホート Co：*PIK3CA* 遺伝子変異を有するその他の進行性固形癌の患者

パート D では、以下のコホートにカピバセルチブを投与した。

- コホート Db：*AKT1* 遺伝子変異を有する進行又は転移性の ER+又は HER2+乳癌の患者
- コホート Dg：*AKT1* 遺伝子変異を有する婦人科癌（卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌）の患者
- コホート Do：PI3K/AKT 経路の調節異常につながるその他の分子的異常を有する乳癌、婦人科癌、その他の進行固形癌の患者

<u>パート E 及び F：</u>

パート E では、*AKT1* 遺伝子変異を有する進行又は転移性の ER+乳癌の患者に基礎療法として用いたフルベストラントと併用してカピバセルチブを投与した。患者は以下のコホートに割り付けた。

- コホート E-Reverse（コホート E_R）：フルベストラントによる前治療に抵抗性を示した患者
- コホート E-Delay（コホート E_D）：フルベストラントによる前治療歴がない患者

パート F では、*PTEN* 遺伝子変異を有する進行又は転移性の ER+乳癌の患者に基礎療法として用いたフルベストラントと併用してカピバセルチブを投与した。患者は以下のコホートに割り付けた。

- コホート F-Reverse（コホート F_R）：フルベストラントによる前治療に抵抗性を示した患者
- コホート F-Delay（コホート F_D）：フルベストラントによる前治療歴がない患者

対象患者及び例数

18 歳以上の男女で、ベースライン時に WHO Performance Status が 0～1 であり、評価可能な病変を 1 つ以上有する患者を対象とした。

<u>パート A 及び B：</u>

パート A 及び B では、リンパ腫を除き、固形悪性腫瘍であることが組織学的又は細胞学的に確認されており、標準的な治療で効果が認められなくなった、又は標準的な治療法が存在しない患者を対象とした。

パート A（用量漸増期）では、約 60 例（各コホート 3～6 例）の評価可能症例を組み入れる計画であった。患者の総数は、必要な用量漸増回数に左右された。パート B（規模拡大期）では、各投与スケジュールの RD において、最初の 21 日間（サイクル 1）の評価を完了する例数が合計 12 例以上となるように、評価可能症例を最大で 9 例追加することとした。

パートＣ及びＤ：

パートC及びDでは、ER+又はHER2+乳癌、婦人科癌（卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌）、その他の進行固形癌（リンパ腫を除く）であることが組織学的又は細胞学的に確認されており、標準的な治療で効果が認められなくなった、又は標準的な治療法が存在しない患者で、かつ*PIK3CA*遺伝子変異（パートC）又は*AKT1*遺伝子変異（パートD）を有する患者を対象とした。

パートC及びDの各コホートに最大120例を組み入れる計画であった。

最初の治験実施計画書で規定され、各コホート（コホートCb及びCg、並びにコホートDb、Dg及びDo）で別々に実施された中間解析時に、パートC及びDはアストラゼネカによって打ち切られた。これらの中間解析時点で、各コホートには有効性シグナル（有効性がある場合）を検出するのに十分なデータがあると判断した。コホート継続に関して事前に規定した高い基準をデータが満たさなかったため、120例に達する前に各コホートへの患者の募集を中止した。

パートＥ及びＦ：

パートE及びFでは、進行又は転移性のER+乳癌であることが組織学的又は細胞学的に確認されており、かつ*AKT1*遺伝子変異（パートE）又は*PTEN*遺伝子変異（パートF）を有する患者を対象とした。

パートE及びFの各コホートに最大24例を組み入れる計画であった。

各コホートの12例で24週間のCBR（BORが確定PR、確定CR又は治験薬初回投与後に24週間以上SDであった患者の割合）が十分に評価できたときに、計画どおりパートE及びFの中間解析を実施した。コホートE_R及びF_Rでは、フルベストラントによる前治療に抵抗性を示した患者に期待の持てる臨床活性が認められ、事前に規定した患者募集の継続基準が満たされた。しかし、コホートE_D及びF_Dではこの基準が満たされず、24例に達する前に患者の募集を中止した。

治験薬、用量、投与方法

カピバセルチブをカプセル剤又は同用量の錠剤（力価：40～200 mg）として経口投与した。

パートＡ及びＢ：

各々の患者にカピバセルチブを単回投与（80 mg）後、3～7日間の休薬期間を経て、以下に示すBD投与を開始した。

- パートAのスケジュール1（連日投与）：カピバセルチブを開始用量80 mgとし、80～600 mg BDの範囲で用量を漸増。不耐用量に達するまで用量漸増を継続し、本スケジュールのMTDを決定
- パートAのスケジュール2（間欠投与）：カピバセルチブ1回480～800 mgをBD投与で4日間投与3日間休薬（以下、BD 4 on/3 off）又は2日間投与5日間休薬（以下、BD 2 on/5 off）。不耐用量に達するまで用量漸増を継続し、本スケジュールのMTDを決定

パートBで用いるRDはMTD以下とし、安全性審査委員会が決定した。

- パートBのスケジュール1（連日投与）：カピバセルチブをRDでBD投与
- パートBのスケジュール2（間欠投与）：カピバセルチブをRDでBD 4 on/3 off又はBD 2 on/5 off

パート C～F：

- パート C 及び D：カピバセルチブ 1 回 480 mg を BD 4 on/3 off
- パート E 及び F：カピバセルチブ 1 回 400 mg を BD 4 on/3 off

カピバセルチブ単独投与中に RECIST ガイドラインに基づく PD が認められた場合、パート D でコホート Db に登録された ER+乳癌の患者、及びコホート Dg に登録された婦人科癌の患者にも、フルベストラントの併用が承認用量で許可された。その場合、カピバセルチブは 400 mg BD 4 on/3 off スケジュールで投与し、フルベストラントは承認用量の 500 mg を Day 1、15 及び 29 に、その後は月 1 回で筋肉内投与した。

パート E 及び F では、基礎療法として用いたフルベストラントと併用してカピバセルチブが投与され、フルベストラントは承認用量の 500 mg を Day 1、15 及び 29 に、その後は月 1 回で筋肉内投与した。

投与期間

臨床上ベネフィットがあると治験責任（分担）医師により判断され、かつ中止基準に合致しない患者には、カピバセルチブ（該当する場合は、フルベストラント投与も）が継続投与された。

統計手法

本試験の主要評価項目は、安全性及び忍容性であった。評価項目の正式な統計的解析は行わず、データは記述統計を用いて要約した。特に明記されていない限り、パート A 及び B では患者を投与スケジュール別及び用量別に示し、パート C～F では患者をコホート別に示した。

2.7.6.2.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

パート A 及び B：

パート A 及び B に 113 例が登録された。登録された患者のうち 90 例がパート A（62 例）又は B（28 例）に割り付けられ、全例がカピバセルチブの投与を受けた。カピバセルチブの投与を受けた 90 例のうち、47 例が 80～600 mg BD 投与コホート、21 例が 480 又は 640 mg BD 4 on/3 off コホート、22 例が 640 又は 800 mg BD 2 on/5 off コホートに割り付けられた。90 例全例が最大の解析対象集団（FAS）に含まれた。

パート A 及び B の最終解析時に、90 例全例がカピバセルチブの投与及び試験を中止していた。最もよく見られた投与及び試験中止の理由は、いずれも原疾患の悪化（58/90 例［64.4%］及び 61/90 例［67.8%］）であった。

患者の年齢の平均値（標準偏差）は 55.4（10.75）歳（範囲：28～79 歳）であった。男性（51/90 例［56.7%］）が女性（39/90 例［43.3%］）よりも多かった。コホート間の割合の違いは、人口統計学的特性の違いというより、むしろ例数の少なさによるものと考えられた。大部分の患者が白人（84/90 例［93.3%］）であった。

パート A 及び B に組み入れられた患者集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、対象となる患者集団を代表するものであった。

パートC：

パートCに70例が登録された。登録された患者のうち59例がコホートCb（31例）又はコホートCg（28例）に割り付けられ、59例全例が480 mg BD 4 on/3 offスケジュールでカピバセルチブの投与を受けた。59例全例がFASに含まれた。

パートCのデータカットオフ（DCO）時点で、59例全例がカピバセルチブの投与及び試験を中止していた。最もよく見られた投与及び試験中止の理由は、それぞれ病勢進行（35/59例［59.3%］）及び死亡（44/59例［74.6%］）であった。

患者の年齢の平均値（標準偏差）は56.7（12.72）歳で、最も多かった年齢グループは50歳以上65歳未満（24/59例［40.7%］）であった。大部分の患者が女性（57/59例［96.6%］）及び白人（53/59例［89.8%］）であった。2つのコホートにおけるベースライン時の人口統計学的特性は概して予想どおりであった。

パートCに組み入れられた患者集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、対象となる患者集団を代表するものであった。

パートD：

パートDに67例が登録された。登録された患者のうち59例がコホートDb（20例）、コホートDg（19例）、コホートDo（20例）に割り付けられ、59例全例が480 mg BD 4 on/3 offスケジュールでカピバセルチブの投与を受けた。コホートDbの6例及びコホートDgの1例には、フルベストラントも承認用量で投与された。59例全例がFASに含まれた。

パートDのDCO時点で、55/59例（93.2%）がカピバセルチブの投与及び試験を中止していた。最もよく見られた投与及び試験中止の理由は、それぞれ病勢進行（32/59例［54.2%］）及び死亡（36/59例［61.0%］）であった。

患者の年齢の平均値（標準偏差）は58.2（10.22）歳で、最も多かった年齢グループは50歳以上65歳未満（31/59例［52.5%］）であった。大部分の患者が白人（50/59例［84.7%］）であった。大部分の患者が女性（54/59例［91.5%］）で、男性5例はいずれもコホートDoに割り付けられた。性別を除き、ベースライン時の人口統計学的特性は3つのコホート間で概して同様であった。

パートDに組み入れられた患者集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、対象となる患者集団を代表するものであった。

パートE：

パートEに53例が登録された。登録された患者のうち44例がコホートE_R（28例）又はコホートE_D（16例）に割り付けられ、44例全例が400 mg BD 4 on/3 offスケジュールでカピバセルチブの投与を受け、基礎療法としてフルベストラントも承認用量で投与された。44例全例がFASに含まれた。

パートEのDCO時点で、38/44例（86.4%）が治験薬の投与を中止し、32/44例（72.7%）が試験を中止していた。最もよく見られた投与及び試験中止の理由は、それぞれ病勢進行（25/44例［56.8%］）及び死亡（23/44例［52.3%］）であった。

患者の年齢の平均値（標準偏差）は56.3（9.02）歳で、最も多かった年齢グループは50歳以上65歳未満（24/44例［54.5%］）であった。大部分の患者が白人（28/44例［66.7%］）であり、44例全例が女性であった。ベースライン時の人口統計学的特性はコホート間で概して同様であった。

パートEに組み入れられた患者集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、対象となる患者集団を概ね代表するものであったが、コホートE_Dの患者集団は予想よりも多く前治療を受けていた。

パートF：

パートFに32例が登録された。登録された患者のうち20例がコホートF_R、12例がコホートF_Dに割り付けられ、1例を除く31例（19例がコホートF_R、12例がコホートF_D）が400 mg BD 4 on/3 offスケジュールでカピバセルチブの投与を受け、基礎療法としてフルベストラントも承認用量で投与された。登録された32例のうち31例がFASに含まれた。

パートFのデータベースロック時点で試験終了とした。その時点で、28/31例（90.3%）が治験薬の投与を中止しており、3/31例（9.7%）が治験実施計画書に定められたとおり治験薬の投与を継続していた。最もよく見られた投与及び試験中止の理由は、それぞれ病勢進行（24/31例［77.4%］）及び死亡（25/31例［80.6%］）であった。

患者の年齢の平均値（標準偏差）は53.4（9.27）歳で、最も多かった年齢グループは50歳以上65歳未満（16/31例［51.6%］）であった。大部分の患者が白人（26/31例［83.9%］）であり、FASに含まれた31例全例が女性であった。ベースライン時の人口統計学的特性はコホート間で概して同様であった。

パートFに組み入れられた患者集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、対象となる患者集団を概ね代表するものであったが、平均年齢は予想よりもわずかに低かった（コホートF_Rで54.9歳、コホートF_Dで50.8歳）。

2.7.6.2.2.2.2 有効性

パートA及びB：

抗腫瘍効果解析対象集団に含めた90例を対象に有効性を評価した。

パートA及びBに組み入れられた癌種を選択していない患者集団では、カピバセルチブによる腫瘍縮小効果は限定的であった。ベースラインのRECISTデータを有する90例におけるBORは、400 mg BD投与コホートの1例で確定PRであった。27/90例（30.0%）でSD（6週間以上）、6/90例（6.7%）でSD（12週間以上）であった。42/90例（46.7%）でPDが認められ、17/90例（18.9%）で評価不能であった。

パートC：

抗腫瘍効果解析対象集団に含まれた54例（*PIK3CA*遺伝子変異が検出されなかった1例を除外）を対象に腫瘍縮小効果を評価した。パートCのDCO時点で、コホートCbの1/28例（3.6%）及びコホートCgの2/26例（7.7%）でBORはPRであり、CRであった患者はいなかった。コホートCbの8/28例（28.6%）及びコホートCgの9/26例（34.6%）でBORはSD（12週間以上）であった。

安全性解析対象集団に含まれた58例（*PIK3CA*遺伝子変異が検出されなかった1例を除外）を対象にPFSを評価した。コホートCbで26件、コホートCgで22件のPFSイベントが認められた。Kaplan-Meier法で算出したPFSの中央値は、コホートCbで2.7か月、コホートCgで2.9か月であった。

パートD：

抗腫瘍効果解析対象集団に含めた58例（*AKT1*遺伝子変異が検出されなかった1例を除外）を対象に有効性を評価した。

パート D の DCO 時点で、コホート Db の 4/20 例（20.0%）、コホート Dg の 4/18 例（22.2%）及びコホート Do の 2/20 例（10.0%）で BOR は PR であり、CR であった患者はいなかった。コホート Db の 12/20 例（60.0%）、コホート Dg の 10/18 例（55.6%）及びコホート Do の 12/20 例（60.0%）で BOR は SD（6 週間以上 12 週間未満）であった。コホート Db の 1 例で BOR は SD（12 週間以上）であった。

全体として、コホート Db 及び Dg で各 14 件、コホート Do で 16 件の PFS イベントが認められた。Kaplan-Meier 法で算出した PFS の中央値は、コホート Db で 5.4 か月、コホート Dg で 5.8 か月、コホート Do で 2.6 か月であった。カピバセルチブ単独投与中、RECIST ガイドラインに基づく PD が認められた後にフルベストラントの併用投与を受けた例数が少なく、フルベストラント併用時のカピバセルチブの有効性について結論を示すことはできなかった。

パート E：

抗腫瘍効果解析対象集団に含めた 44 例を対象に有効性を評価した。

Week 24 時点の CBR は、コホート E_R で 46.4%、コホート E_D で 43.8%であった。パート E の DCO 時点で、コホート E_R の 10/28 例（35.7%）及びコホート E_D の 3/16 例（18.8%）で BOR は PR であり、CR であった患者はいなかった。コホート E_R の 5/28 例（17.9%）及びコホート E_D の 3/16 例（18.8%）で BOR は SD（6 週間以上 12 週間未満）であり、コホート E_R の 6/28 例（21.4%）及びコホート E_D の 6/16 例（37.5%）で SD（12 週間以上）であった。

全体として、コホート E_R で 19 件、コホート E_D で 13 件の PFS イベントが認められた。Kaplan-Meier 法で算出した PFS の中央値は、コホート E_R で 5.0 か月、コホート E_D で 5.6 か月であった。

パート F：

抗腫瘍効果解析対象集団に含めた 31 例を対象に有効性を評価した。

Week 24 時点の CBR は、コホート F_R で 42.1%、コホート F_D で 16.7%であった。パート F の DCO 時点で、奏効例 5 例のうちの 4 例（コホート F_R が 3 例、コホート F_D が 1 例）で BOR は PR であり、コホート F_R の 1 例で CR であった。コホート F_R の 3/19 例（15.8%）及びコホート F_D の 4/12 例（33.3%）で BOR は SD（6 週間以上 12 週間未満）であり、コホート F_R の 6/19 例（31.6%）及びコホート F_D の 3/12 例（25.0%）で SD（12 週間以上）であった。

全体として、コホート F_R で 17 件、コホート F_D で 11 件の PFS イベントが認められた。Kaplan-Meier 法で算出した PFS の中央値は、コホート F_R で 4.1 か月、コホート F_D で 2.6 か月であった。

2.7.6.2.2.2.3 薬物動態

パート A 及び B：

薬物動態解析対象集団に含めた 90 例を対象に薬物動態を評価した。

単回投与では、t_{max} の中央値の範囲は 1.00～2.17 時間で、吸収速度は中程度であり、用量依存性は認められなかった。血漿中濃度推移には、分布相が概して t_{max} 以降約 6～8 時間にわたり認められた後、終末相が認められた。血漿中濃度推移（幾何平均値）は、全てのコホートで類似していた。$t_{1/2\lambda z}$（算術平均値）はいずれのコホートにおいても約 10 時間（個体値の範囲：6.85～15.0 時間）であり、用量依存性は認められなかった。

BD 投与では、投与間隔における血漿中カピバセルチブ濃度推移を Day 8（連日投与）、Day 4（BD 4 on/3 off）及び Day 2（BD 2 on/5 off）で評価したところ、単回投与時の投与後 12 時間まで

の血漿中濃度推移と概ね類似していた。BD 投与時の曝露量（$AUC_{(0-12)}$）は、単回投与時の曝露量の約 2 倍であった。

カピバセルチブの曝露量は、単回投与及び BD 投与のいずれでも 80～800 mg の範囲で用量に概ね比例した。

パート C 及び D：

薬物動態解析対象集団（パート C［57 例］及び D［59 例］）を対象に薬物動態を評価した。

パート C 及び D において、カピバセルチブ 480 mg を単独で BD 4 on/3 off したときの血漿中カピバセルチブ濃度は、パート A 及び B で同一用量・スケジュールで認められた血漿中カピバセルチブ濃度と同様であった。

パート E 及び F：

薬物動態解析対象集団（パート E［43 例］及び F［31 例］）を対象に薬物動態を評価した。

パート E 及び F において、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血漿中カピバセルチブ濃度は、パート A～D でカピバセルチブを単独投与したときの血漿中カピバセルチブ濃度と同程度であり、フルベストラントとの併用はカピバセルチブの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.6.2.2.2.4 薬力学

サロゲート組織（パート A～F）：

薬力学解析対象集団（パート A 及び B［89 例］、C［54 例］、D［48 例］、E［38 例］、並びに F［29 例］）を対象に評価した。

パート A 及び B では、多血小板血漿データに大きなばらつきがあったが、カピバセルチブ投与により生じたグリコーゲン合成酵素キナーゼ 3-β（GSK3β）及び PRAS40 のリン酸化の阻害は、非臨床試験における異種移植腫瘍組織で認められた結果と一致していた。

パート C～F では、多血小板血漿データのばらつきは予想範囲内で、パート A 及び B、並びに D3610C00007 試験と同様であった。pPRAS40 及び pGSK3β はベースラインから経時的に減少し、このことは多血小板血漿中でカピバセルチブが標的に直接作用することを示している。多血小板血漿データでは pAKT の変化量に大きなばらつきがあった。カピバセルチブの薬力学的活性は血漿中グルコース濃度の上昇（AKT によるグルコースの輸送及び取り込みの生理的制御による可能性がある）により裏付けられた。

2.7.6.2.2.2.5 安全性

パート A 及び B：

安全性解析対象集団に含めた 90 例を対象に安全性を評価した。

実投与期間の中央値は全体で 44.0 日であった。

連日投与及び間欠投与の両方で、各投与コホートの用量制限毒性（DLT）に基づき用量を漸増した。全体として、11 例で DLT（スケジュール 1［400 mg BD 投与が 1/11 例、480 mg BD 投与が 4/6 例、600 mg BD 投与が 2/2 例］、スケジュール 2［640 mg BD 2 on/5 off が 1/8 例、800 mg BD 2 on/5 off が 3/14 例］）が認められた。連日投与では、320 mg BD 投与、間欠投与では、480 mg BD 4 on/3 off が MTD であると判断し、パート B ではこれらの用量を採用した。

全例で有害事象が認められ、最もよく見られた事象は、下痢（70/90 例［77.8%］）、悪心（44/90 例［48.9%］）、嘔吐（35/90 例［38.9%］）、疲労（33/90 例［36.7%］）、高血糖及び食欲減退（各 26/90 例［28.9%］）、並びに斑状丘疹状皮疹（24/90 例［26.7%］）であった。大部分の患者（85/90 例［94.4%］）でカピバセルチブに関連すると判断された有害事象が認められ、最もよく見られた事象は、下痢（64/90 例［71.1%］）、悪心（35/90 例［38.9%］）、嘔吐（27/90 例［30.0%］）、高血糖及び斑状丘疹状皮疹（各 24/90 例［26.7%］）、疲労（19/90 例［21.1%］）、並びに食欲減退（14/90 例［15.6%］）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 56/90 例（62.2%）で認められ、最もよく見られた事象は、高血糖（18/90 例［20.0%］）、下痢（13/90 例［14.4%］）及び斑状丘疹状皮疹（10/90 例［11.1%］）であった。

重篤な有害事象は 43/90 例（47.8%）で 75 件認められ、最もよく見られた事象は、下痢（11/90 例［12.2%］）、斑状丘疹状皮疹（7/90 例［7.8%］）、嘔吐（5/90 例［5.6%］）、腹痛及び高血糖（各 4/90 例［4.4%］）、並びに脱水（3/90 例［3.3%］）であった。カピバセルチブに関連すると判断された重篤な有害事象は 22/90 例（24.4%）で認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。

カピバセルチブの投与中止に至った有害事象は 21/90 例（23.3%）で認められ、最もよく見られた事象（2 例以上に発現）は、下痢及び斑状丘疹状皮疹（各 7/90 例［7.8%］）、並びに脱水（2/90 例［2.2%］）であった。

用量変更に至った有害事象は 36/90 例（40.0%）で認められ、最もよく見られた事象（2 例以上に発現）は下痢（12/90 例［13.3%］）、斑状丘疹状皮疹（8/90 例［8.9%］）、嘔吐及び高血糖（各 7/90 例［7.8%］）、悪心（5/90 例［5.6%］）、脱水（3/90 例［3.3%］）、並びに背部痛、腎機能障害及びそう痒性皮疹（各 2/90 例［2.2%］）であった。その他の重要な有害事象は認められなかった。

臨床検査値（グルコース関連パラメータを除く）、バイタルサイン、心電図及び身体所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

パート C：

安全解析対象集団に含めた 59 例を対象に安全性を評価した。

実投与期間の中央値は、コホート Cb では 28.0 日、コホート Cg では 45.5 日であった。

59 例全例で有害事象が認められ、最もよく見られた事象は、下痢（47/59 例［79.7%］）、悪心（33/59 例［55.9%］）、嘔吐（26/59 例［44.1%］）、食欲減退（25/59 例［42.4%］）、並びに疲労及び高血糖（各 24/59 例［40.7%］）であった。59 例全例でカピバセルチブに関連すると判断された有害事象が認められ、最もよく見られた事象は、下痢（42/59 例［71.2%］）、悪心（27/59 例［45.8%］）、高血糖（24/59 例［40.7%］）、疲労及び嘔吐（各 19/59 例［32.2%］）、並びに食欲減退（18/59 例［30.5%］）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 40/59 例（67.8%）で認められ、最もよく見られた事象は、高血糖（12/59 例［20.3%］）、下痢（7/59 例［11.9%］）、及び斑状丘疹状皮疹（6/59 例［10.2%］）であった。

重篤な有害事象は 27/59 例（45.8%）で 47 件報告され、最もよく見られた事象は、高血糖及び嘔吐（各 3/59 例［5.1%］）であった。カピバセルチブに関連すると判断された重篤な有害事象は 13/59 例（22.0%）で認められた。4/59 例（6.8%）で死亡に至った有害事象（肺塞栓症、吐

血、蜂巣炎及び急性冠動脈症候群［各 1/59 例（1.7%）］）が認められたが、カピバセルチブに関連すると判断された事象はなかった。

カピバセルチブの投与中止に至った有害事象は 13/59 例（22.0%）で認められ、最もよく見られた事象（2 例以上に発現）は、紅斑性皮疹（2/59 例［3.4%］）であった。

用量変更に至った有害事象は 31/59 例（52.5%）で認められ、最もよく見られた事象は、高血糖（13/59 例［22.0%］）、斑状丘疹状皮疹（8/59 例［13.6%］）、下痢及び嘔吐（各 5/59 例［8.5%］）、低マグネシウム血症（4/59 例［6.8%］）、並びに疲労及び低カリウム血症（各 3/59 例［5.1%］）であった。その他の重要な有害事象は認められなかった。

カピバセルチブ投与から 2～6 時間後に非空腹時のグルコース及びインスリン濃度（平均値）の上昇が認められた。グリコシル化ヘモグロビンの上昇傾向も認められたが、カピバセルチブに関連する一時的な高血糖が長期グルコース恒常性に臨床的に意味のある影響を及ぼしたことを示唆するデータは得られていない。グルコース関連パラメータに関するこれらの結果は、カピバセルチブの既知の薬力学的作用と一致している。

パート C では、臨床検査値（グルコース関連パラメータを除く）に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。低血圧、QT 延長及び頻脈が特殊な例であることを示唆する例外的な外れ値を除くと、バイタルサイン、心電図及び身体所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

パート D：

安全解析対象集団に含めた 59 例を対象に安全性を評価した。

実投与期間の中央値は、コホート Db では 95.5 日、コホート Dg では 79.0 日、コホート Do では 48.0 日であった。

59 例全例で有害事象が認められ、最もよく見られた事象は、下痢（46/59 例［78.0%］）、悪心（30/59 例［50.8%］）、嘔吐及び疲労（各 24/59 例［40.7%］）、高血糖（23/59 例［39.0%］）、斑状丘疹状皮疹（19/59 例［32.2%］）、並びに食欲減退及び腹痛（各 14/59 例［23.7%］）であった。大部分の患者（53/59 例［89.8%］）でカピバセルチブに関連すると判断された有害事象が認められ、最もよく見られた事象は、下痢（43/59 例［72.9%］）、悪心（27/59 例［45.8%］）、高血糖（22/59 例［37.3%］）、疲労（20/59 例［33.9%］）、斑状丘疹状皮疹及び嘔吐（各 18/59 例［30.5%］）、並びに食欲減退（12/59 例［20.3%］）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 42/59 例（71.2%）で認められ、最もよく見られた事象は、高血糖（14/59 例［23.7%］）、並びに下痢及び斑状丘疹状皮疹（各 10/59 例［16.9%］）であった。

重篤な有害事象は 25/59 例（42.4%）で 49 件報告され、最もよく見られた事象（3 例以上に発現）は、下痢（3/59 例［5.1%］）であった。カピバセルチブに関連すると判断された重篤な有害事象は 8/59 例（13.6%）で認められた。2/59 例で死亡に至った有害事象（心肺不全及び敗血症［各 1/59 例（1.7%）］）認められたが、カピバセルチブに関連すると判断された事象はなかった。

カピバセルチブの投与中止に至った有害事象は 7/59 例（11.9%）で認められ、最もよく見られた事象（2 例以上に発現）は、薬物過敏症（2/59 例［3.4%］）であった。

用量変更に至った有害事象は 38/59 例（64.4%）で認められ、最もよく見られた事象は下痢（15/59 例［25.4%］）、高血糖（11/59 例［18.6%］）及び斑状丘疹状皮疹（10/59 例［16.9%］）であった。その他の重要な有害事象は認められなかった。

カピバセルチブ投与から 2～6 時間後に非空腹時のグルコース及びインスリン濃度（平均値）の上昇が認められた。一部の患者でカピバセルチブ投与中にグリコシル化ヘモグロビンの上昇傾向が認められた。本患者集団では、グリコシル化ヘモグロビン上昇の短期的な影響に臨床的な意味はないと判断されたが、長期的な臨床的影響については判断できない。グルコース関連パラメータに関するこれらの結果は、カピバセルチブの既知の作用機序と一致している。

臨床検査値（グルコース関連パラメータを除く）に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。低血圧、QT 延長及び頻脈が特殊な例であることを示唆する例外的な外れ値を除くと、バイタルサイン、心電図及び身体所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

パートＥ：

安全解析対象集団に含めた 44 例を対象に安全性を評価した。

実投与期間の中央値は、コホート E_R では 72.0 日、コホート E_D では 67.0 日であった。

1 例を除く全例（43/44 例［97.7%］）で有害事象が認められ、最もよく見られた事象は、下痢（28/44 例［63.6%］）、悪心（23/44 例［52.3%］）、食欲減退（14/44 例［31.8%］）、嘔吐（11/44 例［25.0%］）、疲労及び斑状丘疹状皮疹（各 10/44 例［22.7%］）、並びに背部痛、高血糖及び口内炎（各 9/44 例［20.5%］）であった。大部分の患者（38/44 例［86.4%］）でカピバセルチブに関連すると判断された有害事象が認められ、最もよく見られた事象は、下痢（26/44 例［59.1%］）、悪心（13/44 例［29.5%］）、斑状丘疹状皮疹（9/44 例［20.5%］）、疲労及び高血糖（各 8/44 例［18.2%］）、並びに食欲減退及び嘔吐（各 7/44 例［15.9%］）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 23/44 例（52.3%）で認められ、最もよく見られた事象は、斑状丘疹状皮疹（5/44 例［11.4%］）であった。

重篤な有害事象は 13/44 例（29.5%）で 21 件報告され、最もよく見られた事象（2 例以上に発現）は、嘔吐及び背部痛（各 2/44 例［4.5%］）であった。カピバセルチブに関連すると判断された重篤な有害事象は 3/44 例（6.8%）で認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。

カピバセルチブの投与中止に至った有害事象は 5/44 例（11.4%）で認められた（好酸球性肺炎、疲労、高カルシウム血症、斑状丘疹状皮疹及び子宮癌［各 1/44 例（2.3%）］）。

用量変更に至った有害事象は 19/44 例（43.2%）で認められ、最もよく見られた事象は、斑状丘疹状皮疹（6/44 例［13.6%］）であった。その他の重要な有害事象は認められなかった。

カピバセルチブ投与から 2～6 時間後に非空腹時のグルコース及びインスリン濃度（平均値）の上昇が認められた。パート C 及び D と同様に、全体として高血糖の発現は、RD（480 mg BD 4 on/3 off）でのカピバセルチブ単独投与時と比較してフルベストラントとカピバセルチブ（400 mg BD 4 on/3 off）の併用投与時の方が少なかった。一部の患者でカピバセルチブ投与中にグリコシル化ヘモグロビンの上昇傾向が認められた。本患者集団では、グリコシル化ヘモグロビン上昇の短期的な影響に臨床的な意味はないと判断されたが、長期的な臨床的影響については判断できない。グルコース関連パラメータに関するこれらの結果は、カピバセルチブの既知の作用機序と一致している。

パート E では、臨床検査値（グルコース関連パラメータを除く）、バイタルサイン、心電図及び身体所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

パートＦ：

安全解析対象集団に含めた 31 例を対象に安全性を評価した。

実投与期間の中央値は、コホート F_R 及びコホート F_D のいずれでも 60.0 日であった。

31 例全例で有害事象が認められ、最もよく見られた事象は、下痢（21/31 例［67.7%］）、悪心（14/31 例［45.2%］）、頭痛及び嘔吐（各 9/31 例［29.0%］）、並びに浮動性めまい及び疲労（各 7/31 例［22.6%］）であった。大部分の患者（29/31 例［93.5%］）でカピバセルチブに関連すると判断された有害事象が認められ、最もよく見られた事象は、下痢（17/31 例［54.8%］）、悪心（11/31 例［35.5%］）、嘔吐（8/31 例［25.8%］）、疲労（6/31 例［19.4%］）、高血糖（5/31 例［16.1%］）、並びに食欲減退及び斑状丘疹状皮疹（各 4/31 例［12.9%］）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 17/31 例（54.8%）で認められ、最もよく見られた事象（2 例以上に発現）は、斑状丘疹状皮疹（3/31 例［9.7%］）、並びに下痢及び頭痛（各 2/31 例［6.5%］）であった。

重篤な有害事象は 11/31 例（35.5%）で 18 件報告され、最もよく見られた事象（2 例以上に発現）は、頭痛（2/31 例［6.5%］）であった。カピバセルチブに関連すると判断された重篤な有害事象は 3/31 例（9.7%）で認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。

カピバセルチブの投与中止に至った有害事象は 1/31 例（3.2%）で認められた薬物過敏症のみであった。

用量変更に至った有害事象は 11/31 例（35.5%）で認められ、最もよく見られた事象（2 例以上に発現）は、下痢及び斑状丘疹状皮疹（各 2/31 例［6.5%］）であった。その他の重要な有害事象は認められなかった。

カピバセルチブ投与から 2〜6 時間後に非空腹時のグルコース及びインスリン濃度（平均値）の上昇が認められた。パート C 及び D と同様に、全体として高血糖の発現は、RD（480 mg BD 4 on/3 off）でのカピバセルチブ単独投与時と比較してフルベストラントとカピバセルチブ（400 mg BD 4 on/3 off）の併用投与時の方が少なかった。一部の患者でカピバセルチブ投与中にグリコシル化ヘモグロビンの上昇傾向が認められた。本患者集団では、グリコシル化ヘモグロビン上昇の短期的な影響に臨床的な意味はないと判断できるが、長期的な臨床的影響については判断できない。グルコース関連パラメータに関するこれらの結果は、カピバセルチブの既知の作用機序と一致している。

パート F では、臨床検査値（グルコース関連パラメータを除く）、バイタルサイン、心電図及び身体所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2.7.6.2.2.3 結論

パート A 及び B：

- パート A 及び B では、カピバセルチブの安全性及び忍容性は良好であり、臨床評価に用いる RD は 480 mg BD 4 on/3 off と決定された。
- 高血糖、下痢、斑状丘疹状皮疹、悪心及び嘔吐はカピバセルチブに関連すると判断された。
- 薬物動態データから、以後の臨床試験において継続して BD 投与を検討することの妥当性が示唆された。
- 薬力学データから、RD でのカピバセルチブ投与が標的及びその下流標的のいずれにも生物学的に重要な作用を及ぼすことが示された。

- 本パートに組み入れられた癌種を選択していない患者集団では、カピバセルチブによる腫瘍縮小効果は限定的であった。

パートＣ及びＤ：

- パートC及びDの人口統計学的特性及びベースライン特性は、対象となる患者集団を代表するものであった。
- パートCでは、コホートCbの1/28例（3.6%）及びコホートCgの2/26例（7.7%）でBORはPRであった。パートDでは、コホートDbの4/20例（20.0%）、コホートDgの4/18例（22.2%）及びコホートDoの2/20例（10.0%）でBORはPRであった。パートC又はDのいずれにも、BORがCRであった患者はいなかった。
- 死亡に至った有害事象は、パートCでは4例、パートDでは2例で認められたが、カピバセルチブに関連すると判断された事象はなかった。
- *PIK3CA*遺伝子変異（パートC）又は*AKT1*遺伝子変異（パートD）を有する、進行又は転移性のER+又はHER2+乳癌、婦人科癌（卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌）、その他の進行固形癌の患者を対象に、カピバセルチブを480 mg BD 4 on/3 offスケジュールで投与したときの忍容性は全体的に良好であった。

パートＥ及びＦ：

- パートE及びFの人口統計学的特性及びベースライン特性は、対象となる患者集団を概ね代表するものであった。
- Week 24時点のCBRは、コホートE_Rで46.4%、コホートE_Dで43.8%、コホートF_Rで42.1%、コホートF_Dで16.7%であった。
- パートEのDCO時点で、コホートE_Rの10例及びコホートE_Dの3例でBORはPRであり、BORがCRであった患者はいなかった。パートFのDCO時点で、コホートF_Rの3例、コホートF_Dの1例でBORはPRであり、コホートF_Rの1例でBORがCRであった。
- パートEで23/44例（52.3%）、パートFで25/31例（80.6%）に死亡が認められたが、死亡に至った有害事象が認められた患者はいなかった。
- *AKT1*遺伝子変異（パートE）又は*PTEN*遺伝子変異（パートF）を有する進行又は転移性のER+乳癌の患者を対象に、基礎療法として用いたフルベストラントとカピバセルチブを併用投与したときの忍容性は全体的に良好であった。
- **パートEのみ：**本試験はランダム化試験ではなく、コホートの規模も比較的小さいが、登録された患者集団では、カピバセルチブ単独投与時（パートDの乳癌コホート）と比較して、カピバセルチブ投与により得られた臨床的ベネフィットの全体的な程度がフルベストラントの併用（パートE）によって改善されることはないと考えられた。

2.7.6.2.3 国内第 I 相試験（D3610C00004 試験）

試験の課題	日本人進行固形悪性腫瘍患者を対象としたカピバセルチブ（AZD5363）の連日投与及び間欠投与における安全性、忍容性、薬物動態及び抗腫瘍効果を検討する非盲検用量漸増多施設共同第 I 相試験
試験実施施設	国内 2 施設
試験期間	最初の患者の組入れ日：2011 年 6 月 [redacted] 日 最後の患者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 データカットオフ：2014 年 7 月 [redacted] 日

2.7.6.2.3.1 試験方法

目的及び評価基準

表 2.7.6.2.3- 1 主な目的及び評価項目（D3610C00004 試験）

目的			評価項目
主要	安全性	日本人進行固形悪性腫瘍患者を対象としてカピバセルチブの安全性及び忍容性を検討し、連日投与又は間欠投与で経口投与した場合の今後の臨床評価に用いる推奨用量を決定する。	有害事象、重篤な有害事象、死亡、臨床検査、バイタルサイン、心電図、LVEF 及び糖代謝異常
副次	安全性	可能であれば、カピバセルチブの最大耐量を決定する。又は、日本人進行固形悪性腫瘍患者における生物学的有効用量を決定する。	DLT（カピバセルチブとの因果関係が否定できない、かつ、本試験の対象疾患または疾患の進展に起因しない毒性）
副次	薬物動態	日本人進行固形悪性腫瘍患者にカピバセルチブを単回経口投与したとき及び反復経口投与したとき（定常状態時）のカピバセルチブの薬物動態を検討する。	**単回投与時における薬物動態パラメータ：** C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2\lambda z}$、$AUC_{(0\text{-}12)}$、AUC、$AUC_{(0\text{-}t)}$、CL/F 及び V_{ss}/F **定常状態における薬物動態パラメータ：** $C_{ss,max}$、CL_{ss}/F、$t_{ss,max}$、$C_{ss,min}$、AUC_{ss}、TCP 及び R_{ac} **尿中薬物動態パラメータ：** Ae、fe 及び CL_R
副次	有効性	日本人進行固形悪性腫瘍患者を対象として RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく腫瘍縮小効果の評価によりカピバセルチブの抗腫瘍効果を検討する。	Week 12 で PD が認められない患者の割合（すなわち、CR、PR 又は SD の患者数） Week 12 の測定可能病変を有する患者における腫瘍径の変化率

Ae：尿中累積排泄量、AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{(0-12)}$：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、$AUC_{(0-t)}$：投与後 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{ss}：定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：経口クリアランス、CL_{ss}/F：定常状態における経口クリアランス、CL_R：腎クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、CR：完全奏功 $C_{ss,max}$：定常状態における最高血漿中濃度、$C_{ss,min}$：定常状態における最低血漿中濃度、DLT：用量制限毒性、fe：尿中排泄率、LVEF：左室駆出率、PD：病勢進行、PR：部分奏功、R_{ac}：累積係数、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、SD：病勢安定、$t_{1/2\lambda z}$：終末相における消失半減期、TCP：Temporal change parameter、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{ss,max}$：定常状態における最高血漿中濃度到達時間、V_{ss}/F：定常状態における見かけの分布容積、λ_z：終末相における消失速度定数

試験デザイン

本試験は、非盲検多施設共同第 I 相試験であり、パート A（用量漸増期）及びパート B（規模拡大期）の 2 パートから構成された。パート A では、スケジュール 1（連日投与、開始用量 80 mg）で開始した。その後、新たな患者を組み入れ、以下のスケジュールで用量漸増を行った。

- スケジュール 1：連日投与
- スケジュール 2：間欠投与（4 日間投与 3 日間休薬［以下、BD 4 on/3 off］）
- スケジュール 2：間欠投与（2 日間投与 5 日間休薬［以下、BD 2 on/5 off］）

スケジュール 2（間欠投与）は、実施中であった海外第 I 相試験（D3610C00001 試験）及び本試験のスケジュール 1 において得られた臨床データに基づき、パート A を実施中に、安全性審査委員会が実施するか否かを決定した。

パート A は、各スケジュールで不耐用量に到達するか、最大耐量（MTD）が特定されるまで継続して実施された。パート B への規模拡大は、パート A で選択された推奨用量（安全性審査委員会によって特定された MTD 以下の用量）で実施する予定であった。しかしながら、D3610C00001 試験の結果に基づき、パート B は不要であると判断され、実施されなかった。

対象患者及び症例数

リンパ腫を除き、固形悪性腫瘍であることが組織学的又は細胞学的に確認された年齢 20 歳以上の男性又は女性患者で、ベースライン時に RECIST ガイドラインに基づく評価可能な病変（測定可能病変の有無は問わない）を有し、継続して評価でき、WHO Performance Status が 0～1 の患者を対象とした。

本試験のパート A 及び B では、約 40 例（評価可能症例 3～6 例から成るコホート）の評価可能な進行固形悪性腫瘍患者を組み入れる計画であった。

治験薬、用量、投与方法

カピバセルチブとして 40 mg、80 mg 又は 160 mg を含有したカプセル剤を用いて、カピバセルチブを経口投与した。

投与スケジュール：

- スケジュール 1（連日投与）：［各コホートは、X mg BD 投与コホートと表記］
  - カピバセルチブ 1 回 80 mg BD 投与、1 サイクル 21 日間

  - カピバセルチブ 1 回 240 mg BD 投与、1 サイクル 21 日間
  - カピバセルチブ 1 回 320 mg BD 投与、1 サイクル 21 日間
  - カピバセルチブ 1 回 400 mg BD 投与、1 サイクル 21 日間
- スケジュール 2（間欠投与）：［各コホートは、X mg BD Y on /Z off 投与コホートと表記］
  - カピバセルチブ 1 回 360 mg BD 4 on/3 off 投与、1 サイクル 21 日間
  - カピバセルチブ 1 回 480 mg BD 4 on/3 off 投与、1 サイクル 21 日間
  - カピバセルチブ 1 回 640 mg BD 2 on/5 off 投与、1 サイクル 21 日間

カピバセルチブ 1 回 640 mg BD 2 on/5 off 投与スケジュールは、治験実施計画書ではスケジュール 2 の一部であったが、治験総括報告書では全ての結果はスケジュール 3 として示した。

投与期間

各コホートで、単回投与後、3～7 日間の休薬期間を経て、反復投与を行った。1 日 2 回投与、1 サイクル 21 日間として全ての評価を実施した。臨床上ベネフィットがあると治験責任（分担）医師により判断され、かつ中止基準に合致しない患者には、カピバセルチブが継続投与された。

統計手法

本試験の主要目的は、安全性及び忍容性であった。評価項目の正式な統計的解析は行わず、データは要約統計量を用いて集計した。スケジュール別及び投与量別で患者をまとめた。全ての要約（安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び有効性）を開始用量及びスケジュール別に示した。薬物動態パラメータは、必要に応じて、幾何平均値及び変動係数を用いて示した。

2.7.6.2.3.2 試験成績

2.7.6.2.3.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

本試験では、計 41 例が登録され、全例がカピバセルチブを投与された。41 例全例が最大の解析対象集団（FAS）に含まれた。DCO 時点で、2/41 例（4.9%）が投与及び試験を継続中であり、39/41 例（95.1%）が投与及び試験を中止した。最もよく認められた投与及び試験中止理由は、原疾患の悪化 27/41 例（65.9%）であった。

41 例全例が日本人であった。患者の年齢の平均値は 52.0 歳（範囲：27～73 歳）であった。17/41 例（41.5%）が男性、24/41 例（58.5%）が女性であった。1 例を除く全例がベースライン時に転移性疾患を有していた。乳房が主な腫瘍部位であった。

本試験に組み入れられた患者集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、日本人進行固形悪性腫瘍患者集団を代表するものであった。

2.7.6.2.3.2.2 有効性

抗腫瘍効果解析対象集団に含めた 37 例において、間欠投与スケジュール 2 例（480 mg BD 4 on/3 off 投与コホート 1 例、640 mg BD 2 on/5 off 投与コホート 1 例）で確定 PR が認められた。DCO 時点で、これら 2 例の奏効期間は、それぞれ 675 日間及び 127 日間であった。いずれの患者も *AKT1* 遺伝子変異陽性の腫瘍を有していた。

10 例（連日投与スケジュール 3 例及び間欠投与スケジュール 7 例）で SD（6 週間以上）が認められた。DCO 時点で、これらの患者での SD の持続期間は、46～360 日間であった。

2.7.6.2.3.2.3 薬物動態

薬物動態解析対象集団に含めた 41 例において、経口単回投与では、t_{max} の中央値（範囲）は 1.98 時間（0.87～4.02 時間）で、吸収速度は中程度であり、用量依存性は認められなかった。C_{max} 到達後、約 6～8 時間分布相が継続し、その後消失相が認められた。血漿中濃度推移（幾何平均値）は、全てのコホートで類似していた。

経口反復投与では、$t_{ss\,max}$ の中央値（範囲）は 1.98 時間（0.50～3.97 時間）で、吸収速度は中程度であり、単回投与の t_{max} のデータと一貫していた。投与間隔における血漿中濃度推移（幾何平均値）は、単回投与後 12 時間と一貫していた。

カピバセルチブの曝露量には高い個体間変動（変動係数［CV%］：約 80%～100%）が認められた。カピバセルチブの曝露量は、80～640 mg の範囲で概ね用量と比例することが示された。

単回投与後のカピバセルチブの薬物動態データより、反復 BD 投与後の薬物動態データが概ね予測可能であった。カピバセルチブの薬物動態は異なる投与スケジュール（連日投与、間欠投与 4 on/3 off 及び 2 on/5 off）において、顕著な差は認められなかった。

2.7.6.2.3.2.4 安全性

安全性解析対象集団に含めた 41 例において、総投与期間の中央値は 31 日、実投与期間の中央値は 23 日であった。最長の曝露期間は 480 mg BD 4 on/3 off コホートの患者で認められ、総曝露期間の中央値は 228 日、治験薬の曝露期間の中央値は 128 日であった。

DLT は、連日投与スケジュールの 5 例（240 mg BD 投与コホート 1 例、400 mg BD 投与コホート 2 例、320 mg BD 投与コホート 2 例）で発現した。320 mg BD 投与コホート 2 例で CTCAE Grade 3 の下痢が認められたため、治験実施計画書の規定ではカピバセルチブ 1 回 320 mg BD 投与は忍容性がないとされたが、このうち 1 例の薬物動態データで高い血漿中濃度が示されたことから、安全性審査委員会により、320 mg BD 投与の忍容性には問題ないと判断された。いずれの間欠投与スケジュールにおいても、MTD は特定されなかった。

全体で、40/41 例（97.6%）で有害事象が認められた。最もよく見られた有害事象は、下痢（32/41 例［78.0%］）、高血糖（28/41 例［68.3%］）、悪心（23/41 例［56.1%］）及び斑状丘疹状皮疹（23/41 例［56.1%］）であった。治験薬に関連すると判断された有害事象は 39/41 例（95.1%）で認められ、最もよく見られた事象は、下痢（32/41 例［78.0%］）、高血糖（27/41 例［65.9%］）及び斑状丘疹状皮疹（23/41 例［56.1%］）であった。

CTCAE Grade 3 以上の有害事象は 26/41 例（63.4%）で認められた。最もよく見られた Grade 3 以上の有害事象は、高血糖（16/41 例［39.0%］）及び下痢（7/41 例［17.1%］）であった。最もよく見られた治験薬に関連すると判断された Grade 3 以上の有害事象は、高血糖（16/41 例［39.0%］）及び下痢（6/41 例［14.6%］）であった。

重篤な有害事象は 3/41 例（7.3%）で認められたが（腹腔内出血、血性胆汁及び失神各 1 例）、いずれも治験薬に関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 5/41 例（12.2%）で認められ（薬物過敏症、低酸素症、血性胆汁、肝機能異常、発疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び放射線損傷各 1 例）、そのうち治験薬に関連すると判断された事象は低酸素症、肝機能異常、薬物過敏症及び発疹各 1 例であった。用量変更に至った有害事象は 18/41 例（43.9%）で認められ、最もよく見られた有害事象は下痢（7/41 例［17.1%］）であった。死亡に至った有害事象、その他の重要な有害事象は認められなかった。

ベースラインと比較して、臨床検査値（グルコース関連パラメータを除く）、心電図、バイタルサイン又は身体所見に一定の傾向は認められなかった。

360 mg BD 4 on/3 off コホート 1 例で HbA1c 上昇が認められた。当該患者は、試験を通して HbA1c 高値に影響しうる軽度の貧血を有していた。

2.7.6.2.3.3 結論

- 日本人進行固形悪性腫瘍患者に対してカピバセルチブを連日投与及び間欠投与したときの忍容性は良好であった。
- 間欠投与スケジュール 2 例（480 mg BD 4 on/3 off コホート 1 例、640 mg BD 2 on/5 off コホート 1 例）で確定 PR が認められた。いずれの患者も *AKT1* 遺伝子変異陽性の腫瘍を有していた。
- DLT は、連日投与スケジュールのみで発現した。連日投与スケジュールにおいて、安全性審査委員会により、320 mg BD 投与の忍容性が確認された。いずれの間欠投与スケジュールにおいても、MTD は特定されなかった。

2.7.6.2.4 国際共同第 I/II 相試験（D3610C00002 試験）

本項の D3610C00002 試験の要約は、治験総括報告書及び治験総括報告書の補遺のデータに基づき作成した。以下、治験総括報告書のデータカットオフ（DCO）を DCO1、補遺の DCO を DCO2 と表記する。

試験の表題	進行又は転移性乳癌患者にカピバセルチブとパクリタキセルを併用投与する安全性観察期と、進行又は転移性のエストロゲン受容体陽性（ER+）乳癌患者を対象に phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, α polypeptide（*PIK3CA*）遺伝子変異の状態で層別割付けしてカピバセルチブとパクリタキセルの併用投与をプラセボとパクリタキセルの投与と比較するランダム化規模拡大期からなる多施設共同第 I/II 相試験（BEECH）
試験実施施設	パート A： 英国、フランス及びスペインの合計 9 施設 パート B： 日本、スペイン、英国、カナダ、メキシコ、ペルー、韓国、ブルガリア、フランス、チェコ共和国及びシンガポールの合計 40 施設
試験期間	パート A： 最初の患者の組入れ日：2012 年 10 月 3 日 最後の患者の組入れ日：2014 年 12 月 1 日 DCO1：2015 年 2 月 23 日 DCO2（最後の患者の最終来院日）：2017 年 [redacted] 月 [redacted] 日 パート B： *PIK3CA* 遺伝子変異不検出 最初の患者の組入れ日：2014 年 2 月 6 日 最後の患者の組入れ日：2015 年 9 月 25 日 *PIK3CA* 遺伝子変異陽性 最初の患者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の患者の組入れ日：2016 年 3 月 1 日 DCO1：2017 年 1 月 28 日 DCO2（最後の患者の最終来院日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.2.4.1 試験方法

目的及び評価基準

表 2.7.6.2.4- 1　主な目的及び評価項目（D3610C00002 試験）

目的			評価項目
主要	安全性	パート A： 進行又は転移性乳癌患者にパクリタキセル週 1 回投与と併用してカピバセルチブを 2 種類のスケジュールにより間欠投与して安全性及び忍容性を評価し、また DLT をはじめとする安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学データを検討して、パート B においてパクリタキセル週 1 回投与と併用するカピバセルチブの推奨用量及び推奨投与スケジュールを選択する。	有害事象、心電図、臨床検査、身体所見、バイタルサイン及び LVEF
主要	有効性	パート B： 進行又は転移性の ER+かつ HER2-乳癌患者集団（全体集団）及び *PIK3CA* 遺伝子変異陽性集団（部分集団）における PFS を評価することにより、カピバセルチブ＋パクリタキセル週 1 回投与の有効性をプラセボ＋パクリタキセル週 1 回投与と比較する。	PFS
副次	有効性	パート A： カピバセルチブをパクリタキセルと併用投与したときの抗腫瘍効果を、12 週時の ORR 及び無増悪割合を評価して予備的に検討する。	Week 12 の ORR、BOR（CR、PR、SD、PD 及び NE）及び無増悪割合、並びに腫瘍径の変化
副次	有効性	パート B： カピバセルチブ＋パクリタキセル週 1 回投与の 12 週時の ORR、BOR、DoR 及び DRR をプラセボ＋パクリタキセル週 1 回投与と比較する。	Week 12 の ORR、BOR、DoR 及び DRR
副次	有効性	パート B： 12 週時の腫瘍径の変化（RECIST ガイドライン第 1.1 版を用いた標的病変の評価）に基づき、カピバセルチブ＋パクリタキセル週 1 回投与の抗腫瘍効果をプラセボ＋パクリタキセル週 1 回投与と比較する。	Week 12 の腫瘍径の変化

表 2.7.6.2.4- 1　主な目的及び評価項目（D3610C00002 試験）

目的			評価項目
副次	有効性	パート B： カピバセルチブ＋パクリタキセル週 1 回投与により治療した患者とプラセボ＋パクリタキセル週 1 回投与により治療した患者の死亡までの期間を評価し、OS を比較する。	OS
副次	安全性	パート B： カピバセルチブ＋パクリタキセル週 1 回投与の安全性及び忍容性をプラセボ＋パクリタキセル週 1 回投与と比較して詳細に評価する。	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体所見及び心臓検査
副次	有効性	パート B： 患者報告の QoL 質問票を利用してベースラインからの変化を求め、カピバセルチブ＋パクリタキセル週 1 回投与が患者の QoL に及ぼす影響をプラセボ＋パクリタキセル週 1 回投与と比較して検討する。	QoL：EORTC QLQ-C30 及び BR-23
副次	薬物動態	パート A 及び B： カピバセルチブ＋パクリタキセル週 1 回投与時のカピバセルチブの薬物動態を検討する。 単独投与時及びカピバセルチブと併用投与時のパクリタキセルの薬物動態を検討する。	カピバセルチブ及びパクリタキセルの血漿中濃度（要約及び一覧表）
副次	薬物動態／薬力学	パート A 及び B： カピバセルチブの血漿中曝露量及び血漿中バイオマーカー濃度（リン酸化 PRAS40、総 PRAS40、pAKT 及び pGSK3β）と抗腫瘍効果（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく）の薬物動態／薬力学を検討する。	リン酸化 PRAS40、総 PRAS40、pAKT 及び pGSK3β
副次	安全性	パート A 及び B： 下痢に関連した毒性負荷を、発現回数、持続時間及び各発現における重症度の変化と関連付けて検討する。	下痢に特化した追加データを含む有害事象のデータ収集
探索的	薬力学	パート B： CTC の定量的変化及び／又は特性によりカピバセルチブの治療効果の予備的評価を行う。	CTC

表 2.7.6.2.4- 1　主な目的及び評価項目（D3610C00002 試験）

目的			評価項目
探索的	薬力学	パート A 及び B： 各患者の *PIK3CA* 遺伝子変異の状態について、血液分析結果と保存腫瘍組織サンプルを用いた検査結果の一致度を調べる。	*PIK3CA* 遺伝子変異の状態（遺伝子変異陽性／遺伝子変異不検出）

BOR：最良総合効果、CR：完全奏効、CTC：血中循環腫瘍細胞、DLT：用量制限毒性、DoR：奏効期間、DRR：持続奏効率、EORTC QLQ-BR-23：欧州がん研究治療機関生活の質に関する質問票（EORTC QLQ-BR23 により症状、治療の副作用、身体イメージ、性的側面及び今後の見通しを評価）、EORTC QLQ-C30：欧州がん研究治療機関生活の質に関する質問票（主な質問票は EORTC QLQ-C30）、ER+：エストロゲン受容体陽性、LVEF：左室駆出率、NE：評価不能、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、pAKT：phosphorylated serine/threonine specific protein kinase、PD：病勢進行、PFS：無増悪生存期間、pGSK3β：phospho-glycogen synthase kinase-3-beta、PIK3CA：phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, α polypeptide、PR：部分奏効、PRAS40：proline-rich AKT substrate of 40 kilo Daltons、QoL：生活の質、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）、SD：病勢安定

試験デザイン

本試験は国際多施設共同試験であり、進行又は転移性乳癌患者にカピバセルチブとパクリタキセルを併用投与する安全性観察期（パート A）とその後に実施する、ER+かつヒト上皮細胞成長因子受容体 2 陰性（HER2-）の進行又は転移性乳癌患者を対象に *PIK3CA* 遺伝子変異の状態で層別割付けしてカピバセルチブ＋パクリタキセル併用投与をプラセボ＋パクリタキセル投与と比較するランダム化規模拡大期（パート B）で構成された。パート A の結果を基に、パート B でパクリタキセル週 1 回投与と併用するカピバセルチブの推奨用量及び推奨投与スケジュールを決定した。パート B では、進行又は転移性の ER+/HER2-乳癌患者集団（全体集団）及び *PIK3CA* 遺伝子変異陽性集団における PFS を評価することにより、カピバセルチブ＋パクリタキセル週 1 回投与の有効性をプラセボ＋パクリタキセル週 1 回投与と比較した。製造仕様書によると 17 カ所の遺伝子変異ホットスポットをカバーするとされるバリデートされた [redacted]（研究使用限定）により *PIK3CA* 遺伝子変異が組織デオキシリボ核酸（DNA）又は血中循環腫瘍 DNA（ctDNA）で認められた患者は、*PIK3CA* 遺伝子変異陽性集団に層別された。

対象患者及び例数

年齢 18 歳以上の女性で、WHO Performance Status が 0～1 で、登録前 2 週間以内に悪化が認められず、12 週間以上の生存が期待できる患者。

パート A：

パート A のその他の主な組入れ基準を以下に示す。

- 組織学的又は細胞学的に乳癌と診断され、進行又は転移性癌であることが確認された患者
- ベースライン時にコンピュータ断層撮影又は磁気共鳴画像法で正確に評価でき、かつ反復して評価可能な病変（測定可能病変の有無は問わない）を有する患者

- 進行又は転移性乳癌の化学療法（タキサン系抗癌剤を含む）を 3 コース以上受けたことがない患者

パート A では、十分な忍容性、安全性、薬物動態及び薬力学データを得るのに必要とされる例数として、コホート当たりの評価可能症例 3～6 例と設定した。総例数は、主要目的を達成するのに必要な用量漸増段階数によって異なった。

パート B：

パート B のその他の主な組入れ基準を以下に示す。

- 組織学的又は細胞学的に ER+/HER2-の乳癌と診断され、進行又は転移性癌であることが確認された患者。外科手術又は放射線療法で治癒不可能な病変で、本試験でパクリタキセルを投与しても外科手術の適応にならないと判断されなければならない。
- *PIK3CA* 遺伝子変異検査用に保存腫瘍組織サンプル及びベースラインの血漿サンプルを提供できる患者
- 進行又は転移性乳癌に対し化学療法による前治療歴がない患者。術前・術後補助化学療法による前治療を受けていてもよいが、その術前・術後補助療法にタキサン系抗癌剤が含まれる場合、同治療の完了から本試験への参加までに 12 か月以上経過していなければならない。

パート B では、PFS の中央値で 5 か月から 8.2 か月への改善に相当するハザード比（HR）0.61 を検出するには、プラセボ＋パクリタキセル群（プラセボ群）とカピバセルチブ＋パクリタキセル群（カピバセルチブ群）にそれぞれ 50 例（合計 100 例）が必要となる。そのため、本試験でプラセボ群の成績が更に良好な場合、本例数では PFS の中央値で 9 か月から 14.8 か月への改善も検出できることになる。片側有意水準を 10%として検出力を 80%以上にするには、PFS イベントが合計 76 件以上必要となる。*PIK3CA* 遺伝子変異陽性集団については、PFS の中央値で 5 か月から 10 か月への改善に相当する HR 0.50 を検出するには、*PIK3CA* 遺伝子変異陽性患者が 50 例（プラセボ群とカピバセルチブ群にそれぞれ 25 例）必要となる。片側有意水準を 10%として検出力を 80%以上にするには、PFS イベントが合計 38 件以上必要となる。

治験薬、用量、投与方法

パート A 及び B では、カピバセルチブのカプセル剤又は同用量の錠剤（40～200 mg）を投与し、パクリタキセルは週に 1 回、90 mg/m^2 を静注した。パート B では、プラセボのカプセル剤又は同用量の錠剤（40～200 mg）を投与した。

パート A：

パート A では、パクリタキセルの静注は 28 日間を 1 サイクルとし、週 1 回投与を 3 週連続し（Week 1、Week 2 及び Week 3 の Day 1）、その後は 1 週間休薬した。カピバセルチブはパクリタキセルを投与した週（Week 1、Week 2 及び Week 3）に 1 日 2 回（BD）で経口投与した。以下に示す間欠投与スケジュールに従い、カピバセルチブを Week 1 の Day 2 から投与し、以降の Week X のカピバセルチブ間欠投与はパクリタキセル投与（Day 1）の翌日（Week X の Day 2）から開始することとした。

- スケジュール 1（間欠投与）：カピバセルチブを 2 日間投与 5 日間休薬（以下、BD 2 on/5 off）（Week 1、Week 2 及び Week 3 の Day 2 及び 3 にカピバセルチブを投与）。コホート 1 の開始用量は 1 回 560 mg BD（1 日量 1120 mg）とした。

- スケジュール 2（間欠投与）：カピバセルチブを 4 日間投与 3 日間休薬（以下、BD 4 on/3 off）（Week 1、Week 2 及び Week 3 の Day 2～5 にカピバセルチブを投与）。コホート 1 の開始用量は 1 回 360 mg BD（1 日量 720 mg）とした。

パクリタキセルの投与中止後は、治験責任（分担）医師等の判断により治験参加期間を通じて各週でカピバセルチブを投与することができた。

カピバセルチブの最大耐量（MTD）はスケジュール 1 では 560 mg BD 2 on/5 off、スケジュール 2 では 400 mg BD 4 on/3 off に決定し、パクリタキセル 90 mg/m^2 と併用した。

パート B：

パート B では、パート A で選択された用量及び投与スケジュールでカピバセルチブ（パクリタキセルを投与した週［Week 1、Week 2 及び Week 3］に 1 回 400 mg BD 4 on/3 off）をパクリタキセル（1 サイクル［28 日］のうち 3 週間は投与期間［Week 1、Week 2 及び Week 3 の Day 1］、残り 1 週間は休薬期間）と併用投与した。患者はパクリタキセル 90 mg/m^2 を週 1 回静注 + カピバセルチブのカプセル剤又は錠剤を BD 経口投与、若しくはパクリタキセル 90 mg/m^2 を週 1 回静注 + プラセボのカプセル剤又は錠剤を BD 経口投与のいずれかにランダムに割り付けられた。

投与期間

RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく客観的 PD が認められるまで、又は投与中止基準のいずれかに該当するまでカピバセルチブ及びパクリタキセルの投与を継続した。

統計手法

パート A：

パート A の主要評価項目である安全性及び忍容性は、症例報告書に記録された有害事象、身体所見、心電図、LVEF、臨床検査及びバイタルサインを用いて評価した。安全性データは全て安全性解析対象集団を対象とした。

パート A の有効性評価項目は、Week 12 の ORR、無増悪割合及び腫瘍径の変化であった。抗腫瘍効果を評価するために、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づき腫瘍奏効割合を算出した。

パート B：

パート B の主要評価項目は PFS であった。PFS は、ランダム化実施日から客観的 PD（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく）又は死亡（PD がない場合で、死因を問わず）が認められた日までの期間と定義し、解析対象は全体集団及び *PIK3CA* 遺伝子変異陽性集団で、治験薬投与中止の有無及び PD 以前の他の抗癌剤投与の有無は考慮しなかった。*PIK3CA* 遺伝子変異不検出集団の PFS も評価した。

PFS の主解析は Intention-to-treat（ITT）解析対象集団を対象に Cox 比例ハザードモデルを用いて実施した。PFS を全体集団、*PIK3CA* 遺伝子変異陽性集団及び不検出集団について、それぞれ別の Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し、全体集団の解析では投与群及び *PIK3CA* 遺伝子変異の状態（遺伝子変異陽性又は不検出）も考慮した。PFS データの感度分析は ITT 解析対象集団を対象に実施した。

パート B の有効性副次評価項目は、Week 12 の腫瘍径の変化、ORR、DoR、DRR、OS 及び健康関連の QoL（HRQoL）であった。

パートＡ及びＢ：

血漿中濃度は採血時点毎に要約した。また、各患者の血漿中濃度を一覧表に示した。薬物動態のその他の結果は治験総括報告書には記載せず、別途報告する。

バイオマーカーの全解析は ITT 解析対象集団のうちバイオマーカーデータが得られた患者集団を対象に実施した。バイオマーカーの評価項目は、リン酸化 PRAS40、総 PRAS40（パート A のみ）、pAKT 及び pGSK3β であった。

2.7.6.2.4.2 試験成績

2.7.6.2.4.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

パートＡ：

パート A では 44 例が登録され、38 例が治験薬の投与を受けた。38 例のうち 20 例がスケジュール 1（560 mg BD 2 on/5 off コホート 12 例、及び 640 mg BD 2 on/5 off コホート 8 例）、18 例がスケジュール 2（360 mg BD 4 on/3 off コホート 5 例、400 mg BD 4 on/3 off コホート 7 例、及び 480 mg BD 4 on/3 off コホート 6 例）でカピバセルチブを投与された。カピバセルチブを投与された 38 例全例が最大の解析対象集団（FAS）に含まれた。

パート A に組み入れられた患者集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、対象となる患者集団を代表するものであった。スケジュール 1 でカピバセルチブを投与された患者の年齢の中央値は 52.5 歳（範囲：35～76 歳）で、5 例が 65 歳以上であった。患者のほとんどが白人（18/20 例［90.0%］）で、黒人又はアフリカ系アメリカ人とアジア人が各 1/20 例（5.0%）であった。スケジュール 2 でカピバセルチブを投与された患者の年齢の中央値は 51.0 歳（範囲：31～70 歳）で、2 例が 65 歳以上であった。全患者が白人（18/18 例［100.0%］）であった。主な乳癌の転移部位は骨（スケジュール 1：14/20 例［70.0%］、スケジュール 2：17/18 例［94.4%］）及び肝臓（胆嚢を含む）（スケジュール 1：13/20 例［65.0%］、スケジュール 2：12/18 例［66.7%］）であった。ほとんどの患者（36/38 例［94.7%］）が登録前に 1 回以上の化学療法による治療を受けていた。過去に受けた主な化学療法剤はシクロホスファミド（スケジュール 1：17/20 例［85.0%］、スケジュール 2：15/18 例［83.3%］）であった。

DCO1 時点で、スケジュール 1 で 5/12 例（41.7%）がカピバセルチブ 560 mg BD 2 on/5 off、3/8 例（37.5%）がカピバセルチブ 640 mg BD 2 on/5 off を継続しており、スケジュール 2 投与を継続していた患者はいなかった。パート A 全体で、30/38 例（78.9%）（スケジュール 1：12/20 例［60.0%］、スケジュール 2：18/18［100.0%］）が投与を中止した。最もよく見られた投与中止理由は、病勢進行（スケジュール 1：11/20 例［55.0%］、スケジュール 2：16/18 例［88.9%］）であった。パート A 全体で 28/38 例（73.7%）（スケジュール 1：10/20 例［50.0%］、スケジュール 2：18/18［100.0%］）が試験を中止した。最もよく見られた試験中止理由は、病勢進行（スケジュール 1：9/20 例［45.0%］、スケジュール 2：14/18 例［77.8%］）であった。

DCO2 時点で、38 例全例がカピバセルチブ及びパクリタキセルの投与及び試験を中止していた。

パートＢ：

パート B では 194 例が登録され、110 例が治験薬の投与を受けた。110 例のうち 54 例がカピバセルチブ群、56 例がプラセボ群にランダムに割り付けられた。110 例全例がパクリタキセルを、109/110 例（99.1%）がカピバセルチブ又はプラセボを投与された。いずれかの投与群に割り付けられた 110 例全例が ITT 解析対象集団に含まれた。

パートBに組み入れられた患者集団は対象となる患者集団と合致し、人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間でおおむね均衡がとれていた。カピバセルチブ群の年齢の中央値は52.5歳（範囲：32～73歳）で、11/54例（20.4%）が66歳以上であった。プラセボ群の年齢の中央値は60.0歳（範囲：36～83歳）で、14/56例（25.0%）が66歳以上であった。人種別では白人（カピバセルチブ群：24/54例［44.4%］、プラセボ群：18/56例［32.1%］）が最も多く、民族別ではヒスパニック又はラテン系（カピバセルチブ群：19/54例［35.2%］、プラセボ群：26/56例［46.4%］）が最も多かった。ベースライン時で35/110例（31.8%）が局所進行性疾患を有し、105/110例（95.5%）が転移性疾患を有していた。腫瘍部位は投与群間でおおむね均衡がとれていた。パートB全体で90例から*PIK3CA*遺伝子変異の状態を分析する際に用いる評価可能な組織及び血液サンプルが得られた。これらのうち、75/90例（83.3%）で組織及び血液サンプル間の分析結果が一致した（28例が*PIK3CA*遺伝子変異陽性、47例が*PIK3CA*遺伝子変異不検出）。組織及び血液サンプル間の分析結果が一致しなかった15例のうち、12/15例（80.0%）では組織サンプルの結果は*PIK3CA*遺伝子変異陽性、血液サンプルの結果は*PIK3CA*遺伝子変異不検出であった。

DCO1時点で、カピバセルチブ群では7/54（13.0%）、プラセボ群では6/56（10.7%）がカピバセルチブ又はプラセボの投与を継続していた。パートB全体で96/110例（87.3%）が投与を中止した（カピバセルチブ群：47/54例［87.0%］、プラセボ群：49/56例［87.5%］）。最もよく見られた投与中止理由は、病勢進行（カピバセルチブ群：35/54例［64.8%］、プラセボ群：35/56例［62.5%］）であった。パートB全体で33/110例（30.0%）が試験を中止した（カピバセルチブ群：14/54例［25.9%］、プラセボ群：19/56例［33.9%］）。最もよく見られた試験中止理由は、死亡（カピバセルチブ群：11/54例［20.4%］、プラセボ群：16/56例［28.6%］）であった。

DCO2時点で、110例全例が試験を中止していたが、5例はカピバセルチブ投与を継続していた。

2.7.6.2.4.2.2 有効性（DCO1）

パートA：

FASに含めた38例（スケジュール1：20例、スケジュール2：18例）において、スケジュール1の2/20例（10.0%）、スケジュール2の2/18例（11.1%）でRECISTガイドライン第1.1版に基づくBORが確定PRであった。スケジュール1の11/20例（55.0%）、スケジュール2の10/18例（55.6%）でBORがSD（12週間以上）であった。Week 12時点でPDが認められなかった患者の割合はスケジュール1（11/20例［55.0%］）とスケジュール2（9/18例［50.0%］）で同程度であった。

パートB：

ITT解析対象集団に含めた110例において、主要解析時での全体のPFSのmaturityは76%であり（PFSイベント：84件）、Kaplan-Meier法に基づくPFSの中央値は、プラセボ群（8.4か月［95%信頼区間（CI）：8.2～10.8か月］）に比べカピバセルチブ群（10.9か月［95% CI：8.3～12.4か月］）で数値的に改善が認められたが、両側有意水準20%で統計学的に有意な群間差は認められなかった（HR 0.80［80% CI：0.6～1.06］、p = 0.308）。*PIK3CA*遺伝子変異陽性集団では、主要解析時のPFSのmaturityは75%であり（PFSイベント：38件）、Kaplan-Meier法に基づくPFSの中央値は、カピバセルチブ群（10.9か月［95% CI：8.7～11.5か月］）とプラセボ群（10.8か月［95% CI：8.3～14.3か月］）で同程度であり、両側有意水準20%で統計学的に有意な群間差は認められなかった。血漿中ctDNAで*PIK3CA*遺伝子変異が検出された患者及び組織DNAで*PIK3CA*遺伝子変異が検出された患者それぞれのPFS所見は、主解析の結果と同様であった。感度分析のPFSも主解析の結果と同程度であったことから、評価時期のバイアス（評価

頻度の群間差）及び attrition time bias（打ち切りの群間差）は認められなかった。主要な副次評価項目に意味のある群間差は認められなかった。

2.7.6.2.4.2.3 有効性（DCO2）

パートB：

ITT 解析対象集団に含めた 110 例において、DCO2 時点でカピバセルチブ群の 17/54 例（31.5%）、プラセボ群の 18/56 例（32.1%）に死亡が認められた。Kaplan-Meier 法に基づく OS の中央値は、カピバセルチブ群で 35.6 か月（95% CI：32.8～35.6 か月）、プラセボ群で算出不能（95% CI：23.0 か月～算出不能）（HR 0.86［80% CI：0.56～1.33］、p = 0.653）であった。*PIK3CA* 遺伝子変異陽性集団でも同様の結果が得られたが、*PIK3CA* 遺伝子変異不検出集団では両投与群ともに OS の中央値は算出不能であった。

Kaplan-Meier 法に基づく生存追跡調査期間の中央値は、カピバセルチブ群で 23.3 か月、プラセボ群で 20.9 か月であった。*PIK3CA* 遺伝子変異陽性集団（血漿中 ctDNA 又は組織 DNA で *PIK3CA* 遺伝子変異が検出された患者の両方）でも同様の結果が得られた。

Kaplan-Meier 法に基づく 6 か月時点の生存割合は、カピバセルチブ群（94.4%［95% CI：83.8%～98.2%］）とプラセボ群（89.3%［95% CI：77.6%～95.0%］）で同程度であったが、Kaplan-Meier 法に基づく 12 か月時点の生存割合は、カピバセルチブ群（88.9%［95% CI：76.9%～94.8%］）がプラセボ群（77.9%［95% CI：64.4%～86.8%］）よりも高かった。

2.7.6.2.4.2.4 薬物動態

パートA：

DCO1 の薬物動態解析対象集団に含めた 38 例において、血漿中カピバセルチブ濃度の幾何平均値は全コホートで投与 2 時間後に最大となった。投与 24 時間後の血漿中パクリタキセル濃度は、Day 2、9 及び 16（いずれもカピバセルチブ投与前）で同程度であったことから、血漿中パクリタキセル濃度は直近のカピバセルチブ投与から 3.5 日後（スケジュール 2）又は 5.5 日後（スケジュール 1）の時点でカピバセルチブの影響を受けていないことが示された。

パートB：

DCO1 の薬物動態解析対象集団に含めた 108 例（カピバセルチブ群：52 例）において、血漿中カピバセルチブ濃度の幾何平均値はカピバセルチブ初回投与 2 時間後に最大となった。投与前の血漿中カピバセルチブ濃度は Week 1 の Day 5 が Week 1 の Day 3 よりも高かったが、Week 2 の Day 2 と Week 3 の Day 2 で同程度であり、このことは血漿中カピバセルチブ濃度が Week 2 までに定常状態に達していたことを示唆している。パート B の血漿中カピバセルチブ濃度は、パート A の 400 mg BD 4 on/3 off コホートでの血漿中濃度と同程度であった。血漿中パクリタキセル濃度の幾何平均値はパクリタキセル静注開始から 2 時間後に最大となり、その後は低下し Day 2 のカピバセルチブ経口投与開始前には低値を示した。パート B では、カピバセルチブ投与前の血漿中パクリタキセル濃度はカピバセルチブ群とプラセボ群で同程度であり、パート A におけるカピバセルチブ投与前の血漿中パクリタキセル濃度と同程度であった。

2.7.6.2.4.2.5 薬力学

パートA：

DCO1 の薬力学解析対象集団に含めた 38 例において、多血小板血漿中 pGSK3β の変化量の評価は、分析用サンプル数が少なかったことにより限定的なものとなった。サンプル数が比較的多

く、十分比較可能であった最小用量コホート（スケジュール 2 の 360 mg BD）では、pGSK3β の測定値（電気化学発光単位［ECL］）の中央値はベースライン（Day 1 のパクリタキセル投与前）の 219.9 ECL からカピバセルチブ投与 4 時間後には 66.4 ECL まで低下した。最大の低下を示したのはカピバセルチブ投与 2 時間後（66.0 ECL）で、このことは、カピバセルチブ投与により pGSK3β の生成が阻害されたことを示している。しかし、pGSK3β のデータが限定的であるため、上述したベースラインからの変化量から結論を出すことは困難である。Day 2 でのカピバセルチブ単回投与後の多血小板血漿中リン酸化 PRAS40 の変化量の評価は、定量下限未満であったベースライン及び投与後サンプルが多かったことにより限定的なものとなった。パート A 全体として、多血小板血漿中の総 PRAS40 及び pAKT への影響はわずかで一過性であった。

パート B：

DCO1 の薬力学解析対象集団に含めた 110 例（カピバセルチブ群：54 例）において、カピバセルチブ群で Week 1 のカピバセルチブ投与 2～8 時間後に標的バイオマーカーの阻害が認められた。pGSK3β の測定値（ECL）の中央値はベースライン（Day 2 のカピバセルチブ投与前）の 1676.0 ECL からカピバセルチブ投与 8 時間後には 977.0 ECL まで低下し（ベースラインから 35.67%低下）、最大の低下を示したのはカピバセルチブ投与 4 時間後（950.0 ECL［ベースラインから 50.39%低下］）であった。Week 3 のカピバセルチブ投与前（3 日間休薬後）の多血小板血漿サンプルでは、pGSK3β の測定値はベースラインまで戻り（ベースラインから 0.86%低下）、カピバセルチブ投与 4 時間後には再び低下（ベースラインから 56.72%低下）した。プラセボの pGSK3β への影響は予想どおり認められなかった。カピバセルチブ又はプラセボ投与前の多血小板血漿サンプルでは、パクリタキセルの pGSK3β への影響も認められなかった。Day 2 にカピバセルチブ投与を開始した患者では、pGSK3β の測定値の中央値は、Day 1（カピバセルチブ投与前日）のパクリタキセル投与 2 時間後には 1.39%上昇し、パクリタキセル投与 4 時間後には 1.43%低下した。Day 2 にプラセボ投与を開始した患者では、pGSK3β の測定値の中央値は、Day 1（プラセボ投与前日）のパクリタキセル投与 2 時間後には 2.39%低下し、パクリタキセル投与 4 時間後には 10.22%上昇した。リン酸化 PRAS40 の変化量の評価は、リン酸化 PRAS40 検出可能なサンプル数が少なかった（63 例のベースラインサンプル及び多くの投与後サンプルが定量下限未満）ことにより限定的なものとなった。ベースライン及び投与後で定量下限未満であったサンプルの測定値を定量下限値である 6.25 U/mL としたため、解析対象集団の平均値及びベースラインからの変化量を決定する際の計算値はその影響を受けた。そのため、リン酸化 PRAS40 のデータを最終結論の対象からは除外した。pAKT の変化量はわずかで一過性であり、パート A の結果と同様であった。

2.7.6.2.4.2.6 安全性（DCO1）

パート A：

安全性解析対象集団に含めた 38 例（スケジュール 1：20 例、スケジュール 2：18 例）において、総投与期間の中央値は、スケジュール 1 では 139.5 日（範囲：6～434 日）、スケジュール 2 では 223.0 日（範囲：13～658 日）であった。DCO1 までの実投与期間（投与中断及び計画された非投与期間を除く）の中央値は、スケジュール 1 では 29.0 日（範囲：1～90 日）、スケジュール 2 では 87.5 日（範囲：8～273 日）であった。

DLT 解析対象集団に含めた 35 例（スケジュール 1：17 例、スケジュール 2：18 例）において、パクリタキセル 90 mg/m^2 併用時、カピバセルチブのスケジュール 1 での MTD は 560 mg BD と決定された。スケジュール 1 では下痢及び好中球減少症が DLT イベントとして記録された。パクリタキセルと関連することが知られ、パクリタキセルのみが原因で発現した可能性がある好

中球減少症を除き、パクリタキセル併用時のカピバセルチブの DLT は、カピバセルチブ単独投与試験（D3610C00001 試験及び D3610C00004 試験）で認められたものと同様であった。

パクリタキセル 90 mg/m^2 併用時、カピバセルチブのスケジュール 2 での MTD は 400 mg BD と決定された。スケジュール 2 ではアレルギー反応及び皮膚発疹が DLT イベントとして記録され、これらのイベントはカピバセルチブ単独投与試験で認められたものと同様であった。

決定された MTD では、カピバセルチブ＋パクリタキセル併用投与の忍容性に両投与スケジュール間で大きな差はないと考えられた。

パート A の各コホートの患者数は少ないが、いずれの用量又は投与スケジュールでカピバセルチブを投与しても、パクリタキセルの安全性及び忍容性プロファイルに影響を及ぼすことはないと考えられた。

安全性解析対象集団に含めた 38 例（スケジュール 1：20 例、スケジュール 2：18 例）において、38 例全例で有害事象が認められた。最もよく見られた事象は、スケジュール 1 では下痢（18/20 例［90.0%］）、悪心（13/20 例［65.0%］）、無力症（10/20 例［50.0%］）、貧血（9/20 例［45.0%］）及び神経毒性（8/20 例［40.0%］）であり、スケジュール 2 では下痢（17/18 例［94.4%］）、悪心及び無力症（各 10/18 例［55.6%］）、嘔吐（8/18 例［44.4%］）及び食欲減退（7/18 例［38.9%］）であった。

パート A では死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、スケジュール 1 では 4/20 例（20.0%）、スケジュール 2 では 5/18 例（27.8%）に認められた。

カピバセルチブ＋パクリタキセル併用投与の有害事象プロファイルは、カピバセルチブ単独投与試験で得られたデータ、パクリタキセルで報告された有害事象及び本試験の対象である進行性癌患者集団で予測できる有害事象プロファイルと同様であった。

パート B：

安全性解析対象集団に含めた 109 例（カピバセルチブ群：54 例、プラセボ群：55 例）において、カピバセルチブ／プラセボの総投与期間の中央値はカピバセルチブ群（325.5 日、範囲：7～805 日）がプラセボ群（245.0 日、範囲：35～784 日）よりも長かったが、パクリタキセルの総投与期間の中央値はカピバセルチブ群（175.0 日、範囲：7～812 日）がプラセボ群（210.0 日、範囲：35～588 日）よりも短かった。カピバセルチブ／プラセボの実投与期間（投与中断及び計画された非投与期間を除く）の中央値はカピバセルチブ群（137.5 日、範囲：4～348 日）がプラセボ群（107.0 日、範囲：13～366 日）よりも長かったが、パクリタキセルの実投与期間（投与中断及び計画された非投与期間を除く）の中央値はカピバセルチブ群（18.0 日、範囲：1～80 日）がプラセボ群（21.0 日、範囲：4～63 日）よりもわずかに短かった。パクリタキセルの相対用量強度はカピバセルチブ群（91.5%）とプラセボ群（92.5%）で同程度であり、パクリタキセル投与のサイクル数の中央値は両投与群とも 6.0 回であった。

両投与群の大部分の患者で有害事象が認められた（カピバセルチブ群：51/54 例［94.4%］、プラセボ群：50/55 例［90.9%］）。カピバセルチブ群で最もよく見られた事象は、下痢（カピバセルチブ群：41/54 例［75.9%］、プラセボ群：15/55 例［27.3%］、以下同順）、脱毛症（28/54 例［51.9%］、27/55 例［49.1%］）、悪心（21/54 例［38.9%］、13/55 例［23.6%］）、貧血（18/54 例［33.3%］、15/55 例［27.3%］）、疲労（16/54 例［29.6%］、11/55 例［20.0%］）、高血糖（16/54 例［29.6%］、6/55 例［10.9%］）、嘔吐（15/54 例［27.8%］、9/55 例［16.4%］）、口内炎（15/54 例［27.8%］、4/55 例［7.3%］）、末梢性感覚ニューロパチー（14/54 例［25.9%］、10/55 例［18.2%］）、発熱（14/54 例［25.9%］、3/55 例［5.5%］）、斑状丘疹状皮疹（14/54 例

［25.9%］、2/55 例［3.6%］）、末梢性ニューロパチー（13/54 例［24.1%］、17/55 例［30.9%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（13/54 例［24.1%］、4/55 例［7.3%］）、咳嗽（11/54 例［20.4%］、8/55 例［14.5%］）、味覚異常（11/54 例［20.4%］、7/55 例［12.7%］）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（11/54 例［20.4%］、4/55 例［7.3%］）であった。各投与群で最もよく見られた事象の多くは、*PIK3CA* 遺伝子変異陽性集団と *PIK3CA* 遺伝子変異不検出集団、いずれにおいても同程度の患者数で発現が認められた。

有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、カピバセルチブ群（32/54 例［59.3%］）がプラセボ群（17/55 例［30.9%］）よりも高かった。*PIK3CA* 遺伝子変異陽性集団と *PIK3CA* 遺伝子変異不検出集団でも同様の結果が得られた。いずれの投与群でも発現割合が 5%を超えた事象はほとんどなかった。カピバセルチブ／プラセボに関連すると判断された CTCAE Grade 3 以上の有害事象は、カピバセルチブ群の 19/54 例（35.2%）、プラセボ群の 4/55 例（7.3%）で認められた。カピバセルチブ群で最もよく見られた事象は、下痢（10/54 例［18.5%］）及び高血糖（7/54 例［13.0%］）であった。プラセボ群で 2 例以上に見られた事象は低カリウム血症（2/55 例［3.6%］）のみであった。

カピバセルチブ／プラセボに関連すると判断された有害事象の発現割合は、カピバセルチブ群（39/54 例［72.2%］）がプラセボ群（23/55 例［41.8%］）よりも高かった。*PIK3CA* 遺伝子変異陽性集団と *PIK3CA* 遺伝子変異不検出集団でも同様の結果が得られた。カピバセルチブ群で最もよく見られた事象は、下痢（カピバセルチブ群：30/54 例［55.6%］、プラセボ群：9/55 例［16.4%］、以下同順）、高血糖（16/54 例［29.6%］、6/55 例［10.9%］）、斑状丘疹状皮疹（8/54 例［14.8%］、0/55 例［0.0%］）及び悪心（6/54 例［11.1%］、1/55 例［1.8%］）であった。

カピバセルチブ／プラセボを休薬した患者の割合は、カピバセルチブ群（66.7%）がプラセボ群（54.5%）よりも高かった。最も多かった休薬の理由は、有害事象（カピバセルチブ群：30/54 例［55.6%］、プラセボ群：18/55 例［32.7%］）であった。カピバセルチブ／プラセボの休薬に至った有害事象の発現割合は、カピバセルチブ群（21/54 例［38.9%］）がプラセボ群（9/55 例［16.4%］）よりも高かった。この群間差は *PIK3CA* 遺伝子変異不検出集団で見られた群間差（カピバセルチブ群：16/28 例［57.1%］、プラセボ群：5/30 例［16.7%］）が原因であった。カピバセルチブ群で最もよく見られた事象（3 例以上）は、下痢及び高血糖（各 4/54 例［7.4%］）、並びに好中球減少症（3/54 例［5.6%］）であった。プラセボ群で最もよく見られた事象（3 例以上）は、好中球減少症（3/55 例［5.5%］）であった。

カピバセルチブ群の 19/54 例（35.2%）でカピバセルチブの減量があり、最も多かった減量回数は 1 回（12/54 例［22.2%］）であった。カピバセルチブ群の減量の理由はいずれも有害事象であった。カピバセルチブ／プラセボの減量に至った有害事象は、カピバセルチブ群（19/54 例［35.2%］）のみで認められた。カピバセルチブ群で見られた事象の発現割合は、*PIK3CA* 遺伝子変異陽性集団のカピバセルチブ群（12/26 例［46.2%］）が *PIK3CA* 遺伝子変異不検出集団のカピバセルチブ群（7/28 例［25.0%］）よりも高かったが、サンプル数が少なかったため事象が認められた患者数の差は小さかった。カピバセルチブ群で最もよく見られた事象（3 例以上）は、下痢（10/54 例［18.5%］）、斑状丘疹状皮疹（4/54 例［7.4%］）及び高血糖（3/54 例［5.6%］）であった。

重篤な有害事象の発現割合に数値的にわずかな群間差が認められた（カピバセルチブ群：12/54 例［22.2%］、プラセボ群：8/55 例［14.5%］）が、各投与群で認められた事象（基本語）に違いは見られなかった。発現割合が 5%以上の事象は肺炎（カピバセルチブ群：4/54 例［7.4%］）のみであった。各投与群で報告された重篤な有害事象の発現例数は、*PIK3CA* 遺伝子変異陽性集団

と *PIK3CA* 遺伝子変異不検出集団で同程度であった。カピバセルチブ／プラセボに関連すると判断された重篤な有害事象は、下痢（2/54 例［3.7%］）及び高血糖（1/54 例［1.9%］）であり、いずれもカピバセルチブ群で認められた。死亡に至った有害事象は少なかった（カピバセルチブ群：3/54 例［5.6%］、プラセボ群：1/55 例［1.8%］）。治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象はカピバセルチブ群の 1 例のみで認められた。報告された事象（肺炎）は治験責任（分担）医師によりカピバセルチブ及びパクリタキセルに関連すると判断された。

カピバセルチブ／プラセボの投与中止に至った有害事象の発現割合は、両投与群で低かった（カピバセルチブ群：7/54 例［13.0%］、プラセボ群：4/55 例［7.3%］）。各投与群で報告された事象の発現例数は、*PIK3CA* 遺伝子変異陽性集団と *PIK3CA* 遺伝子変異不検出集団で同程度であった。いずれかの投与群で 2 例以上に見られた事象は、肺炎（カピバセルチブ群：2/54 例［3.7%］）のみであった。カピバセルチブ／プラセボに関連すると判断された事象は、深部静脈血栓症及び斑状皮疹（カピバセルチブ群：各 1/54 例［1.9%］）であった。

パクリタキセルの投与中止に至った有害事象の発現割合は、カピバセルチブ群（17/54 例［31.5%］）がプラセボ群（11/55 例［20.0%］）よりも高かった。各投与群で報告された事象の発現例数は、*PIK3CA* 遺伝子変異陽性集団と *PIK3CA* 遺伝子変異不検出集団で同程度であった。プラセボ群で最もよく見られた事象（2 例以上）は、末梢性ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチー（各 2/55 例［3.6%］）であった。全体として、パクリタキセルの投与中止に至った有害事象の重症度は、カピバセルチブ群がプラセボ群よりも高いとは言えないと考えられた。

グルコース関連パラメータを除き、臨床検査値、バイタルサイン又は心電図所見に一貫した傾向は認められなかった。

2.7.6.2.4.2.7 安全性（DCO2）

パート A：

安全性解析対象集団に含めた 38 例（スケジュール 1：20 例、スケジュール 2：18 例）において、DCO2 時点で 38 例全例に有害事象が認められた。最もよく見られた事象は、スケジュール 1 では下痢（18/20 例［90.0%］）、悪心（13/20 例［65.0%］）、無力症（11/20 例［55.0%］）、貧血（10/20 例［50.0%］）、高血糖、背部痛、咳嗽、浮動性めまい及び神経毒性（各 8/20 例［40.0%］）であり、スケジュール 2 では下痢（17/18 例［94.4%］）、悪心及び無力症（各 10/18 例［55.6%］）、嘔吐（8/18 例［44.4%］）、並びに食欲減退（7/18 例［38.9%］）であった。

重篤な有害事象は、スケジュール 1 では 6/20 例（30.0%）、スケジュール 2 では 5/18 例（27.8%）に認められた。なお、スケジュール 1 では DCO1 以降 DCO2 時点までに新たに 2 例で重篤な有害事象が発現し、いずれも 560 mg BD 2 on/5 off コホートの患者であった。パート A では死亡に至った有害事象は認められなかった。

パート B：

安全性解析対象集団に含めた 109 例（カピバセルチブ群：54 例、プラセボ群：55 例）において、DCO2 時点で両投与群の大部分の患者で有害事象が認められた（カピバセルチブ群：51/54 例［94.4%］、プラセボ群：50/55 例［90.9%］）。カピバセルチブ群で最もよく見られた事象は、下痢（41/54 例［75.9%］）、脱毛症（28/54 例［51.9%］）、悪心（21/54 例［38.9%］）、貧血（18/54 例［33.3%］）、疲労及び高血糖（各 16/54 例［29.6%］）、嘔吐及び口内炎（各 15/54 例［27.8%］）、末梢性感覚ニューロパチー、発熱及び斑状丘疹状皮疹（各 14/54 例［25.9%］）、末梢性ニューロパチー及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 13/54 例［24.1%］）、並びに咳嗽、味覚異常及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各

11/54 例［20.4%］）であった。なお、上記のカピバセルチブ群で最もよく見られた事象に関して、DCO1 以降 DCO2 時点までにカピバセルチブ群では変更はなく、プラセボ群では 1 例（末梢性ニューロパチー）増加した。しかし、DCO1 時点で有害事象が認められた患者の中には、DCO2 時点までに新たに事象が発現した患者も見られた。

CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、カピバセルチブ群（33/54 例［61.1%］）がプラセボ群（17/55 例［30.9%］）よりも高かった。なお、CTCAE Grade 3 以上の有害事象が認められた患者数に関して、DCO2 時点までにカピバセルチブ群で 1 例増加した。当該患者で認められた事象は DCO2 時点でパクリタキセルに関連すると判断された。

カピバセルチブ／プラセボの休薬に至った有害事象の発現割合は、カピバセルチブ群（31/54 例［57.4%］）がプラセボ群（20/55 例［36.4%］）よりも高かった。

重篤な有害事象が認められた患者数は、カピバセルチブ群（13/54 例［24.1%］）がプラセボ群（8/55 例［14.5%］）よりもわずかに多かった。各投与群で報告された重篤な有害事象の発現例数は、*PIK3CA* 遺伝子変異陽性集団と *PIK3CA* 遺伝子変異不検出集団で同程度であった。発現割合が 5%以上の事象は肺炎（カピバセルチブ群：4/54 例［7.4%］、プラセボ群：1/55 例［1.8%］）のみであった。なお、重篤な有害事象の発現例数は、DCO2 時点までにカピバセルチブ群で 1 例増加した。DCO1 時点で当該患者に認められた歯周病は、DCO2 時点までに重篤な有害事象となり、本事象はパクリタキセルに関連すると判断された。また、DCO1 時点で重篤な有害事象であるカテーテル留置部位蜂巣炎が認められた患者では、その後 DCO2 時点までに他の重篤な有害事象である医療機器関連感染が発現し、本事象はパクリタキセルに関連すると判断された。死亡に至った有害事象は少なかった（カピバセルチブ群：3/54 例［5.6%］、プラセボ群：1/55 例［1.8%］）。なお、死亡に至った有害事象が認められた患者数に関して、DCO1 以降 DCO2 時点までに増加はなかった。

パクリタキセルの投与中止に至った有害事象の発現割合は、カピバセルチブ群（18/54 例［33.3%］）がプラセボ群（12/55 例［21.8%］）よりもわずかに高かった。なお、パクリタキセルの投与中止に至った有害事象の発現例数は、DCO2 時点までに両投与群で各 1 例増加し、認められた事象はいずれも DCO2 時点でパクリタキセルに関連すると判断された。

カピバセルチブ群で見られたグリコシル化ヘモグロビンの増加を除き、血液学検査値に一貫した傾向は認められなかった。

2.7.6.2.4.3 結論

DCO1

パートＡ：

- 転移性乳癌患者では、スケジュール 2 のカピバセルチブ 400 mg BD 4 on/3 off + パクリタキセル併用投与（3 週間投与 1 週間休薬）及びスケジュール 1 のカピバセルチブ 560 mg BD 2 on/5 off + パクリタキセル併用投与（3 週間投与 1 週間休薬）の忍容性は良好であった。
- パート B では、パクリタキセルと併用投与する際のカピバセルチブの推奨用量として、スケジュール 2（BD 4 on/3 off）での 400 mg 投与（3 間週投与 1 週間休薬）を選択した。
- 決定された MTD では、カピバセルチブ + パクリタキセル併用投与の忍容性に両投与スケジュール間で大きな差はないと考えられた。

- カピバセルチブ＋パクリタキセル併用投与の有害事象プロファイルは、カピバセルチブ単独投与試験で得られたデータ、パクリタキセルで報告された有害事象及び本試験の対象である進行性癌患者集団で予測できる有害事象プロファイルと同様であった。
- スケジュール 1 の 2/20 例（10.0%）、スケジュール 2 の 2/18 例（11.1%）で RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BOR が確定 PR であった。
- スケジュール 1 の 11/20 例（55.0%）、スケジュール 2 の 10/18 例（55.6%）で BOR が SD（12 週間以上）であった。
- Week 12 時点で PD が認められなかった患者の割合はスケジュール 1（11/20 例［55.0%］）とスケジュール 2（9/18 例［50.0%］）で同程度であった。
- 投与期間中、多血小板血漿中 pGSK3β 及びリン酸化 PRAS40 の変化量の評価は、分析評価可能なサンプル数が少なかったことにより限定的なものとなった。
- 週 1 回のパクリタキセル投与から 24 時間後にスケジュール 1 又は 2 で投与されたカピバセルチブによって、パクリタキセルの薬物動態が影響を受けることはないと考えられた。

<u>パート B：</u>

- パート B では主要評価項目は達成されず、PFS の HR は両側有意水準 20%で統計学的に有意ではなかった。全体集団及び *PIK3CA* 遺伝子変異陽性集団において、パクリタキセル投与にカピバセルチブ投与を追加することで PFS 中央値が改善することはなかった。
- 主要な副次評価項目に意味のある群間差は認められなかった。副次評価項目で得られた所見は、主要評価項目のものと同様であった。
- カピバセルチブの忍容性は概して良好であり、パクリタキセルの忍容性及び用量強度に及ぼすカピバセルチブの著明な影響は認められなかった。パート B では、カピバセルチブに関連すると判断された有害事象が原因でカピバセルチブ投与を中止した患者数は少数であった。
  - 両投与群の患者の大部分で有害事象が認められた（カピバセルチブ群：51/54 例［94.4%］、プラセボ群：50/55 例［90.9%］）。
  - CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、カピバセルチブ群（32/54 例［59.3%］）がプラセボ群（17/55 例［30.9%］）よりも高かった。いずれの投与群でも発現割合が 5%を超えた CTCAE Grade 3 以上の有害事象はほとんどなかった。
  - 死亡に至った有害事象は少なかった（カピバセルチブ群：3/54 例［5.6%］、プラセボ群：1/55 例［1.8%］）。
  - 治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象はカピバセルチブ群の 1 例のみで認められた。当該患者の主要死因は肺炎（有害事象）であり、本事象は治験責任（分担）医師によりカピバセルチブ及びパクリタキセルに関連すると判断され、死亡は原疾患と関連なしと判断された。
  - 重篤な有害事象の発現割合に数値的に小さな群間差が認められた（カピバセルチブ群：12/54 例［22.2%］、プラセボ群：8/55 例［14.5%］）が、各投与群で認められた事象（基本語）に違いは見られなかった。発現割合が 5%以上であった重篤な有害事象は肺炎（カピバセルチブ群：4/54 例［7.4%］）のみであった。

– カピバセルチブ群の 19/54 例（35.2%）でカピバセルチブの減量があった。カピバセルチブ群の減量の理由はいずれも有害事象であった。

– カピバセルチブ／プラセボを休薬した患者の割合は、カピバセルチブ群（66.7%）がプラセボ群（54.5%）よりも高かった。最も多かった休薬の理由は、有害事象（カピバセルチブ群：30/54 例［55.6%］、プラセボ群：18/55 例［32.7%］）であった。

– カピバセルチブ／プラセボの投与中止に至った有害事象の発現割合は、両投与群で低かった（カピバセルチブ群：7/54 例［13.0%］、プラセボ群：4/55 例［7.3%］）。

– パクリタキセルの投与中止に至った有害事象の発現割合は、カピバセルチブ群（17/54 例［31.5%］）がプラセボ群（11/55 例［20.0%］）よりも高かった。プラセボ群で 2 例以上に見られたパクリタキセルの投与中止に至った有害事象は、末梢性ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチー（各 2/55 例［3.6%］）であった。

- 安全性の結果は *PIK3CA* 遺伝子変異陽性集団と *PIK3CA* 遺伝子変異不検出集団で全体的に同様であった。
- グルコース関連パラメータを除き、臨床検査値、バイタルサイン又は心電図所見に一貫した傾向は認められなかった。
- 多血小板血漿中 pGSK3β の変化量を評価したところ、カピバセルチブ群で Week 1 のカピバセルチブ投与 2～8 時間後に標的バイオマーカーの阻害が認められた。pGSK3β の測定値がベースライン（Day 2 のカピバセルチブ投与前）からの最大の低下を示したのはカピバセルチブ投与 4 時間後であった。Week 3 のカピバセルチブ投与前（3 日間休薬後）の多血小板血漿サンプルでは、pGSK3β の測定値はベースラインまで戻り、カピバセルチブ投与 4 時間後には再び低下した。プラセボの pGSK3β への影響は予想どおり認められなかった。カピバセルチブ又はプラセボ投与前の多血小板血漿サンプルでは、パクリタキセルの pGSK3β への影響も認められなかった。リン酸化 PRAS40 の変化量の評価は、リン酸化 PRAS40 検出可能なサンプル数が少なかったことにより限定的なものとなった。

DCO2

<u>パートＡ：</u>

- DCO1 から DCO2 までにカピバセルチブ＋パクリタキセル併用投与に関する新たな安全性所見は認められず、DCO2 までに新たに得られたデータによって DCO1 時点の全体的な結論が変わることはなかった。

<u>パートＢ：</u>

- DCO1 から DCO2 までにカピバセルチブ＋パクリタキセル併用投与に関する新たな安全性所見は認められず、DCO2 までに新たに得られたデータによって DCO1 時点の全体的な結論が変わることはなかった。

2.7.6.2.5 海外第 I 相試験（D3610C00007 試験）

試験の表題	進行固形悪性腫瘍患者を対象にカピバセルチブの 2 種類の剤形を比較し、カピバセルチブの薬物動態（曝露量）、安全性及び忍容性に及ぼす食事の影響を検討する非盲検多施設共同第 I 相試験
試験実施施設	英国及びオランダの合計 3 施設
試験期間	最初の患者の組入れ日：2013 年 12 月 18 日 最後の患者の最終来院日：2015 年 7 月 [redacted] 日

2.7.6.2.5.1 試験方法

目的及び評価基準

表 2.7.6.2.5- 1 主な目的及び評価項目（D3610C00007 試験）

目的			評価項目
主要	薬物動態	パート A： 進行固形悪性腫瘍患者を対象に錠剤とカプセル剤の曝露量を比較する。	**薬物動態パラメータ：** • パート A での $C_{max,ss}$ の 2 製剤間の幾何平均比（Day 4［錠剤］／Day 11［カプセル剤］）とその 90% CI • パート A での AUC_{ss} の 2 製剤間の幾何平均比（Day 4［錠剤］／Day 11［カプセル剤］）とその 90% CI
主要	薬物動態	パート B： 進行固形悪性腫瘍患者を対象に錠剤投与時のカピバセルチブの曝露量に及ぼす標準的な食事の影響を探索的に検討する。	**薬物動態パラメータ：** • パート B での $C_{max,ss}$ の食後投与と空腹時投与の幾何平均比（Day 11［食後投与］／Day 4［空腹時投与］）とその 90% CI • パート B での AUC_{ss} の食後投与と空腹時投与の幾何平均比（Day 11［食後投与］／Day 4［空腹時投与］）とその 90% CI
副次	薬物動態	パート A 及び B： 進行固形悪性腫瘍患者を対象に錠剤反復投与時のカピバセルチブの薬物動態データを得る。	**薬物動態パラメータ：** • $C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、AUC_{ss} 及び CL_{ss}/F

表 2.7.6.2.5- 1　主な目的及び評価項目（D3610C00007 試験）

目的			評価項目
副次	薬物動態	パート A 及び B： 定常状態におけるカピバセルチブの曝露量を錠剤投与とカプセル剤投与（パート A）及び錠剤の空腹時投与（Day 4）と食後投与（Day 11）（パート B）について患者内比較を行う。	**薬物動態パラメータ：** • 以下の患者毎の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の比 • パート A での $C_{max,ss}$ の 2 製剤間の比（Day 4［錠剤］／Day 11［カプセル剤］）及びパート B での $C_{max,ss}$ の食後投与と空腹時投与の比（Day 11［食後投与］／Day 4［空腹時投与］） • パート A での AUC_{ss} の 2 製剤間の比（Day 4［錠剤］／Day 11［カプセル剤］）及びパート B での AUC_{ss} の食後投与と空腹時投与の比（Day 11［食後投与］／Day 4［空腹時投与］）
副次	安全性	パート A： カピバセルチブの錠剤及びカプセル剤の安全性及び忍容性を探索的に検討する。	有害事象、重篤な有害事象、死亡、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、LVEF、並びに糖代謝異常
副次	有効性	パート A： RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく腫瘍縮小効果の評価によりカピバセルチブの抗腫瘍効果を予備的に評価する。	CR、PR、SD 及び PD
副次	安全性	パート B： カピバセルチブ錠剤の安全性及び忍容性に及ぼす食事の影響を探索的に検討する。	有害事象、重篤な有害事象、死亡、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、LVEF、並びに糖代謝異常
副次	有効性	パート B： RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく腫瘍縮小効果の評価によりカピバセルチブの抗腫瘍効果を予備的に評価する。	CR、PR、SD 及び PD

AUC_{ss}：定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL_{ss}/F：定常状態における経口クリアランス、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における最低血漿中濃度、CR：完全奏効、LVEF：左室駆出率、PD：病勢進行、PR：部分奏効、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、SD：病勢安定、$t_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度到達時間

試験デザイン

本試験は、進行固形悪性腫瘍患者を対象に、カピバセルチブを経口投与した非盲検多施設共同第I相試験であった。本試験では、カピバセルチブの 2 種類の剤形を比較し、かつカピバセルチブの曝露量、安全性及び忍容性に及ぼす食事の影響を評価した。カピバセルチブの投与スケジュールは 1 日 2 回（BD）間欠投与であり、4 日間投与 3 日間休薬（以下、BD 4 on/3 off）で試験を開始したが、2 日間投与 5 日間休薬（以下、BD 2 on/5 off）に変更できることとした。1 サイクル 21 日間として全ての評価を行った。

本試験は以下の 2 つのパートで構成された。

- パート A：カピバセルチブの曝露量を錠剤とカプセル剤で比較し、カピバセルチブの安全性及び忍容性を探索的に検討した。
- パート B：錠剤投与時のカピバセルチブの曝露量、安全性及び忍容性に及ぼす食事の影響を探索的に検討した。

対象患者及び例数

本試験での主な組入れ基準を以下に示す。

- 年齢 18 歳以上の患者
- リンパ腫を除き、固形悪性腫瘍であることが組織学的又は細胞学的に確認されており、標準的な治療で効果が認められなくなった、又は標準的な治療法が存在しない患者
- ベースライン時にコンピュータ断層撮影、磁気共鳴画像法又は単純 X 線検査のいずれかの方法で正確に評価でき、かつ反復して評価可能な病変（測定可能病変の有無は問わない）を有する患者
- WHO Performance Status が 0～1 で、登録前 2 週間以内に悪化が認められず、12 週間以上生存が期待できる患者
- パート B のみ：要求に応じて絶食及び標準的な食事を摂取する意思がある患者

パート A では、コホートに 6～24 例を組み入れる計画であった。最初に評価可能症例 6 例が錠剤投与期（Cycle 1 Week 1、480 mg BD 4 on/3 off）、カプセル剤投与期（Cycle 1 Week 2 及び 3、480 mg BD 4 on/3 off）を完了後、それ以降は個体内変動を再推定し、例数を調整することとした。パート B では、食事の影響を予備的に検討するには最大 12 例の例数で十分であると考え、例数を正式に算出しなかった。最初の 6 例から推定された食事の影響を基に、更に 6 例を追加することを決定した。これら 12 例で得られたデータを用いて食事の影響の有無を探索的に検討した。

治験薬、用量、投与方法

パート A では、カピバセルチブ 40 mg 又は 120 mg を含有したカプセル剤、若しくはカピバセルチブ 80 mg 又は 200 mg を含有した錠剤を経口投与した。

パート B では、カピバセルチブ 80 mg 又は 200 mg を含有した錠剤を経口投与した。

投与期間

パート A では、Cycle 1 Week 1 にカピバセルチブ錠剤 480 mg を間欠投与スケジュール（BD 4 on/3 off スケジュール）で投与した。次に Cycle 1 Week 2 及び 3 に既存のカピバセルチブカプセル剤 480 mg を間欠投与スケジュール（BD 4 on/3 off スケジュール）で投与した。Cycle 2 以降は、引き続きカプセル剤を投与したが、錠剤の曝露量がカプセル剤と同程度であることが示された場合は、患者がカプセル剤ではなく錠剤を選択できることとした。

パート A の最初の 9 例から得られた患者の詳細、薬物動態及び安全性データを基に安全性審査委員会がアストラゼネカ社と協議し、更に 9 例を追加登録し、錠剤 480 mg を BD 4 on/3 off スケジュールで投与した。再度、患者の詳細、薬物動態及び安全性データを基に協議したところ、薬

物動態、安全性及び忍容性について錠剤 480 mg 投与とカプセル剤 480 mg の同等性が認められたため、その時点でパート A を完了した（BD 2 on/5 off スケジュールは実施されなかった）。

パート B はパート A で決定した錠剤 480 mg を BD 4 on/3 off スケジュールで投与した。Cycle 1 Week 1 では Day 4 を除き、カピバセルチブ投与時の標準的な食事制限（投与 2 時間前から投与 1 時間後までは食事禁止）に従いカピバセルチブ錠剤を投与した。Day 4 では一晩（8 時間以上）絶食後（以下、「空腹時」とする）、その日 1 回目のカピバセルチブ投与を実施し、その後 4 時間は食事を禁止した。

Cycle 1 Week 2 では Day 11 を除き、Week 1 と同じ投与スケジュール及び食事制限に従いカピバセルチブを投与した。Day 11 では空腹時に 600～700 kcal の標準的な食事摂取を開始してから 30 分後に、その日 1 回目のカピバセルチブ投与を実施し、その後 4 時間は食事を禁止した。

Cycle 1 Week 3 以降は、カピバセルチブ投与時の標準的な食事制限に従いカピバセルチブ錠剤を投与した。病勢進行が認められるまで、又はその他の投与中止基準に該当するまでカピバセルチブの投与を継続することとした。

統計手法

ベースライン時に評価可能な病変を有し、治験薬を投与された全患者を修正 Intention-to-treat（ITT）解析対象集団とした。

カピバセルチブの血漿中濃度を採血時点毎に要約することにより薬物動態を評価した。血漿中濃度及び薬物動態パラメータは用量別に要約した。BD 投与後の薬物動態パラメータを Box plot で評価時点別に示した。

2.7.6.2.5.2 試験成績

2.7.6.2.5.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

パート A：

パート A では 18 例が登録され、全例がカピバセルチブの投与を受けた。18 例全例が安全性解析対象集団及び修正 ITT 解析対象集団に含まれ、11 例が薬物動態解析対象集団に含まれた（4 例からは血漿中濃度測定用のサンプルが得られず、2 例からは薬物動態パラメータの算出に十分なデータが得られず、1 例からはカプセル剤及び錠剤投与時の濃度データが得られなかった）。18 例全例が投与を中止した。

年齢の中央値は 60.0 歳（範囲：45～70 歳）で、5 例が 65 歳以上であった。男性（10/18 例［55.6%］）が女性（8/18 例［44.4%］）よりも多かった。大部分の患者が白人（17/18 例［94.4%］）で、1/18 例（5.6%）が「その他：混血」に分類された。全例が転移性疾患を有していた。主な腫瘍部位は直腸（4/18 例［22.2%］）であった。主な転移部位は呼吸器（11/18 例［61.1%］）、並びに皮膚／軟組織及びリンパ節（各 8/18 例［44.4%］）であった。過去に受けた化学療法レジメン数の中央値は 4 回（範囲：1～7 回）であった。過去に投与を受けた主な化学療法剤はフルオロウラシル（12/18 例［66.7%］）であった。

パート B：

パート B では 12 例が登録され、全例がカピバセルチブの投与を受けた。12 例全例が安全性解析対象集団及び修正 ITT 解析対象集団に含まれ、9 例が薬物動態解析対象集団に含まれた（1 例からは血漿中濃度測定用のサンプルが十分に得られず、1 例には十分な用量のカピバセルチブが投与されず、1 例は標準的な食事の大部分を摂取しなかった）。12 例全例が投与を中止した。

年齢の中央値は 61.5 歳（範囲：42～75 歳）で、5 例が 65 歳以上であった。女性（7/12 例［58.3%］）が男性（5/12 例［41.7%］）よりも多かった。大部分の患者が白人（11/12 例［91.7%］）で、1/12 例（8.3%）が黒人／アフリカ系アメリカ人であった。全例が転移性疾患を有していた。主な腫瘍部位は肺（4/12 例［33.3%］）であった。主な転移部位は呼吸器（8/12 例［66.7%］）であった。過去に受けた化学療法レジメン数の中央値は 4 回（範囲：1～12 回）であった。過去に投与を受けた主な化学療法剤はフルオロウラシル（6/12 例［50.0%］）であった。

全体として、本試験に組み入れられた患者集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、進行固形悪性腫瘍患者集団を代表するものであった。

2.7.6.2.5.2.2 有効性

パート A：

パート A では修正 ITT 解析対象集団に含めた 18 例において、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく最良総合効果（BOR）が確定 CR 又は PR であった患者はいなかった。1/18 例（5.6%）で腫瘍縮小が認められた。14 例（残り 4 例はベースラインのみ評価）から得られた標的病変のベースラインからの平均最大変化率（±標準偏差）は 10.5%（± 13.62%）であった。BOR の内訳は、7/18 例（38.9%）で SD（6 週間以上）、8/18 例（44.4%）で PD、3/18 例（16.7%）で評価不能であった。1/18 例（5.6%）で 12 週間の病勢コントロールが得られた。14/18 例でデータベース固定（DBL）までに PD が認められ、無増悪生存期間（PFS）の中央値は 6.1 週間であった。

パート B：

パート B では修正 ITT 解析対象集団に含めた 12 例において、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BOR が確定 CR 又は PR であった患者はいなかった。42%の患者で腫瘍縮小が認められ、17%の患者で標的病変サイズに 10%を超える縮小が認められた。11 例（残り 1 例はベースラインのみ評価）から得られた標的病変のベースラインからの平均最大変化率（±標準偏差）は 0.2%（± 9.92%）であった。BOR の内訳は、9/12 例（75.0%）で SD（6 週間以上）、2/12 例（16.7%）で PD、1/12 例（8.3%）で評価不能であった。3/12 例（25.0%）で 12 週間の病勢コントロールが得られた。9/12 例で DBL までに PD が認められ、PFS の中央値は 13.7 週間であった。

パート A 及び B のいずれでも確定 CR 又は PR は認められなかったため、奏効期間は解析されなかった。

2.7.6.2.5.2.3 薬物動態

パート A：

パート A では薬物動態解析対象集団に含めた 11 例において、カピバセルチブの曝露量は錠剤とカプセル剤とで同程度であった。$t_{max,ss}$ の中央値は、カプセル剤（2.00 時間）が錠剤（1.03 時間）よりもわずかに遅く、錠剤の方が溶出が速やかであることと整合していた。AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の 2 製剤間の幾何平均比（錠剤／カプセル剤）はそれぞれ 0.90（90% CI：0.77～1.06）及び 1.02（90% CI：0.86～1.20）であり、いずれの信頼区間も 1 を含み、事前に設定した基準範囲（0.75～1.33）内であった。

パートB：

パートBでは薬物動態解析対象集団に含めた9例において、AUC_{ss}の幾何平均比（食後投与／空腹時投与）は0.89（90% CI：0.76～1.05）であり、このことから、錠剤投与時のカピバセルチブの曝露量は、食後投与と空腹時投与で同程度であったと考えられる。$t_{max,ss}$の中央値は、食後投与（2.00時間）が空腹時投与（0.57時間）よりも遅かった。食後投与時の血漿中濃度推移において$t_{max,ss}$の遅延及び$C_{max,ss}$の低下（食後投与／空腹時投与の幾何平均比が0.67［90% CI：0.55～0.82］）が認められたことから、食後投与によりカピバセルチブの吸収にラグが生じるとともに、吸収速度が低下したと考えられる。

曝露量の個体内変動（残差変動に基づく）は中程度で一貫しており、パートA及びBにおいてAUC_{ss}及び$C_{max,ss}$のいずれでも変動係数（CV）は約20%であった。

2.7.6.2.5.2.4 安全性

パートA：

パートAでは安全性解析対象集団に含めた18例において、総投与期間の中央値は41.5日（範囲：10～163日）、実投与期間の中央値は24.0日（範囲：7～94日）であった。

18例全例で有害事象が認められた。最もよく見られた事象は、下痢（14/18例［77.8%］）、高血糖（10/18例［55.6%］）、悪心（8/18例［44.4%］）、疲労（7/18例［38.9%］）及び嘔吐（5/18例［27.8%］）であり、同様の患者集団を対象に実施した他のカピバセルチブ臨床試験の有害事象プロファイルと同様であった。治験薬に関連すると判断された有害事象は18例全例で認められ、最もよく見られた事象は、下痢（14/18例［77.8%］）、高血糖（10/18例［55.6%］）及び悪心（7/18例［38.9%］）であった。

有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 3以上の有害事象は12/18例（66.7%）で認められた（錠剤投与期間中に8/18例［44.4%］、カプセル剤投与期間中に4/18例［22.2%］）。最もよく見られた事象（いずれかの投与期間で2例以上）は、高血糖（錠剤投与期間中に6/18例［33.3%］、カプセル剤投与期間中に1/18例［5.6%］）及び斑状丘疹状皮疹（カプセル剤投与期間中に2/18例［11.1%］）であった。治験薬に関連すると判断されたCTCAE Grade 3以上の有害事象は、錠剤投与期間中に7/18例（38.9%）、カプセル剤投与期間中に4/18例（22.2%）で認められた。

重篤な有害事象は5/18例（27.8%）で7件認められた。錠剤投与期間中に発現した事象はなかった。カプセル剤投与期間中に発現した事象は、口腔内出血、丘疹性皮疹及び発熱（各1/18例［5.6%］）であった。追跡期間中に発現した事象は、肺塞栓症、下痢、腸閉塞及び嘔吐（各1/18例［5.6%］）であった。2/18例（11.1%）で治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象が認められ、丘疹性皮疹（1/18例［5.6%］）がカプセル剤投与期間中、下痢（1/18例［5.6%］）が追跡調査期間中に報告された。死亡に至った有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は3/18例（16.7%）で認められた。錠剤投与期間中に発現した事象はなかった。カプセル剤投与期間中に発現した事象は丘疹性皮疹（1/18例［5.6%］）であった。追跡調査期間中に発現した事象は悪心及び斑状皮疹（各1/18例［5.6%］）であった。全ての投与中止に至った有害事象は治験薬に関連すると判断された。

パートB：

パートBでは安全性解析対象集団に含めた12例において、総投与期間の中央値は90.0日（範囲：11～262日）、実投与期間の中央値は47.5日（範囲：6～143日）であった。

12例全例で有害事象が認められた。最もよく見られた事象は、下痢（10/12例［83.3%］）、疲労及び悪心（各8/12例［66.7%］）、並びに高血糖（6/12例［50.0%］）であり、同様の患者集団を対象に実施した他のカピバセルチブ臨床試験の有害事象プロファイルと同様であった。治験薬に関連すると判断された有害事象は12例全例で認められ、最もよく見られた事象は、下痢（9/12例［75.0%］）、高血糖（6/12例［50.0%］）及び悪心（5/12例［41.7%］）であった。

CTCAE Grade 3以上の有害事象は8/12例（66.7%）で認められた（空腹時投与期間中に2/12例［16.7%］、食後投与期間中に4/10例［40.0%］）。最もよく見られた事象（いずれかの投与期間で2例以上）は、下痢（空腹時投与期間中に1/12例［8.3%］、食後投与期間中に2/10例［20.0%］）及び斑状丘疹状皮疹（食後投与期間中に2/10例［20.0%］）であった。治験薬に関連すると判断されたCTCAE Grade 3以上の有害事象は、空腹時投与期間中に2/12例（16.7%）、食後投与期間中に4/10例（40.0%）で認められた。

重篤な有害事象は6/12例（50.0%）で11件認められた。空腹時投与期間中に発現した事象は下痢（1/12例［8.3%］）であり、治験薬に関連すると判断された。食後投与期間中に発現した事象は、下痢、斑状丘疹状皮疹、口内炎及び丘疹性皮疹（各1/10例［10.0%］）であり、これらの事象は治験薬に関連すると判断された。追跡期間中に発現した事象は、マイコプラズマ性肺炎、高血糖、呼吸困難、下痢、嘔吐及び斑状丘疹状皮疹（各1/12例［8.3%］）であり、このうち斑状丘疹状皮疹は治験薬に関連すると判断された。死亡に至った有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は3/12例（25.0%）で認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、空腹時投与期間中に発現した事象はなかった。食後投与期間中に発現した事象は丘疹性皮疹（1/10例［10.0%］）であった。追跡調査期間中に発現した事象は、斑状丘疹状皮疹及びマイコプラズマ性肺炎（各1/12例［8.3%］）であった。丘疹性皮疹（食後投与期間中）及び斑状丘疹状皮疹（追跡調査期間中）は治験薬に関連すると判断された。

本試験では、その他の重要な有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、心電図又は身体所見に関して、錠剤投与時とカプセル剤投与時との間、及び食後投与時と空腹時投与時との間に臨床的に重要な差は認められなかった。

長期投与期間中に測定した臨床検査値、バイタルサイン、心電図又は身体所見に長期的な傾向は認められなかった。

本試験の例数は少ないが、安全性プロファイルは空腹時投与時及び食後投与時で同様であった。

2.7.6.2.5.3 結論

パートA：

- 480 mg BD 4 on/3 offスケジュールで投与したとき、血漿中カピバセルチブ濃度推移は錠剤とカプセル剤で概ね同様であった。
  - ただし、$t_{max,ss}$の中央値は、錠剤がカプセル剤よりもやや早く、錠剤の方が*in vitro*溶出が速やかであることと整合していた。

- 進行固形悪性腫瘍患者において、カピバセルチブの曝露量は錠剤とカプセル剤で同程度であった。AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の 2 製剤間の幾何平均比（錠剤／カプセル剤）の信頼区間は、いずれも事前に設定した基準範囲内であった。
- 錠剤の安全性及び忍容性プロファイルにカプセル剤との違いは認められなかった。
  - 錠剤の安全性及び忍容性プロファイルは他の試験で得られたカピバセルチブの安全性プロファイルと同様と考えられる。
- 7/18 例（38.9%）で SD（6 週間以上）が認められ、1/18 例（5.6%）で 12 週間の病勢コントロールが得られた。

パート B：

- 錠剤投与時のカピバセルチブの曝露量は、食後投与と空腹時投与で同程度であったと考えられる。しかし、食後投与時の血漿中濃度推移において $t_{max,ss}$ の遅延及び $C_{max,ss}$ の低下が認められたことから、食後投与によりカピバセルチブの吸収にラグが生じるとともに、吸収速度が低下したと考えられる。
- 曝露量の個体内変動（残差変動に基づく）は中程度で一貫しており、パート A 及び B において AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ のいずれでも CV は約 20%であった。
- 本試験の例数は少ないが、錠剤の安全性及び忍容性プロファイルは空腹時投与時と食後投与時で同様であると考えられた。
- 9/12 例（75.0%）で SD（6 週間以上）が認められ、3/12 例（25.0%）で 12 週間の病勢コントロールが得られた。

2.7.6.2.6 海外第 I 相臨床薬理試験（D3614C00003 試験）

試験の表題	進行固形腫瘍患者を対象に経口投与したミダゾラム（シトクロム P450［CYP］3A のプローブ基質）の薬物動態に及ぼすカピバセルチブ反復投与の影響を評価する非盲検固定順序投与試験
試験実施施設	米国の 5 施設
試験期間	最初の患者の組入れ日：2021 年 10 月 15 日 ［中間解析］最後の患者の最終来院日（パート A）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 ［最終解析］最後の患者の最終来院日（パート A＋B）：2023 年 2 月 [redacted] 日

本項では最終解析の治験総括報告書の要約を示す。

2.7.6.2.6.1 試験方法

目的及び評価基準

表 2.7.6.2.6- 1 主な目的及び評価項目（D3614C00003 試験）

目的			評価項目
主要	薬物動態	ミダゾラムの薬物動態に及ぼすカピバセルチブの影響を評価する。	カピバセルチブ投与開始前（Cycle 1 Day 1）、並びにカピバセルチブ間欠投与（4 日間投与 3 日間休薬［以下、4 on/3 off］）スケジュールの投与 4 日目及び休薬 3 日目のミダゾラムの AUC_{inf} 及び C_{max}
副次	薬物動態	ミダゾラムを単独投与したとき及びカピバセルチブと併用投与したときのミダゾラムの薬物動態を更に検討する。	カピバセルチブ投与開始前（Cycle 1 Day 1）、並びにカピバセルチブ間欠投与（4 on/3 off）スケジュールの投与 4 日目及び休薬 3 日目のミダゾラムの AUC_{last}、$t_{1/2\lambda z}$ 及び t_{max}
副次	薬物動態	カピバセルチブを反復投与したときのカピバセルチブの薬物動態を検討する。	• Cycle 1 Day 9 及び Cycle 1 Day 13 時点のカピバセルチブ及びそのグルクロン酸抱合体の C_{trough} • カピバセルチブ及びそのグルクロン酸抱合体の C_{max}、AUC_{τ}、$t_{1/2\lambda z}$ 及び t_{max}、並びにカピバセルチブの CL/F
副次	安全性	カピバセルチブを単独投与したとき及びミダゾラムと併用投与したときのカピバセルチブ（標準治療の有無に関わらず）の安全性及び忍容性を検討する。	• 有害事象 • バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温） • 臨床検査（血液生化学検査、血液学検査、尿検査、グルコース、HbA1c 及び脂質プロファイル） • 心電図（PR、RR、QRS、QT 及び QTcF、並びに全体的な評価）

AUC_{inf}：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_{last}：投与後 0 時間から定量可能であった最終採血時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{τ}：投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：経口クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、HbA1c：ヘモグロビン A1c、PR：心電図における P 波の開始から QRS 波の開始までの間隔、QRS：心電図における Q 波の開始から S 波の終了までの時間、QT：心電図における QRS 群の開始から T 波の終了までの時間、QTcF：Fridericia 式により補正した QT 間隔、RR：心電図上連続する 2 つの R 波間の間隔、$t_{1/2\lambda z}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

試験デザイン

本試験は、カピバセルチブによる治療に適応すると判断された進行固形腫瘍患者を対象に、ミダゾラムを単独投与したとき及びカピバセルチブの反復投与と併用したときのミダゾラムの薬物動態を評価する進行中の非盲検固定順序投与多施設共同第 I 相試験であった。

本試験のパート A はスクリーニング期間及び 3 つの投与期間（ミダゾラム単独投与期間、カピバセルチブ単独投与期間及びミダゾラム + カピバセルチブ併用投与期間）で構成されている。パート A の試験期間は、最長 28 日間のスクリーニング期間及び 15 日間の投与期間を含む最長 43 日間であり、忍容性を確認する必要がある場合又は治験実施計画書からの逸脱があった場合は期間を延長することが可能であった。

パート A では、カピバセルチブ投与開始前、並びにカピバセルチブ間欠投与（4 on/3 off）スケジュールの投与 4 日目及び休薬 3 日目のミダゾラムの薬物動態プロファイルを検討した。カピバセルチブの定常状態の確認及び定常状態における薬物動態プロファイルの検討を目的とし、カピバセルチブの薬物動態も評価した。安全性及び忍容性を評価し、可能であれば延長期間中にミダゾラム投与と関連する安全性を評価した。

パート A では、全患者にカピバセルチブを 4 on/3 off スケジュールで投与した。なお、エストロゲン受容体陽性乳癌患者には、カピバセルチブ及びミダゾラムに加え、治験責任（分担）医師の判断でフルベストラントも投与した。

実施医療機関でホスホイノシチド 3 キナーゼ／セリン／スレオニン特異的プロテインキナーゼ/ホスファターゼ・テンシン・ホモログ（PIK3/AKT/PTEN）バイオマーカー状態の検査が行われ、その結果が得られている場合は、スクリーニング期間中に収集した。パート A では、探索的分析用に任意の腫瘍検体を採取した。

病勢進行又は許容できない毒性がなくパート A を完了した患者、及びカピバセルチブ投与（標準治療の有無に関わらず）を更に継続することで引き続きベネフィットが得られる可能性が高いと治験責任（分担）医師により判断された患者は、パート B に移行した。

パート B は、特定の標準治療との併用の有無を問わず、カピバセルチブの規模拡大期とその後の安全性追跡調査期間（30 日間）で構成されていた。病勢進行又は他の中止基準に該当するまでカピバセルチブの投与を継続した。

パート B では、患者が PI3K/AKT/PTEN 経路に変異を有しない場合（又は変異状態が不明の場合）は、治験責任（分担）医師の判断により標準治療（フルベストラント、パクリタキセル、ドセタキセル、アビラテロン、又はオラパリブ）との併用でカピバセルチブを投与することが推奨されていた。一方、患者が PI3K/AKT/PTEN 経路に変異を有する場合は、治験責任（分担）医師の判断により、カピバセルチブ単剤療法、又はカピバセルチブと標準治療の併用投与の選択が可能であった。

パート B では、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）第 1.1 版に基づく腫瘍縮小効果を評価することによりカピバセルチブの有効性を検討し、次世代シーケンシング（NGS）を実施できるよう探索的バイオマーカー分析用の検体を採取し、カピバセルチブの安全性及び忍容性（特定の標準治療との併用の有無を問わない）を評価した。

対象患者及び例数

約 23～29 例が治験薬の投与を受け、そのうちの評価可能な 14 例がパート A を完了するように、約 33～40 例をスクリーニングすることとした。

本試験での主な選択基準を以下に示す。

- 同意説明文書への署名時の年齢が 18 歳以上の患者
- 治癒切除不能な局所進行腫瘍又は転移性固形腫瘍のエビデンスが文書で示され、カピバセルチブによる治療に適応すると判断された患者
- ECOG/WHO Performance Status が 0 又は 1 であり、かつ直近 2 週間以内に悪化が認められず、Day −1 時点で 12 週間以上の生存が見込まれる患者
- ベースライン時のコンピュータ断層撮影／磁気共鳴画像診断又は単純 X 線検査で正確に評価でき、かつ反復して評価することに適した病変（測定可能及び／又は測定不能）が 1 つ以上ある患者

本試験での主な除外基準を以下に示す。

- カピバセルチブの投与開始前 4 週間以内に広範囲照射の放射線療法を受けた患者及び／又は治験薬の投与開始前 2 週間以内に疼痛緩和を目的として局所的な放射線療法を受けた患者
- カピバセルチブの投与開始前 4 週間以内に大手術を受けた患者（血管確保術を除く）
- 治験薬の投与開始時に、前治療が原因である有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 2 以上の毒性又は薬物動態の評価を妨げる可能性のある毒性が継続している患者
- スクリーニング時に心臓に関連する除外基準（治験実施計画書の 5.2 項）に抵触する患者
- スクリーニング時に臨床的に意味のあるグルコース代謝異常（治験実施計画書の 5.2 項）が認められる患者

治験薬、用量、投与方法

- カピバセルチブ： Cycle 1 Day 2 から投与中止まで、間欠投与（4 on/3 off）スケジュールに従い 1 回 400 mg 1 日 2 回（BD）経口投与する（200 mg 錠×2）（減量時：320 mg［160 mg 錠×2］又は 200 mg［200 mg 錠×1］）。
- ミダゾラム： Cycle 1 Day 1、Cycle 1 Day 8 及び Cycle 1 Day 12 に 1 mg（2 mg/mL のシロップ剤）を単回経口投与する。

投与期間

パート A への参加期間は、最長 28 日間のスクリーニング期間及び 15 日間の投与期間を含む最長 43 日間であるが、更に延長期間を設けることが可能であった。

パートBでは、疾患進行又は他の中止基準を満たすまで（特定の標準治療との併用の有無にかかわらず）カピバセルチブの投与を継続した。

統計手法

薬物動態の主要評価項目は、カピバセルチブ投与開始前（Cycle 1 Day 1）、並びにカピバセルチブ間欠投与（4 on/3 off）スケジュールの投与4日目及び休薬3日目のミダゾラムのAUC_{inf}及びC_{max}であり、これらの値を自然対数に変換後、投与日を固定効果、患者を変量効果とした混合効果モデルを用いて解析した。

治験薬の投与効果の最小二乗幾何平均値及びその両側95%信頼区間（CI）、並びに最小二乗幾何平均値の試験投与（カピバセルチブ間欠投与［4 on/3 off］スケジュールの投与4日目又は休薬3日目）と対照投与（Cycle 1 Day 1）の比及びその両側90% CIの推定値を示した。

治験薬への曝露及び試験手順を受ける患者数をなるべく少なくする一方で、AUC_{inf}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値に関して十分な相対精度（90% CIの上限と下限の比）が得られるよう患者数を設定した。患者内変動係数の推定値が対数変換したAUC_{inf}で0.3、C_{max}で0.35の場合、評価可能な例数を14例とすると、検出率80%でAUC_{inf}では1.6、C_{max}では1.7の相対精度を達成することができる。この場合、観察された試験投与と対照投与の比が1.0のとき、相対精度1.6の90% CIは0.79～1.26、相対精度1.7の90% CIは0.77～1.30となり、観察された試験投与と対照投与の比が3.0のとき、相対精度1.6の90% CIは2.37～3.79、相対精度1.7の90% CIは2.30～3.91となる。最初の13日間の評価不可能な例数を考慮し、最大で約23例を組み入れることとした。

特に明記されていない限り、薬物動態解析対象集団を対象として治験薬の濃度及び薬物動態パラメータに関する全ての統計解析を実施し、全一覧表、要約表及び図を示した。

最大の解析対象集団（FAS、安全性解析対象集団と同じ集団）を対象として安全性及び忍容性の結果に関する全解析を実施した。評価結果は一覧表に示し、観測値及びベースラインからの変化量は記述統計（平均値）を用いて来院日及び／又は投与期間別に要約した。

本試験で用いた解析対象集団の定義を以下に示す。

- 登録患者集団：同意説明文書に署名した全ての患者とした。
- FAS：本試験に登録され、治験実施計画書の遵守に関わらず、治験薬（ミダゾラム及び／又はカピバセルチブ）の投与を1回以上受け、試験を継続した全ての患者とした。試験参加の同意を撤回した患者は、試験中止日まで本集団に含まれた。
- 薬物動態解析対象集団：治験薬（ミダゾラム及び／又はカピバセルチブ）の投与を1回以上受け、最低1時点の投与後の血漿中薬物濃度が評価可能であった全ての患者とした。
- 安全性解析対象集団：FASと同じ。

2.7.6.2.6.2 試験成績

2.7.6.2.6.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

28例が登録され、そのうちの21例が治験薬の投与を受け、FAS及び薬物動態解析対象集団に含まれた。7例はスクリーニング時に除外された。

パート A において各投与期を開始した例数は、ミダゾラム単独投与期間が 21 例、カピバセルチブ単独投与期間が 21 例、ミダゾラム + カピバセルチブ併用投与期間が 20 例であった。その後 19 例がパート B を開始した。

10/21 例（47.6%）が試験を完了し、11/21 例（52.4%）が試験を中止した。主な試験の中止理由は死亡及び病勢進行（各 4 例）であった。2 例で治験薬投与後に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が確認されたが、COVID-19 により死亡した患者はいなかった。

試験期間中に治験実施計画書からの重大な逸脱が 15/21 例（71.4%）で認められた。これらの逸脱のほとんど（12/15 例）は、治験薬の投与に関連するものであった。試験の結果及び結論に大きな影響を及ぼすと判断された治験実施計画書からの重大な逸脱は認められなかった。COVID-19 に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱は認められなかった。

患者の年齢の平均値（標準偏差）は 61.8（11.72）歳（範囲：38～77 歳）で、男性は 7/21 例（33.3%）、女性は 14/21 例（66.7%）であった。患者の大部分が白人（19/21 例［90.5%］）の非ヒスパニック／ラテン系（17/21 例［81.0%］）であった。過半数の患者（13/21 例［61.9%］）で ECOG Performance Status のスコアは 0 であり、最もよく見られた原発腫瘍部位は、結腸（5/21 例［23.8%］）及び子宮（4/21 例［19.0%］）であった。

報告された既往歴、並びに試験前及び試験期間中に使用した薬剤は、概ね進行固形腫瘍患者集団にみられる併存疾患に典型的なものであり、1 例を除く全例（20 例［95.2%］）が抗癌治療の前治療歴を有していた。

本試験に組み入れられた患者集団の人口統計学的特性及びその他の特性は、対象となる患者集団を代表するものであった。

2.7.6.2.6.2.2 薬物動態

薬物動態解析対象集団に含めた 21 例を対象に薬物動態を評価した。

カピバセルチブ間欠投与（4 on/3 off）スケジュールの投与 4 日目（以下、投与 4 日目）（Cycle 1 Day 12）のデータを統計学的に解析したところ、ミダゾラムの曝露量は、ミダゾラム単独投与（Cycle 1 Day 1）と比較してカピバセルチブ併用投与で高いことが示された。ミダゾラム単独投与に対する投与 4 日目のミダゾラムの AUC_{inf} の幾何平均比は 175.4%（90% CI：150.0%～205.2%）であり、ミダゾラムの曝露量はカピバセルチブ併用投与で高かった。また、この幾何平均比は弱い CYP3A 阻害薬の定義の閾値 125%を上回っていた。ミダゾラム単独投与に対する投与 4 日目のミダゾラムの C_{max} の幾何平均比は、125.3%（90% CI：107.8%～145.6%）であり、ミダゾラムの最大曝露量もカピバセルチブ併用投与で高かった。

カピバセルチブ間欠投与（4 on/3 off）スケジュールの休薬 3 日目（以下、休薬 3 日目）（Cycle 1 Day 8）のデータを統計学的に解析したところ、ミダゾラム単独投与に対する休薬 3 日目のミダゾラムの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均比は、それぞれ 113.0%（90% CI：97.01%～131.7%）及び 114.7%（90% CI：99.04%～132.8%）であり、ミダゾラムの曝露量は休薬 3 日目で高い傾向にあった。

ミダゾラム単独投与（Cycle 1 Day 1）、休薬 3 日目（Cycle 1 Day 8）及び投与 4 日目（Cycle 1 Day 12）のミダゾラムの t_{max} の中央値はそれぞれ 0.53、0.46 及び 0.55 時間、$t_{1/2\lambda z}$ の幾何平均値はそれぞれ 7.2、8.5 及び 7.2 時間であった。ミダゾラムの AUC_{last} の幾何平均値は、休薬 3 日目（Cycle 1 Day 8）（24.5 h·ng/mL）と比較して投与 4 日目（Cycle 1 Day 12）（34.7 h·ng/mL）で高く、これらの値はミダゾラム単独投与（Cycle 1 Day 1）（22.4 h·ng/mL）よりも高かった。

カピバセルチブ及びそのグルクロン酸抱合体の C_{trough} の幾何平均値は、投与 4 日目の翌日（Cycle 1 Day 13）ではそれぞれ 281.5 及び 2575 ng/mL であったが、休薬 3 日目の翌日（Cycle 1 Day 9）ではこれらより低く、それぞれ 10.96 及び 45.22 ng/mL であった。投与 4 日目のカピバセルチブ及びそのグルクロン酸抱合体の C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 1779 及び 11220 ng/mL であり、t_{max} の中央値は 1.48 及び 2.03 時間であった。カピバセルチブ及びそのグルクロン酸抱合体の AUC_{τ}（投与間隔 12 時間）の幾何平均値はそれぞれ 8499 及び 68810 h·ng/mL、$t_{1/2\lambda z}$ の幾何平均値はそれぞれ 3.8 及び 3.4 時間であった。カピバセルチブの CL/F の幾何平均値は 46.37 L/h であった。

2.7.6.2.6.2.3 有効性

- 無増悪生存期間（PFS）の中央値は、全体集団（3.4 か月［95% CI：1.8～5.4］）と PI3K 変異を有する集団（3.5 か月［95% CI：1.8～5.7］）で同程度であった。全体集団で 3 か月時点、6 か月時点及び 9 か月時点に無増悪で生存していた患者の割合（無増悪生存割合）はそれぞれ 56.3%、15.0%、0.0%と低下しており、PI3K 変異を有する集団でも同様の傾向が認められた。
- ほとんどの患者（15 例）が病勢進行をきたすか、病勢進行を伴わずに死亡した。このうち 13 例（86.7%）は病勢進行時に治療を継続していたが、2 例（13.3%）は病勢進行前に治療を中止していた。
- 客観的奏効が確認された患者は少なく（2 例［9.5%］）、客観的奏効率（ORR）は 9.52%（95% CI：1.17～30.38）であった。2 例とも PI3K 変異を有する集団の患者であった。
- 最初に奏効が確認された日から病勢進行が確認された日又は疾患進行を伴わない死亡までの期間（DoR）の中央値は 3.8 か月（95% CI：3.6～推定不能）であった。
- 24 週時点で、3 例は完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が確認された、又は初回投与日以降、次の抗癌治療を受けずに病勢が安定しており、臨床的有用率（CBR）は 14.29%（95% CI：3.05～36.34）であった。

2.7.6.2.6.2.4 安全性

- 全体として、治験薬に関連すると判断された有害事象は管理可能であり、多数の治療歴がある進行固形腫瘍患者集団において、カピバセルチブの忍容性は良好であった。安全性データは、標準治療との併用の有無を問わず、ミダゾラムと併用投与した場合のカピバセルチブの既知の安全性プロファイルと同様であった。
- 最もよく見られた有害事象（発現割合が 10%超）は、下痢（16/21 例［76.2%］）、悪心及び疲労（各 7/21 例［33.3%］）、貧血及び高血糖（各 6/21 例［28.6%］）、食欲減退及び低カリウム血症（各 5/21 例［23.8%］）、低ナトリウム血症、呼吸困難、発疹及び低血圧（各 4/21 例［19.0%］）、便秘、血中クレアチニン増加、リンパ球数減少、体重減少、脱水、関節痛及び無力症（各 3/21 例［14.3%］）であった。
- CTCAE Grade 3 の有害事象は 12/21 例（57.1%）、CTCAE Grade 4 の有害事象は 1/21 例（4.8%）（血小板減少症）で認められた。
- 死亡に至った有害事象（CTCAE Grade 5）は 1/21 例（4.8%）（敗血症）で認められた。

- 17 例（81.0%）で認められた有害事象は治験責任（分担）医師によりカピバセルチブのみに関連ありと判断された。このうち 11 例（52.4%）で下痢が報告された。6 例（28.6%）で認められた有害事象はカピバセルチブ及びミダゾラムに関連ありと判断され、そのほとんどの基本語は 1 例でのみ報告された。1 件の事象（基本語「悪心」）はミダゾラムに関連ありと判断された。
- 試験期間中に 4 例（19.0%）が死亡した。その内訳は、死亡に至った有害事象が 1 例（基本語「敗血症」、治験薬に関連なしと判断された）、原疾患のみによる死亡が 2 例（治験責任［分担］医師による判断）、「その他」に分類された死亡が 1 例であった。
- 治験薬投与期間中、重篤な有害事象が 5/21 例（23.8%）（大腸閉塞、無力症、敗血症、血中ビリルビン増加、発疹及び血小板減少症が各 1 件）で認められた。
- カピバセルチブのみの投与中止に至った有害事象は 3 例に認められた。ミダゾラムのみの投与中止に至った有害事象、又はカピバセルチブ及びミダゾラムの投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 高血糖（グループ化事象）及び発疹（グループ化事象）を含む注目すべき有害事象は 13/21 例（61.9%）（それぞれ 8 例及び 6 例）で報告された。「トルサード ド ポアント／QT 延長」に関連する注目すべき有害事象の報告はなかった。
- 試験期間中、血液生化学検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータに一過性の変動が経時的に認められた。全体として、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見、及び安全性に関連するその他の観察項目に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2.7.6.2.6.3 結論

- カピバセルチブ 1 回 400 mg BD を間欠投与（4 on/3 off）スケジュールで投与したときに、CYP3A のプローブ基質であるミダゾラムと併用することで、カピバセルチブが弱い CYP3A 阻害薬であることが示された。ミダゾラム単独投与（Cycle 1 Day 1）に対する休薬 3 日目（Cycle 1 Day 8）のミダゾラムの AUC_{inf} の幾何平均比は 113.0%（90% CI：97.01%～131.7%）、ミダゾラム単独投与（Cycle 1 Day 1）に対する投与 4 日目（Cycle 1 Day 12）のミダゾラムの AUC_{inf} の幾何平均比は 175.4%（90% CI：150.0%～205.2%）であった。
- 全体として、カピバセルチブを単独投与したとき又はカピバセルチブとミダゾラム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、進行固形腫瘍患者集団で評価されたカピバセルチブ及びミダゾラムの既知の安全性プロファイルと一致していた。カピバセルチブを単独投与したとき又はミダゾラムと併用投与したときのカピバセルチブの安全性プロファイルに関して、現時点での臨床的に重要な新たな所見は認められなかった。
- 有効性の探索的目的（PFS、ORR、DoR 及び CBR）の結果から結論は得られなかった。原疾患の重症度のため、画像診断による病勢進行が認められた患者又は進行を伴わずに死亡した患者の割合が高く、各評価項目の解析に含まれた例数は少なかった。ORR 及び PFS については、PI3K 変異を有する集団でも同様の結果が認められた。

2.7.6.2.7 海外第 I 相臨床薬理試験（D3614C00004 試験）

試験の表題	健康被験者を対象にカピバセルチブ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を検討する非盲検固定順序投与試験
試験実施施設	ドイツの 1 施設
試験期間	最初の被験者の初回来院日：2021 年 2 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：2021 年 3 月 25 日

2.7.6.2.7.1 試験方法

目的及び評価基準

表 2.7.6.2.7- 1 主な目的及び評価項目（D3614C00004 試験）

目的			評価項目
主要	薬物動態	カピバセルチブの薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響を評価する。	**カピバセルチブの薬物動態パラメータ：** AUC_{inf} 及び C_{max}
副次	薬物動態	カピバセルチブ及びその主代謝物（AZ14102143）の薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響を評価する。	**カピバセルチブの薬物動態パラメータ：** AUC_{last}、t_{lag}、t_{max}、$t_{1/2\lambda z}$、λ_z、CL/F 及び V_z/F **AZ14102143 の薬物動態パラメータ：** AUC_{inf}、M:P (AUC_{inf})、C_{max}、AUC_{last}、t_{max}、$t_{1/2\lambda z}$ 及び λ_z
副次	安全性	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安全性及び忍容性を評価する。	• 有害事象 • 臨床検査（血液学検査、血液生化学検査［グルコース等］及び尿検査） • バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧、脈拍、体温及び呼吸数） • 心電図 • 身体所見

AUC_{inf}：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_{last}：投与後 0 時間から定量可能であった最終採血時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：経口クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、M:P (AUC_{inf})：未変化体の AUC_{inf} に対する代謝物の AUC_{inf} の比、$t_{1/2\lambda z}$：終末相における消失半減期、t_{lag}：ラグタイム（薬物を投与してから血漿中濃度が定量可能となるまでの時間）、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_z/F：終末相における見かけの分布容積、λ_z：終末相における消失速度定数

試験デザイン

本試験は単一施設にて健康被験者を対象に実施した非盲検固定順序投与試験であった。本試験の構成を以下に示す。

- スクリーニング期間：最長 21 日間
- 順序を固定した 3 つの投与期：投与期間中、被験者はカピバセルチブ初回投与前日（投与期 1 の Day −1）の朝から入院し、カピバセルチブ最終投与の少なくとも 48 時間後

（投与期 3 の Day 8）にカピバセルチブの血漿中濃度測定用の最終サンプルを採取した後に退院

- 投与期 1：カピバセルチブ単独投与
  Day −1 に、適格被験者は治験実施施設に入院した。Day 1 に、カピバセルチブを単回経口投与した。Day 1 の投与前から投与後 48 時間まで（Day 1～3）、カピバセルチブの血漿中濃度測定用サンプルを採取した。
- 投与期 2：イトラコナゾール導入期
  Day 3 の朝及び夜に、イトラコナゾールを投与した。Day 4 及び 5 は朝のみ、イトラコナゾールを投与した。
- 投与期 3：カピバセルチブ及びイトラコナゾールの併用投与
  Day 6 の朝に、カピバセルチブ（単回投与）及びイトラコナゾールそれぞれを経口投与した。Day 7 の朝に、イトラコナゾールを投与した。Day 6 の投与前から投与後 48 時間まで（Day 6～8）、カピバセルチブの血漿中濃度測定用サンプルを採取した。被験者は全投与手順が完了後、安全性の懸念がなければ退院した。

- 追跡調査来院：投与期 3 のカピバセルチブの血漿中濃度測定用の最終サンプル採取から 7～14 日後

投与期 2 と投与期 3 の間に休薬期間を設けなかった。被験者は全投与期にわたり入院することとした。

対象被験者及び例数

年齢 18～58 歳の非喫煙者で、問題なく静脈挿管又は反復静脈穿刺ができ、body mass index（BMI）は 18～28.0 kg/m^2、体重は 50 kg 以上 100 kg 以下である健康な男性又は妊娠の可能性がない女性を主な選択基準とした。

計画時の被験者数は 11 例であった。

治験薬、用量、投与方法

カピバセルチブは 80 mg を含有するフィルムコーティング錠、イトラコナゾールは 100 mg を含有するカプセル剤として経口投与した。

投与期間

- 投与期 1：Day 1 に、カピバセルチブ（80 mg 錠）を単回経口投与した。
- 投与期 2：Day 3 に、イトラコナゾール 200 mg（100 mg カプセル剤 × 2）を初回経口投与した。同日、初回投与から約 12 時間後にその日 2 回目のイトラコナゾール 200 mg（100 mg カプセル剤 × 2）の経口投与を行った。Day 4 及び 5 の朝に、イトラコナゾール 200 mg（100 mg カプセル剤 × 2）を経口投与した。
- 投与期 3：Day 6 に、カピバセルチブ（80 mg 錠）（カピバセルチブは単回投与）及びイトラコナゾール 200 mg（100 mg カプセル剤 × 2）を経口投与した。Day 7（Day 6 の投与から 24 時間後）に、イトラコナゾール 200 mg（100 mg カプセル剤 × 2）を経口投与した。

統計手法

被験者数の設定：

治験薬への曝露及び試験手順を受ける被験者数をなるべく少なくする一方で、主要評価項目（AUC_{inf}及びC_{max}）に関する情報は十分に得られるよう被験者数を設定した。試験結果は処理間の比及びその90%信頼区間（CI）を基に解釈した。真の被験者内変動係数（CV）が約22%の場合、評価可能な被験者数を9例とすると、80%の確率で相対精度（90% CIの上限と下限の比）1.6が得られる。この場合、処理間の比が1.00のとき90% CIは0.79～1.26となり、処理間の比が2.00のとき90% CIは1.58～2.53となる。本試験では中止例の可能性を考慮して、11例を組み入れた。

薬物動態データの提示及び解析：

薬物動態解析対象集団は、カピバセルチブの投与を受け、カピバセルチブ投与後の定量可能な血漿中濃度データを1つ以上有する全被験者とした。血漿中濃度及び薬物動態パラメータの要約、並びにそれらの統計解析は全て、特に明記されていない限り、薬物動態解析対象集団を対象とした。薬物動態及び／又は統計解析から除外された被験者について、入手可能な血漿中濃度及び薬物動態パラメータを一覧表に示し、血漿中濃度推移を被験者毎に図示した。

カピバセルチブ及びその主代謝物（AZ14102143）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは、適切な記述統計を用いて投与群別に要約した。

安全性データの提示及び解析：

カピバセルチブの投与を受け、カピバセルチブ投与後の安全性データを有する全被験者を安全性解析対象集団に含めた。

投与期1の治験薬投与後から追跡調査来院日までに発現又は悪化した有害事象を、国際医薬用語集（MedDRA）を用いて器官別大分類別及び基本語別に要約した。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を一覧表に示し、有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、重症度の高い有害事象（有害事象共通用語規準［CTCAE］Grade 3以上）が認められた被験者数を要約した。また、有害事象を最大CTCAE Grade別及び治験薬との因果関係（治験責任［分担］医師が判定）別に要約した。

臨床検査値を表示し、臨床検査値及び心電図データを一覧表に示した。身体所見で、ベースライン時と比較して、新たに発現又は悪化した臨床的に意味のある医学的異常所見を有害事象として報告した。各規定評価時点の測定値を要約した。ベースラインが定義されている場合、ベースラインからの変化量（及び／又は変化率）も併記した。

2.7.6.2.7.2 試験成績

2.7.6.2.7.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験では11例が登録され、全例が試験を完了した。11例全例が薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。

被験者の年齢の平均値は54.5歳（範囲：51～58歳）であった。11例全例が白人女性であった。身長、体重及びBMI（平均値24.31 kg/m^2［標準偏差：2.62 kg/m^2］）に目立った所見はなかった。

2.7.6.2.7.2.2 薬物動態

薬物動態解析対象集団に含めた 11 例において、イトラコナゾールの反復投与によりカピバセルチブの曝露量は増加し、C_{max} は 1.70 倍（90% CI：1.56～1.86 倍）、AUC_{inf} は 1.95 倍（90% CI：1.82～2.10 倍）に増加した。しかし、曝露量の増加は 2 倍未満であったことから、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）それぞれの薬物相互作用ガイダンス（2020 年及び 2012 年）の定義に基づくと、カピバセルチブは「sensitive（5 倍を超える増加）」又は「moderate sensitive（2～5 倍の増加）」な基質ではないと考えられる。

AZ14102143 の曝露量は、単独投与時及びイトラコナゾール併用投与時のカピバセルチブの曝露量のそれぞれ 8.75 及び 5.77 倍であった。

2.7.6.2.7.2.3 安全性

安全性解析対象集団に含めた 11 例中 3 例（27.3%）に 5 件の有害事象が認められた。投与期 1（カピバセルチブ単独投与）に 2/11 例（18.2%、睡眠異常／咳嗽、背部痛各 1 例）、投与期 2（イトラコナゾール単独投与）に 2/11 例（18.2%、咳嗽、ざ瘡各 1 例）で有害事象が認められた。投与期 3（カピバセルチブ + イトラコナゾール併用投与）では有害事象が認められた被験者はいなかった。

報告された有害事象の重症度は、中等度の背部痛を除き、いずれも軽度であり、全ての事象は試験終了前に回復した。

治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は 1/11 例（9.1%）で認められ、Day 4（投与期 2）にざ瘡が報告された。本事象は治療せずに回復した。

重篤な有害事象、注目すべき有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、試験の中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。有害事象として報告された身体所見は認められなかった。

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いずれでも、新たな安全性の懸念は認められず、女性健康被験者に単独投与及びイトラコナゾールと併用投与したときのカピバセルチブの忍容性は概ね良好であった。

2.7.6.2.7.3 結論

- イトラコナゾールの反復投与によりカピバセルチブの曝露量は増加し、C_{max} は 1.70 倍（90% CI：1.56～1.86 倍）、AUC_{inf} は 1.95 倍（90% CI：1.82～2.10 倍）に増加した。しかし、曝露量の増加は 2 倍未満であったことから、FDA 及び EMA それぞれの薬物相互作用ガイダンス（2020 年及び 2012 年）の定義に基づくと、カピバセルチブは「sensitive（5 倍を超える増加）」又は「moderate sensitive（2～5 倍の増加）」な基質ではないと考えられる。
- 本試験では、新たな安全性の懸念は認められず、女性健康被験者に単独投与及びイトラコナゾールと併用投与したときのカピバセルチブの忍容性は概ね良好であった。

2.7.6.2.8 海外第 I 相臨床薬理試験（D3614C00005 試験）

試験の表題	健康被験者を対象にカピバセルチブの薬物動態に及ぼす食事及び胃酸分泌抑制薬の影響を評価する非盲検ランダム化クロスオーバー試験
試験実施施設	ドイツの 1 施設
試験期間	最初の被験者の初回来院日：2021 年 7 月 26 日 最後の被験者の最終来院日：2022 年 5 月 4 日

2.7.6.2.8.1 試験方法

目的及び評価基準

表 2.7.6.2.8- 1 主な目的及び評価項目（D3614C00005 試験）

目的			評価項目
主要	薬物動態	カピバセルチブの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する。	**薬物動態パラメータ（以下を含むがこれらに限定しない）：** 食後及び空腹時に投与したときのカピバセルチブの C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last}
主要	薬物動態	カピバセルチブの薬物動態に及ぼす胃酸分泌抑制薬ラベプラゾール（及び必要に応じてファモチジン）の影響を評価する。	**薬物動態パラメータ（以下を含むがこれらに限定しない）：** 単独投与したとき及び胃酸分泌抑制薬と併用投与したときのカピバセルチブの C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last}
副次	安全性	食後及び空腹時に単独投与したとき、並びに胃酸分泌抑制薬ラベプラゾール（及び必要に応じてファモチジン）と併用投与したときのカピバセルチブの安全性及び忍容性を評価する。	• 有害事象 • 臨床検査（血液学検査、血液生化学検査及び尿検査） • バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧、脈拍、体温及び呼吸数） • 心電図 • 身体所見

AUC_{inf}：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_{last}：投与後 0 時間から定量可能であった最終採血時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度

試験デザイン

本試験は単一施設にて健康被験者を対象に実施した非盲検ランダム化クロスオーバー試験である。本試験はパート 1（3 つの投与期）及び 2（新たな健康被験者を対象とした 3 つの投与期）で構成された。

パート 1：

パート 1 の構成を以下に示す。

- スクリーニング期間：最長 28 日間

- 3 つの投与期（投与期 1～3）：被験者は Day −1（ラベプラゾールを投与された被験者は Day −4［投与 C］）の朝から入院し、各投与期でのカピバセルチブ投与 48 時間後に血漿中濃度測定用の最終サンプルを採取した後に退院
- 休薬期間：カピバセルチブ投与間に少なくとも 14 日間
- 追跡調査来院：投与期 3 のカピバセルチブの血漿中濃度測定用の最終サンプル採取から 7～14 日後

投与期 1 の Day −4 に、24 例を 6 つの投与順（ABC、ACB、BAC、BCA、CAB 又は CBA）のうちの 1 つにランダムに割り付けた。各コホート（投与順）には少なくとも 3 例が含まれた。全被験者は以下に示すカピバセルチブ単回投与を各投与順で計 3 回受けた。

- 投与 A：一晩絶食後（以下、「空腹時」とする）にカピバセルチブ 400 mg を単回経口投与（対照投与）
- 投与 B：食後（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
- 投与 C：Day −3～Day −1 の 3 日間はラベプラゾール 20 mg を 1 日 2 回（BD）経口投与した。Day 1 は朝にラベプラゾール 20 mg（単回投与）を併用し、空腹時にカピバセルチブ 400 mg を単回経口投与

パート 2：

パート 2 の試験デザインはパート 1 と同様であったが、パート 1 でラベプラゾールとの臨床的に意味のある相互作用が認められなかったため、カピバセルチブの薬物動態に及ぼす胃酸分泌抑制薬ファモチジンの影響は検討しなかった。パート 2 の構成を以下に示す。

- スクリーニング期間：最長 28 日間
- 3 つの投与期（投与期 1～3）：パート 1 と同じく、被験者は Day −1 の朝から入院し、各投与期でのカピバセルチブ投与 48 時間後に血漿中濃度測定用の最終サンプルを採取した後に退院
- 休薬期間：カピバセルチブ投与間に少なくとも 14 日間
- 追跡調査来院：投与期 3 のカピバセルチブの血漿中濃度測定用の最終サンプル採取から 7～14 日後

パート 1 の中間解析結果では、臨床的に意味のある食事の影響の可能性のみが認められたため、パート 2 では投与 D、E 及び F を評価した。投与期 1 の Day −1 に、24 例を 6 つの投与順（DEF、DFE、EDF、EFD、FDE 又は FED）のうちの 1 つにランダムに割り付けた。各コホート（投与順）には少なくとも 3 例が含まれた。全被験者は以下に示すカピバセルチブ単回投与を各投与順で計 3 回受けた。

- 投与 D：空腹時にカピバセルチブ 400 mg を単回経口投与（対照投与）
- 投与 E：食後（低脂肪・低カロリー食摂取後）にカピバセルチブ 400 mg を単回経口投与

- 投与 F：投与 2 時間前から投与 1 時間後までの絶食時（以下、「短時間絶食時」とする）にカピバセルチブ 400 mg を単回経口投与

対象被験者及び例数

年齢 18～58 歳、体重 50～100 kg の健康な非喫煙者で、男性の場合は body mass index（BMI）が 18.0～29.9 kg/m^2、女性の場合は妊娠の可能性がなく BMI が 18～32 kg/m^2 である被験者を対象とした。

治験薬、用量、投与方法

カピバセルチブは 400 mg（力価 200 mg のフィルムコーティング錠× 2）を Day 1 に単回経口投与した。ラベプラゾールは 20 mg（力価 20 mg の腸溶錠）を、Day −3～Day −1 の 3 日間は約 12 時間間隔で BD 経口投与し、Day 1 は朝に単回経口投与した。

投与期間

投与のための入院期間は、パート 1 では計 15 日間（投与 A 及び B が各 4 日間、並びに C が 7 日間）、パート 2 では計 12 日間（投与 D、E 及び F が各 4 日間）であった。

統計手法

被験者数の設定：

カピバセルチブの C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} に関して、真の被験者内変動係数（CV）の推定値が 22%の場合、被験者数を 18 例とすると、検出率 80%で 1.4 の相対精度（90%信頼区間［CI］の上限と下限の比）を達成することができる。この場合、観察された投与法間の比が 1.00 のとき 90% CI は 0.85～1.18 となり、観察された投与法間の比が 0.75 のとき 90% CI は 0.63～0.89 となる。中止例を考慮し、各パートに 24 例を組み入れる計画であった。パート 1 では、24 例を 3 期及び 3 投与法についての Williams design に基づく 6 つの投与順（ABC、ACB、BAC、BCA、CAB 又は CBA）へランダムに割り付け、試験投与及び対照投与の薬物動態データを有する被験者を 18 例以上確保できるようにした。パート 2 でも、24 例を 3 期及び 3 投与法についての Williams design に基づく 6 つの投与順（DEF、DFE、EDF、EFD、FDE 又は FED）にランダムに割り付け、試験投与及び対照投与の薬物動態データを有する被験者を 18 例以上確保できるようにした。

薬物動態データの提示及び解析：

治験薬を投与された全被験者を対象に、カピバセルチブ血漿中濃度測定用の血液サンプルの採取時間を採取時間のずれ及び全ての報告可能な濃度とともに一覧表に示した。更に、薬物動態解析対象集団を対象に、各投与法の薬物濃度推移も一覧表に示した。

血漿中カピバセルチブ濃度は、薬物動態解析対象集団を対象に各時点のデータを治験実施計画書で規定した評価時点及び適切な記述統計を用いて、パート別及び投与法別に要約した。

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデルを用いて、治験薬を投与された全被験者から得た全ての報告可能なデータを一覧表に示した。血漿中薬物動態パラメータは、薬物動態解析対象集団を対象にパート別及び投与法別に要約した。

各被験者の投与後の血漿中濃度推移（実際の経過時間）を線形及び片対数スケールで図示した。また、被験者毎に全投与法の血漿中濃度推移を重ねた図、及び被験者毎に投与法別の血漿中濃度推移を重ねた図を作成した。図は治験薬を投与された全被験者のデータを基に作成した。

薬物動態解析対象集団のデータを統合した各被験者の血漿中濃度推移（実際の経過時間）を線形及び片対数スケールを用いて図示した。また、パート別及び投与法別の全被験者の血漿中濃度推移を重ねた図を作成した。図は薬物動態解析対象集団のデータを基に作成した。

血漿中濃度推移は、パート別に各投与法の幾何平均値を用いて、線形及び片対数スケールで図示した。線形スケールでは幾何平均値の標準偏差も示した。血漿中濃度推移図は薬物動態解析対象集団のデータを基に作成した。

薬物動態解析対象集団は、カピバセルチブを投与された安全性解析対象集団に含まれる全被験者のうち、カピバセルチブ投与後の定量可能な血漿中濃度データを 1 つ以上有する全被験者とした。

薬物濃度及び薬物動態パラメータは記述統計を用いてパート別及び投与法別に要約した。記述統計には、被験者数、幾何平均値、幾何 CV、算術平均値、算術標準偏差、中央値、最小値及び最大値が含まれた。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及びラグタイム（薬物を投与してから血漿中濃度が定量可能となるまでの時間）（t_{lag}）に関しては、被験者数、中央値、最小値及び最大値のみを示した。C_{max}、AUC_{inf}及びAUC_{last}に関しては、各投与法の比（試験投与 vs 対照投与。組合わせを以下に示す）の幾何平均値を算出した。

- 投与 B vs 投与 A（パート 1）
- 投与 C vs 投与 A（パート 1）
- 投与 E vs 投与 D（パート 2）
- 投与 F vs 投与 D（パート 2）
- 投与 E vs 投与 F（パート 2）
- 投与 B（パート 1）vs 投与 F（パート 2）

薬物動態パラメータ C_{max}、AUC_{inf}及びAUC_{last}の解析は、その値を自然対数に変換後、投与法、投与期及び投与順を固定効果、投与順内にネストした被験者を変量効果として含む混合効果モデルを用いてパート毎に実施した。パートを跨いだ比較（投与 B vs 投与 F）に関しては、投与順は関係ないためモデルから除外した。

胃酸分泌抑制薬の影響を検討するために、最小二乗幾何平均値及びその両側 95% CI、並びに最小二乗幾何平均値の試験投与（カピバセルチブ及び胃酸分泌抑制薬の併用投与）と対照投与（カピバセルチブ単独投与）の比（GMR）及びその両側 90% CI それぞれの推定値を示した。

食事の影響を検討するために、最小二乗幾何平均値及びその両側 95% CI、並びに最小二乗幾何平均値の試験投与（食後にカピバセルチブ投与）と対照投与（空腹時にカピバセルチブ投与）の比及びその両側 90% CI それぞれの推定値を示した。

安全性データの提示及び解析：

カピバセルチブを投与され、利用可能なカピバセルチブ投与後の安全性データを有する全被験者を安全性解析対象集団に含めた。

有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）を用いて基本語及び器官別大分類別に要約した。また、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を一覧表に示し、有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重症度が重度の有害事象が認められた被験者数を要約した。

バイタルサイン、臨床検査及び心電図（一覧表のみ）のデータは表及び一覧表に示した。身体所見で、ベースライン時と比較して新たに発現又は悪化した臨床的に意味のある医学的異常所見を有害事象として報告した。各規定評価時点の測定値を要約し、ベースラインが定義されている場合は、ベースラインからの変化量も併記した。

2.7.6.2.8.2 試験成績

2.7.6.2.8.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

パート 1：

パート 1 に 24 例（6 投与順に各 4 例）がランダムに割り付けられ、23 例が試験を完了し、1 例が治験薬投与前に試験を中止したため薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団から除外された。1/24 例（4.3%）は有害事象が理由で投与を中止した。

年齢の中央値は 56.5 歳（範囲：39～58 歳）であった。被験者のほとんどが女性（22/24 例［91.7%］）で、全例が白人で非ヒスパニック／ラテン系であった。BMI の平均値（標準偏差）は 24.86（3.440）kg/m^2 であった。身長、体重及び BMI に目立った所見はなく、これらのデータは本試験の集団から予想されるものであった。

パート 2：

パート 2 に 24 例（6 投与順に各 4 例）がランダムに割り付けられ、24 例全例が試験を完了し、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。2/24 例（8.3%）は有害事象が理由で投与を中止した。

年齢の中央値は 55.5 歳（範囲：48～58 歳）であった。全例が女性であり、被験者のほとんどが白人（23/24 例［95.8%］）で非ヒスパニック／ラテン系（23/24 例［95.8%］）であった。BMI の平均値（標準偏差）は 23.90（3.107）kg/m^2 であった。身長、体重及び BMI に目立った所見はなく、これらのデータは本試験の集団から予想されるものであった。

2.7.6.2.8.2.2 薬物動態

パート 1：

パート 1 では 22 例が薬物動態解析対象集団に含まれた。

食事の影響

- カピバセルチブの C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} は、空腹時投与（投与 A）と比較して、食後（高脂肪・高カロリー食摂取後）投与（投与 B）が高かった。C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} の GMR 及びその 90% CI はそれぞれ 1.233（1.078～1.410）、1.323（1.223～1.431）及び 1.327（1.226～1.436）であった。

胃酸分泌抑制薬の影響

- カピバセルチブの C_{max} は、空腹時投与（胃酸分泌抑制薬なし）（投与 A）と比較して、空腹時に胃酸分泌抑制薬（ラベプラゾール）と併用投与（投与 C）した方が低く、C_{max} の GMR 及びその 90% CI は 0.7323（0.6393～0.8389）であった。AUC_{inf} 及び AUC_{last} の GMR 及びその 90% CI はそれぞれ 0.9378（0.8658～1.016）及び 0.9316（0.8597～1.010）であり、生物学的同等性の基準を満たしていた。

パート 2：

パート 2 では 24 例が薬物動態解析対象集団に含まれた。

食事の影響

- カピバセルチブの C_{max} は、空腹時投与（投与 D）と食後（低脂肪・低カロリー食摂取後）投与（投与 E）で同程度であり、C_{max} の GMR 及びその 90% CI は 1.208（0.9864～1.479）であった。AUC_{inf} 及び AUC_{last} の GMR 及びその 90% CI はそれぞれ 1.144（1.048～1.249）及び 1.150（1.050～1.260）であり、生物学的同等性の基準をほぼ満たしていた。
- カピバセルチブの C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} は、空腹時投与（投与 D）と比較して、短時間絶食時投与（投与 F）が高く、C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} の GMR 及びその 90% CI はそれぞれ 1.397（1.131～1.724）、1.193（1.088～1.307）及び 1.201（1.091～1.321）であった。
- カピバセルチブの C_{max} は、短時間絶食時投与（投与 F）と食後（低脂肪・低カロリー食摂取後）投与（投与 E）で同程度であり、C_{max} の GMR 及びその 90% CI は 0.8647（0.7024～1.064）であった。AUC_{inf} 及び AUC_{last} の GMR 及びその 90% CI はそれぞれ 0.9590（0.8760～1.050）及び 0.9578（0.8719～1.052）であり、生物学的同等性の基準を満たしていた。

パート 1 及び 2：

食事の影響

- カピバセルチブの C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} は、短時間絶食時投与（パート 2 の投与 F）と食後（高脂肪・高カロリー食摂取後）投与（パート 1 の投与 B）で同程度であり、C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} の GMR 及びその 90% CI はそれぞれ 0.8536（0.6977～1.044）、1.132（0.9917～1.293）及び 1.134（0.9919～1.297）であった。

2.7.6.2.8.2.3 安全性

パート 1：

パート 1 では 23 例が安全性解析対象集団に含まれた。

空腹時（投与 A）、食後（高脂肪・高カロリー食摂取後）（投与 B）及び空腹時にラベプラゾール 20 mg を併用投与（投与 C）のいずれの条件においても、カピバセルチブ 400 mg 単回経口投与の安全性が認められ、忍容性は良好であった。

- 14/23 例（60.9%）に有害事象が認められた。
- 最もよく見られた有害事象（5 例以上）は下痢（8/23 例［34.8%］）及び悪心（5/23 例［21.7%］）であった。
- 11/23 例（47.8%）に治験薬に関連すると判断された有害事象が認められた。最もよく見られた事象（3 例以上）は下痢（8/23 例［34.8%］）及び悪心（4/23 例［17.4%］）であった。
- 有害事象の重症度の多くは Grade 1（軽度）（12/23 例［52.2%］）であり、Grade 3（重度）は認められなかった。

- 死亡に至った有害事象及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。
- 1/23 例（4.3%）で、治験薬に関連なしと判断された有害事象として軽度の肝機能検査値上昇が報告された。本事象により治験薬の投与を中止した。
- 臨床検査値（有害事象である肝機能検査値上昇に関連する所見以外）、バイタルサイン、身体所見及び心電図に臨床的に意味のある所見は認められず、新たな安全性の懸念も認められなかった。
- 試験実施又は被験者の安全性に及ぼす新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックの影響は認められなかった。

パート 2：

パート 2 では 24 例が安全性解析対象集団に含まれた。

空腹時（投与 D）、食後（低脂肪・低カロリー食摂取後）（投与 E）及び短時間絶食時（投与 2 時間前から投与 1 時間後までの絶食時）（投与 F）のいずれの条件においても、カピバセルチブ 400 mg 単回経口投与の安全性が認められ、忍容性は良好であった。

- 18/24 例（75.0%）に有害事象が認められた。
- 最もよく見られた有害事象（3 例以上）は下痢（13/24 例［54.2%］）及び COVID-19（3/24 例［12.5%］）であった。
- 14/24 例（58.3%）に治験薬に関連すると判断された有害事象が認められた。最もよく見られた事象（3 例以上）は下痢（12/24 例［50.0%］）であった。
- 有害事象の重症度の多くは Grade 1（軽度）（17/24 例［70.8%］）であり、Grade 3（重度）は認められなかった。
- 死亡に至った有害事象及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。
- 臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び心電図に臨床的に意味のある所見は認められず、新たな安全性の懸念も認められなかった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象として Grade 1（軽度）の COVID-19 が 2/24 例（8.3%）で報告された。いずれの事象も治験薬に関連なしと判断された。

2.7.6.2.8.3 結論

薬物動態：

- カピバセルチブ錠剤を食後（高脂肪・高カロリー食摂取後）投与（投与 B）したときの濃度－時間曲線下面積（AUC）及び C_{max} は、空腹時投与（投与 A）したときと比較し高く、短時間絶食時投与（投与 2 時間前から投与 1 時間後までの絶食時）（投与 F）したときと同程度であった。
- 空腹時投与（投与 D）したとき及び短時間絶食時投与（投与 F）したときと比較し、カピバセルチブ錠剤を食後（低脂肪・低カロリー食摂取後）投与（投与 E）したときの C_{max} は同程度であり、AUC は生物学的同等性の基準に照らし合わせてほぼ同等と考えられた。

- カピバセルチブ錠剤単独投与（投与 A）したときと比較し、ラベプラゾールと併用投与（投与 C）したときの C_{max} は低かったものの、AUC は生物学的同等性の基準に照らし合わせて同等と考えられた。

安全性：

- 空腹時（投与 A 及び D）、食後（高脂肪・高カロリー食摂取後）（投与 B）、食後（低脂肪・低カロリー食摂取後）（投与 E）及び短時間絶食時（投与 F）のいずれの条件でも、カピバセルチブ単回経口投与の安全性が認められ、忍容性は良好であった。
- ラベプラゾール及びカピバセルチブの併用投与の安全性が認められ、忍容性は良好であった。
- カピバセルチブ投与の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

COVID-19 パンデミックの影響：

- 試験の実施、並びに試験の結果及びその解釈を含めた試験全体に対する COVID-19 パンデミックの影響は認められなかった。

2.7.6.2.9 海外第 I 相臨床薬理試験（D3614C00007 試験）

試験の表題	男性健康被験者を対象に[^{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第 I 相試験
試験実施施設	英国の 1 施設
試験期間	最初の被験者の組入れ日：2022 年 4 月 ■ 日 最後の被験者の電話による追跡調査日：2022 年 7 月 12 日

2.7.6.2.9.1 試験方法

目的及び評価基準

表 2.7.6.2.9- 1 主な目的及び評価項目（D3614C00007 試験）

目的			評価項目
主要	薬物動態	パート 1： カピバセルチブを経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティを測定する。	静脈内投与した[^{14}C]カピバセルチブの AUC に対する経口投与したカピバセルチブの AUC の比に基づく絶対バイオアベイラビリティ
主要	薬物動態	パート 1： カピバセルチブ及び[^{14}C]カピバセルチブの血漿中薬物動態を評価する。	**薬物動態パラメータ：** t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}、AUC、$t_{1/2}$、λ_z、CL (CL/F)、V_z (V_z/F) 及び V_{ss}
主要	薬物動態	パート 2： カピバセルチブの血漿中及び尿中の薬物動態、並びに血漿中及び全血中の総放射能を測定する。	**薬物動態パラメータ：** t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}、AUC、$t_{1/2}$、λ_z、CL/F、V_z/F 及び CL_R
主要	薬物動態	パート 2： [^{14}C]カピバセルチブを単回経口投与したときのマスバランスを測定する。	**全排泄物（尿及び糞便）中からの総放射能の回収量（率）：** CumAe 及び CumFe
主要	薬物動態	パート 2： [^{14}C]カピバセルチブの排泄経路及び排泄率を検討する。	**尿中及び糞便中それぞれへの総放射能の排泄量（率）：** 試料採取期間別の Ae、Fe、CumAe 及び CumFe
主要	薬物動態	パート 2： 総放射能の血液細胞への分布を評価する。	血漿中の総放射能に対する全血中の総放射能の割合
副次	安全性	パート 1 及び 2： カピバセルチブの安全性及び忍容性に関する追加情報を得る。	有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査値

Ae：排泄量、AUC：投与後 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-t}：投与後 0 時間から定量可能であった最終採血時点までの濃度－時間曲線下面積、CL：全身クリアランス、CL/F：経口クリアランス、CL_R：腎クリアランス（尿中排泄量／血漿中 AUC_{0-48}）、C_{max}：最高濃度、CumAe：累積排泄量、CumFe：累積排泄率、Fe：排泄率、$t_{1/2}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高濃度到達時間、V_{ss}：定常状態における分布容積、V_z：終末相における分布容積、V_z/F：終末相における見かけの分布容積、λ_z：終末相における消失速度定数

試験デザイン

本試験は、男性健康被験者を対象とした単一施設、非ランダム化、2 パート、逐次投与、非盲検試験であった。各被験者は本試験のパート 1 及び 2 の両方に参加することとした。単一グループに 8 例を登録し、各パートで 6 例以上のデータが確保できるよう計画された。

<u>パート 1：</u>

本パートでは、単回経口投与した ^{14}C 非標識カピバセルチブ（以下、カピバセルチブ）及び静脈内投与した ^{14}C で標識したカピバセルチブ（以下、[^{14}C]カピバセルチブ）の薬物動態パラメータ、並びにそれに基づくカピバセルチブの絶対バイオアベイラビリティを評価した。

被験者は投与前日（パート 1 の Day −1）の夜に入院した。Day 1 に一晩（8 時間以上）絶食後（以下、「空腹時」とする）、カピバセルチブ 400 mg（200 mg 錠× 2）を単回経口投与し、その後 4 時間は食事を摂らなかった。経口投与から 1.25 時間後（経口投与されたカピバセルチブの予想 t_{max}［経口投与から 1.5 時間後］の 15 分前）に最大で 37.0 kBq 分の ^{14}C を含有する[^{14}C]カピバセルチブ溶液（100 µg）を 15 分間かけて静脈内に注入した。

被験者は経口投与から 96 時間後まで治験実施施設に入院した。

薬物動態及び[^{14}C]カピバセルチブの解析、並びに安全性評価に用いる血液サンプルは、Day −1 から退院まで一定の間隔をおいて採取した。本パートでは、経口投与から 72 時間後までの血漿中濃度測定用のサンプルが得られた被験者を評価対象とした。

<u>パート 2：</u>

本パートではパート 1 を完了した被験者を評価対象とした。パート 1 を完了した全被験者は 14 日間以上の休薬期間の後、パート 2 に参加するために治験実施施設に入院することとし、パート 2 を完了する被験者数が少なくとも 6 例となるよう計画した。しかし、休薬期間中に 1 例が有害事象である中等度の失神 2 件（治験責任［分担］医師によりカピバセルチブと関連なしと判断された）により試験を中止したため、本パートに移行した被験者は 5 例のみとなった。

被験者は投与前日（パート 2 の Day −1）の夜に入院した。Day 1 の空腹時に、最大で 4.8 MBq 分（目標 4.3 MBq）の ^{14}C を含有する[^{14}C]カピバセルチブ 400 mg 経口液剤を単回投与し、その後 4 時間は食事を摂らなかった。

被験者は経口投与から最長 168 時間後（Day 8）まで治験実施施設に入院した。全被験者が退院基準（放射能の累積回収率が 90%超であること、又は 24 時間間隔で測定した尿中及び糞便中の放射能が、2 回連続で投与された量の 1%未満であること）を満たしたときに、被験者はまとめて退院することとした。Day 8 までに全被験者が退院基準を満たした。Day 15～19 に被験者の健康状態を確認するために、電話による追跡調査を実施した。

薬物動態及び総放射能の解析、並びに安全性評価に用いる血液サンプルは、Day 1 から退院まで一定の間隔をおいて可能な限り採取した。尿及び糞便は Day 1 から最長 Day 8 まで採取した。

本パートでは、投与後 8 日間のマスバランス及び血漿中濃度測定用のサンプルが得られた被験者、又は退院基準に達した被験者を評価対象とした。

対象被験者及び例数

スクリーニング時に年齢は 30～65 歳、body mass index は 18.0～32.0 kg/m^2、体重は 50 kg 以上 100 kg 以下の、健康で精管切除術を受けた男性を主な選択基準とした。

計画時の被験者数は 8 例であった。

治験薬、用量、投与方法

パート 1：

カピバセルチブ：カピバセルチブ 200 mg を含有するフィルムコーティング錠を用いた。カピバセルチブ 400 mg（200 mg 錠× 2）を合計 240 mL の水とともに経口投与した。

[^{14}C]カピバセルチブ：カピバセルチブ濃度が 20 µg/mL の[^{14}C]カピバセルチブ静注用液剤（最大で 37.0 kBq 分の ^{14}C を含有）を用いた。カピバセルチブ 100 µg を含む液剤 5 mL を静脈内投与した。

パート 2：

[^{14}C]カピバセルチブ：カピバセルチブ 400 mg を含有する[^{14}C]カピバセルチブ経口液剤（最大で 4.8 MBq 分の ^{14}C を含有）を用いた。カピバセルチブ 400 mg を含む液剤 100 mL を液剤の容器を洗い込んだ水 140 mL とともに経口投与した。

投与期間

パート 1 では、カピバセルチブを単回経口投与し、その 1.25 時間後に[^{14}C]カピバセルチブを静脈内投与した。パート 2 では、[^{14}C]カピバセルチブを単回経口投与した。

統計手法（パート 1 のみ）

カピバセルチブの絶対バイオアベイラビリティを評価するために、投与後 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積／用量（AUC/D）に関してのみ正式な統計的解析を実施した。この薬物動態パラメータを自然対数変換し、投与法（レジメン）を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて解析した。

上記モデルから得られた群間差及びその 90%信頼区間（CI）の最小二乗平均値を線形尺度に逆変換し、幾何平均比（カピバセルチブ 400 mg 経口投与時／[^{14}C]カピバセルチブ 100 µg 静脈内投与時）及びその 90% CI を算出した。

2.7.6.2.9.2 試験成績

2.7.6.2.9.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

パート 1 では、6 例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含まれた。

パート 2 では、5 例が安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団及びマスバランス解析対象集団に含まれた。パート 2 の投与前に有害事象である失神により試験を中止した 1 例を安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団及びマスバランス解析対象集団から除外した。

年齢の平均値（標準偏差）は 52.3（7.76）歳で、6 例全例が白人男性であった。

2.7.6.2.9.2.2 薬物動態

パート 1：

パート 1 では 6 例が薬物動態解析対象集団に含まれた。

カピバセルチブ 400 mg を単回経口投与したときの主な血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数［CV%］）を以下に示す。

表 2.7.6.2.9- 2　カピバセルチブ 400 mg を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何 CV%）（D3614C00007 試験、パート 1、薬物動態解析対象集団）

Parameter	Capivasertib [N=6]
t_{lag}[a] (h)	0.000 (0.00-0.00)
t_{max}[a] (h)	1.742 (0.75-3.00)
C_{max} (ng/mL)	547 (29.7)
AUC_{0-t} (ng. h/mL)	2950 (26.1)
AUC_{0-t}/D (ng. h/mL/mg)	7.39 (26.1)
AUC (ng. h/mL)	2990 (25.6)
AUC/D (ng. h/mL/mg)	7.49 (25.6)
$t_{1/2}$ (h)	12.864 (11.3)
CL/F (L/h)	134 (25.6)
V_z/F (L)	2480 (23.3)
MRT_{0-t} (h)	9.164 (14.6)
MRT (h)	10.139 (15.2)
MAT (h)	4.655 (31.5)
F (%)	28.55 (23.87, 34.15) [b]

[a] Median (range)

[b] Value is geometric mean ratio (90% CI) from a linear mixed model based on AUC

AUC：投与後 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-t}：投与後 0 時間から定量可能であった最終採血時点までの濃度－時間曲線下面積、AUC/D：投与後 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積／用量、AUC_{0-t}/D：投与後 0 時間から定量可能であった最終採血時点までの濃度－時間曲線下面積／用量、CI：信頼区間、CL/F：経口クリアランス、C_{max}：最高濃度、CV%：変動係数、F：絶対バイオアベイラビリティ、MAT：体循環における平均吸収時間、MRT：投与後 0 時間から無限大時間までの平均滞留時間、MRT_{0-t}：投与後 0 時間から定量可能であった最終採血時点までの平均滞留時間、$t_{1/2}$：終末相における消失半減期、t_{lag}：ラグ時間、t_{max}：最高濃度到達時間、V_z/F：終末相における見かけの分布容積

Source: Table 14.2.2.1 及び Table 14.2.2.5

400 mg を単回経口投与したときのカピバセルチブの血漿中濃度は、初回サンプル採取時（投与 0.25 時間後）から全被験者で測定可能であった。t_{max} の中央値は 1.74 時間（範囲：0.75～3.00 時間）であった。

6 例全例でカピバセルチブの消失相の傾きを確実に決定することができ、$t_{1/2}$ の範囲は 11.5～14.9 時間であった。$t_{1/2}$ の幾何平均値は 12.9 時間であった。AUC の幾何 CV%は中程度（25.6%）であった。

[^{14}C]カピバセルチブ 100 µg を 15 分間かけて単回静脈内投与したときの主な血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何 CV%）を以下に示す。

表 2.7.6.2.9- 3 [^{14}C]カピバセルチブ 100 µg を単回静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何 CV%）（D3614C00007 試験、パート 1、薬物動態解析対象集団）

Parameter	[^{14}C]AZD5363 (capivasertib) [N=6]
t_{max}[a] (h)	0.275 (0.12-0.33)
C_{max} (pg/mL)	2600 (21.8)
AUC_{0-t} (pg. h/mL)	2540 (15.0)
AUC_{0-t}/D (pg. h/mL/µg)	25.4 (15.0)
AUC (pg. h/mL)	2620 (15.0)
AUC/D (pg. h/mL/µg)	26.2 (15.0)
$t_{1/2}$ (h)	6.864 (5.8)
CL (L/h)	38.1 (15.0)
V_z (L)	378 (17.9)
V_{ss} (L)	205 (15.8)
MRT_{0-t} (h)	4.37 (9.3)
MRT (h)	5.38 (8.0)

[a] Median (range)

AUC：投与後 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-t}：投与後 0 時間から定量可能であった最終採血時点までの濃度－時間曲線下面積、AUC/D：投与後 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積／用量、AUC_{0-t}/D：投与後 0 時間から定量可能であった最終採血時点までの濃度－時間曲線下面積／用量、CL：全身クリアランス、C_{max}：最高濃度、CV%：変動係数、MRT：投与後 0 時間から無限大時間までの平均滞留時間、MRT_{0-t}：投与後 0 時間から定量可能であった最終採血時点までの平均滞留時間、$t_{1/2}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高濃度到達時間、V_{ss}：定常状態における分布容積、V_z：終末相における分布容積

Source: Table 14.2.2.2

[^{14}C]カピバセルチブ 100 µg を 15 分間かけて静脈内投与したときの[^{14}C]カピバセルチブの血漿中濃度は、初回サンプル採取時（投与 0.12 時間後）に全被験者で測定可能であった。t_{max} の中央値は 0.28 時間（範囲：0.12～0.33 時間）であった。

C_{max} 以後、短い分布相及びそれに続く消失相が認められた。6 例全例について終末相の傾きを確実に決定することができ、$t_{1/2}$ の範囲は 6.5～7.5 時間であった。$t_{1/2}$ の幾何平均値は 6.9 時間であった。C_{max} 及び AUC の幾何 CV%はそれぞれ 21.8%及び 15.0%であり、比較的小さかった。

V_z 及び CL の幾何平均値（幾何 CV%）はそれぞれ約 378 L（17.9%）及び 38.1 L/h（15.0%）であった。

[^{14}C]カピバセルチブ静脈内投与時の AUC に対するカピバセルチブ経口投与時の AUC 比に基づき、カピバセルチブの絶対バイオアベイラビリティは 29%と推定された。

パート 2：

パート 2 では 5 例が薬物動態解析対象集団に含まれた。

[^{14}C]カピバセルチブ 400 mg を単回経口投与したときの主な血漿中及び全血中薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何 CV%）を以下に示す。

表 2.7.6.2.9- 4 [^{14}C]カピバセルチブ 400 mg を単回経口投与したときの血漿中及び全血中薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何 CV%）（D3614C00007 試験、パート 2、薬物動態解析対象集団）

Parameter	[^{14}C]AZD5363 (Capivasertib) Plasma	Total Radioactivity Plasma	Total Radioactivity Whole Blood
	N=5	N=5	N=5
t_{lag}[a] (h)	0.000 (0.00-0.00)	0.000 (0.00-0.00)	0.000 (0.00-0.00)
t_{max}[a] (h)	2.067 (1.37-3.00)	2.067 (1.50-3.00)	2.067 (2.00-4.00)
C_{max} (ng/mL)[c]	634 (10.2)	6840 (20.7)	4050 (36.7)
AUC_{0-48} (ng. h/mL)[c]	3330 (26.5)	NA	NA
AUC_{0-t} (ng. h/mL)[c]	3400 (28.0)	36500 (33.9)	22800 (52.4)
AUC (ng. h/mL)[c]	3430 (27.8)	37700 (33.7)	33600 (13.6)
$t_{1/2}$ (h)	12.313 (24.2)	5.389 (31.2)	4.781 (4.2)
CL/F (L/h)	114 (27.5)	NA	NA
CL_R[b] (L/h)	8.30 (12.4)	NA	NA
V_z/F (L)	2030 (14.0)	NA	NA
MRT_{0-t} (h)	8.910 (21.6)	NA	NA
MRT (h)	9.584 (20.3)	NA	NA
FE (%)	21.145 (12.9)	NA	NA

[a] Median (range)

[b] Calculated over 0-48 h post dose

[c] Units for TR are 'ng equivalent'

AUC：投与後 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-t}：投与後 0 時間から定量可能であった最終採血時点までの濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-48}：投与後 0 時間から 48 時間までの濃度－時間曲線下面積、CL/F：経口クリアランス、CL_R：腎クリアランス（尿中排泄量／血漿中 AUC_{0-48}）、C_{max}：最高濃度、CV%：変動係数、FE：全身クリアランスに対する CL_R の割合（CL_R/CL）、MRT：投与後 0 時間から無限大時間までの平均滞留時間、MRT_{0-t}：投与後 0 時間から定量可能であった最終採血時点までの平均滞留時間、NA：該当なし、$t_{1/2}$：終末相における消失半減期、t_{lag}：ラグ時間、t_{max}：最高濃度到達時間、TR：総放射能、V_z/F：終末相における見かけの分布容積

Source: Table 14.2.2.1、Table 14.2.2.3 及び Table 14.2.2.4

400 mg を単回経口投与したとき、[^{14}C]カピバセルチブは速やかに吸収され、血漿中濃度は投与 0.25 時間後から測定可能であった。t_{max} の中央値は 2.07 時間（範囲：1.37～3.00 時間）であった。血漿中カピバセルチブの $t_{1/2}$ の幾何平均値は 12.3 時間であり、血漿中総放射能の $t_{1/2}$（5.4 時間）よりも長かった。ただし、それぞれの分析法は異なり、$t_{1/2}$ を推定する際に血漿中総放射能（投与 36 時間後まで測定可能）に比べ血漿中カピバセルチブ（投与 96 時間後まで測定可能）の評価期間が長かったことに留意すべきである。投与された[^{14}C]カピバセルチブに対する未変化体の尿中 Fe は 7.4%、CL_R の幾何平均値は 8.30 L/h、FE は 21.1%であった。

AUC に基づくカピバセルチブの曝露量は血漿中総放射能の 9.1%であった。血漿中総放射能濃度に対する全血中総放射能濃度の幾何平均比により、全血中の細胞成分への放射能の分配に選択性はないことが示された。この総放射能濃度の比に顕著な時間依存的な差は認められなかった。

マスバランスの結果（パート 2 のみ）：

パート 2 では 5 例がマスバランス解析対象集団に含まれた。

[^{14}C]カピバセルチブ 400 mg を単回経口投与後、サンプル採取期間終了時（投与 168 時間後）までに、投与された総放射能量の平均 95.1%（範囲：91.3%～98.2%）が回収された。総放射能量の 44.7%が尿中、50.4%が糞便中から回収された。

2.7.6.2.9.2.3 安全性

パート 1 では 6 例、パート 2 では 5 例が安全性解析対象集団に含まれた。

パート 1 におけるカピバセルチブ 400 mg の単回経口投与及び[^{14}C]カピバセルチブ 100 µg の静脈内投与、並びにパート 2 における[^{14}C]カピバセルチブ 400 mg の単回経口投与は概ね安全であり、忍容性も良好であった。いずれのパートでも重度の有害事象、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

パート 1 では 5/6 例（83.3%）で 6 件の有害事象が報告され、報告された有害事象の内訳は、下痢が 4/6 例（66.7%）で 4 件、及び失神が 1/6 例（16.7%）で 2 件であった。そのうちの下痢 4 件はカピバセルチブに関連すると判断された。パート 2 では 4/5 例（80.0%）で 6 件の有害事象が報告され、いずれの事象もカピバセルチブに関連すると判断された。報告された有害事象の内訳は、下痢が 2/5 例（40.0%）で 3 件、腹部不快感が 2/5 例（40.0%）で 2 件、悪心が 1/5 例（20.0%）で 1 件であった。

重症度が中等度でカピバセルチブと関連なしと判断された 2 件の失神を除き、他の有害事象は全て軽度であった。全ての有害事象は試験終了までに回復した。

パート 1 とパート 2 の間の休薬期間中に 1 例が中等度の失神（カピバセルチブと関連なしと判断された）により試験を中止した。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見に臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.7.6.2.9.3 結論

薬物動態（パート 1）：

[^{14}C]カピバセルチブ 100 µg を静脈内投与：

- t_{max} の中央値は 0.28 時間であり、概して静注終了までに t_{max} に達した。

- V_{ss} の幾何平均値は 205 L であった。
- CL の幾何平均値は 38.1 L/h であった。
- 血漿中 $t_{1/2}$ の幾何平均値は 6.9 時間であった。

<u>カピバセルチブ 400 mg を単回経口投与：</u>

- t_{max} の中央値は 1.74 時間であった。
- 400 mg を経口投与したときのカピバセルチブの絶対バイオアベイラビリティは 29%であった。
- カピバセルチブの $t_{1/2}$ の幾何平均値は 12.9 時間であった。経口投与時の $t_{1/2}$ は静脈内投与時よりも長く、分析法の感度の違いによって差異が生じた可能性がある。

薬物動態／マスバランス（パート 2）：

<u>[^{14}C]カピバセルチブ 400 mg を単回経口投与：</u>

- 投与 168 時間後までに、投与された総放射能量のうち平均で 95.1%が排泄物中から回収された。
- 回収された総放射能量のうち平均で 44.7%が尿中、50.4%が糞便中から回収された。
- 血漿中カピバセルチブ及び血漿中総放射能の t_{max} の中央値はいずれも 2.07 時間であった。
- AUC に基づくカピバセルチブの曝露量は血漿中総放射能の 9.1%であった。
- $t_{1/2}$ の幾何平均値は、血漿中総放射能では 5.4 時間、血漿中カピバセルチブでは 12.3 時間であった。
- 尿中 Fe は 7.4%、FE は 21.1%、CL_R の幾何平均値は 8.30 L/h であった。
- 血漿中総放射能濃度に対する全血中総放射能濃度の幾何平均比の範囲は 0.64（投与 4 時間後）～0.85（投与 24 時間後）であり、総放射能濃度の比に顕著な時間依存的な差は認められなかった。

安全性：

- カピバセルチブ 400 mg の単回経口投与、[^{14}C]カピバセルチブ 100 μg の静脈内投与、及び[^{14}C]カピバセルチブ 400 mg の単回経口投与は概ね安全であり、忍容性も良好であった。
- 本試験で最もよく見られた有害事象の器官別大分類は胃腸障害（基本語は下痢等）であり、カピバセルチブ投与後に予想できる有害事象であった。有害事象プロファイルはカピバセルチブの治験薬概要書と一致した。
- カピバセルチブの安全性に関する新たな懸念は認められなかった。