

## 審議結果報告書

令和 8 年 3 月 3 日  
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名]      ハイツエキシン錠10mg  
[一 般 名]      リソバリシブメシル酸塩水和物  
[申 請 者 名]    海和製薬株式会社  
[申請年月日]    令和 7 年 8 月 15 日

### [審 議 結 果]

令和 8 年 3 月 2 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販 売 名] ハイツエキシ錠 10 mg  
 [一 般 名] リソバリシブメシル酸塩水和物  
 [申 請 者] 海和製薬株式会社  
 [申請年月日] 令和 7 年 8 月 15 日

令和 8 年 2 月 19 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
1	17～19	化学名： (日本名) <u>{5-[6-{{4-(メタンスルホニル)ピペラジン-1-イル}メチル}-4-(モルホリン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル}-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル}カルバミン酸メチル 一メタンスルホン酸塩二水和物</u> (英 名) <u>Methyl {5-[6-{{4-(methanesulfonyl)piperazin-1-yl}methyl}-4-(morpholin-4-yl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-4-(trifluoromethyl)pyridine-2-yl}carbamate monomethanesulfonate dihydrate</u>	化学名： (日本名) <u>リソバリシブメシル酸塩水和物</u> (英 名) <u>Risovalisib Mesilate Hydrate</u>
別記 iii	20	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ <u>α</u>

(下線部変更)

以上

審査報告書

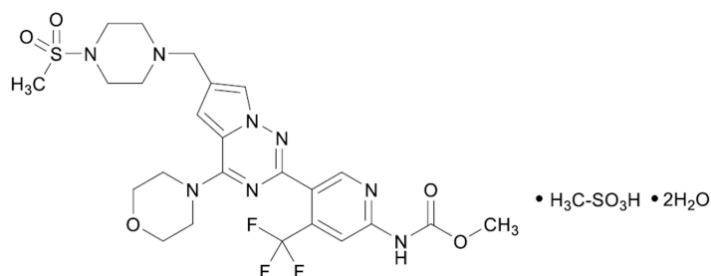
令和8年2月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ハイツエキシン錠 10 mg  
[一般名] リソバリシブメシル酸塩水和物  
[申請者] 海和製薬株式会社  
[申請年月日] 令和7年8月15日  
[剤形・含量] 1錠中にリソバリシブメシル酸塩水和物 10.52 mg (リソバリシブメシル酸塩として 10 mg) を含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式： C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>S • CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S • 2H<sub>2</sub>O

分子量： 730.73

化学名：

(日本名) {5-[6-{{4-(メタンスルホニル)ピペラジン-1-イル}メチル}-4-(モルホリン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル]-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル}カルバミン酸メチル ーメタンスルホン酸塩二水和物

(英名) Methyl {5-[6-{{4-(methanesulfonyl)piperazin-1-yl}methyl}-4-(morpholin-4-yl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]-4-(trifluoromethyl)pyridine-2-yl}carbamate monomethanesulfonate dihydrate

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号： (R7薬) 第706号、令和7年6月27日付け医薬薬審発0627第2号)

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する卵巣明細胞癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

がん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する卵巣明細胞癌

[用法及び用量]

通常、成人にはリソバリシブメシル酸塩として1回40 mgを1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 8 年 1 月 9 日

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

申請品目

[販 売 名]	ハイツエキシン錠 10 mg
[一 般 名]	リソバリシブメシル酸塩水和物
[申 請 者]	海和製薬株式会社
[申請年月日]	令和 7 年 8 月 15 日
[剤形・含量]	1 錠中にリソバリシブメシル酸塩水和物 10.52 mg (リソバリシブメシル酸塩として 10 mg) を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

がん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する進行・再発の卵巣明細胞癌

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはリソバリシブメシル酸塩として 1 回 40 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	24
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	32
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	75
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	76

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

*PIK3CA* 遺伝子は *PI3K $\alpha$*  の触媒サブユニットである *p110 $\alpha$*  をコードしており、エクソン 9 又はエクソン 20 に変異が生じることで *PI3K $\alpha$*  の活性化が生じることが報告されている (Science 2007; 317: 239-42、Science 2007; 318: 1744-8 等)。また、*PIK3CA* 遺伝子変異による *PI3K $\alpha$*  の活性化が *OCCC* の増殖等に重要な役割を果たしていると考えられている (Nat Commun 2015; 6: 6118、Cancer Treat Rev 2020; 86: 102021 等)。

本薬は、中国 Haihe Biopharma 社により創製された低分子化合物であり、*PI3K $\alpha$*  の ATP 結合部位に結合し (Eur J Med Chem 2021; 209: 112913)、キナーゼ活性を阻害することで、*PI3K* シグナル伝達経路の下流分子である *AKT* のリン酸化を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

### 1.2 開発の経緯等

Haihe Biopharma 社により、化学療法歴のある *PIK3CA* 遺伝子変異を有する進行・再発の *OCCC* 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (G201 試験) が 2021 年 10 月より実施された。

なお、2025 年 11 月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、上記の G201 試験への患者登録が 2021 年 10 月から開始された。

今般、G201 試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は、2025 年 6 月に「がん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する進行・再発の卵巣明細胞癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品 (指定番号: (R7 薬) 第 706 号) に指定されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬はほぼ白色又は白色の粉末であり、性状、比旋光度、溶解性、酸解離定数、分配係数及び吸湿性について検討された。原薬には、6 種類の結晶形 (■型、■型、■型、■型、■型及び■型) が認められているが、実生産における製造方法では■型のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認された。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、UV、NMR ( $^1\text{H}$ -、 $^{13}\text{C}$ -及び  $^{19}\text{F}$ -NMR) 及び MS により確認された。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は ■<sup>1)</sup>、■<sup>2)</sup>、■<sup>3)</sup> 及び ■<sup>4)</sup> を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- CQA の特定

1)

2)

3)

4)

- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの PAR の検討

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	■、規格及び試験方法
性状	■、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
類縁物質	■、規格及び試験方法
残留溶媒	■、規格及び試験方法
メタンスルホン酸	規格及び試験方法
水分	■、規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法
結晶形	■、規格及び試験方法
粒子径分布	■、規格及び試験方法

重要工程として、■の製造工程及び■の製造工程が設定されている。また、重要中間体として、■<sup>5)</sup>、■<sup>6)</sup>、■<sup>7)</sup>、■<sup>8)</sup>及び■が管理されている。

### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC 及び TLC）、純度試験（類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）及びメタンスルホン酸（滴定法））、水分、強熱残分、微生物限度、結晶形（粉末 X 線回折）、粒子径分布及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.1.4 原薬の安定性

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

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3 ロット	25±2℃	60±5%RH	二重の低密度ポリエチレン袋+ラミネート袋（二軸延伸ポリプロピレン/アルミニウム/ポリエチレン）+紙製ファイバードラム	24 カ月
加速試験		40±2℃	75±5%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これをラミネート袋（二軸延伸ポリプロピレン/アルミニウム/ポリエチレン）及び紙製ファイバードラムに入れて室温保存するとき、■カ月と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

5)

6)

7)

8)

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬 10.52 mg (リソバリシブメシル酸塩として 10 mg) を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライ II イエロー ( ) が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は予備混合 1・篩過・予備混合 2、最終混合、打錠、コーティング、包装、保管及び保管・試験からなる工程により製造される。重要工程は予備混合 2、最終混合及び打錠工程であり、最終混合、打錠、コーティング及び包装工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 3)。

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

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
分解生成物	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
含量均一性	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (UV、HPLC)、純度試験 (類縁物質 (HPLC))、水分、製剤均一性 (含量均一性試験 (HPLC))、微生物限度、溶出性 (HPLC) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

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

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3 ロット	25±2℃	60±5%RH	PTP 包装 (ポリ塩化 ビニル/ポリエチレン /ポリ塩化ビニリデン /アルミニウム箔)	18 カ月
加速試験		40±2℃	75±5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP (ポリ塩化ビニル/ポリエチレン/ポリ塩化ビニリデン/アルミニウム箔) に包装し、室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 6 カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

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

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度はメシル酸塩換算量で記載する。

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 クラス I の PI3K 活性に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1)

PI3K<sup>9)</sup>のサブタイプのうち、クラス I の PI3K $\alpha$  野生型及び活性化変異体のキナーゼ活性に対する本薬及び本薬の代謝物である I27 の阻害作用が、HTRF 法により検討された。その結果、本薬及び I27 の IC<sub>50</sub> 値は表 5 のとおりであった。

表 5 クラス I の PI3K $\alpha$  野生型及び活性化変異体のキナーゼ活性に対する本薬及び I27 の阻害作用

キナーゼ	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	
	本薬	I27
PI3K $\alpha$ 野生型	5.9±1.1	12.5±2.8
PI3K $\alpha$ <sup>E545K*1</sup>	17.1±3.4	8.9±0.6
PI3K $\alpha$ <sup>H1047R*2</sup>	8.4±2.7	13.4±4.2
PI3K $\beta$	598.1±147.2	611.2±194.5
PI3K $\gamma$	224.8±50.5	266.2±55.8
PI3K $\delta$	78.7±4.8	43.9±19.1

平均値±標準偏差、n=3、\*1: 545 番目のグルタミン酸がリジンに置換、\*2: 1047 番目のヒスチジンがアルギニンに置換

##### 3.1.2 クラス I の PI3K サブタイプによる AKT リン酸化に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ミリストイル化された、クラス I の PI3K 活性化サブタイプである p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$ 、p110 $\gamma$  及び p110 $\delta$  をそれぞれ発現させたヒト胞巣型横紋筋肉腫由来 Rh30 細胞株を用いて、PI3K シグナル伝達経路における下流分子である AKT のリン酸化に対する本薬及び I27 の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬及び I27 は、検討された各サブタイプにおいて AKT のリン酸化に対する阻害作用を示し、特に p110 $\alpha$  において、他のサブタイプと比較して阻害作用が高い傾向が認められた。

##### 3.1.3 PI3K シグナル伝達に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-7)

PIK3CA E545V 変異 (エクソン 9) を有するヒト OCCC 由来 OVMANA 細胞株及び PIK3CA E545K 変異 (エクソン 9) を有するヒト食道癌由来 KYSE510 細胞株を用いて、PI3K シグナル伝達経路における下流分子である AKT 等のリン酸化に対する本薬及び I27 の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、いずれの細胞株においても、本薬及び I27 の濃度依存的な AKT のリン酸化に対する阻害作用が認められた。また、KYSE510 細胞株では、他の下流分子 (S6K1 及び rpS6) のリン酸化に対する阻害作用も認められた。

<sup>9)</sup> PI3K は、基質特異性及び構造特性に基づき、クラス I～III のサブタイプが存在し、クラス I はクラス I A (PI3K $\alpha$ 、PI3K $\beta$  及び PI3K $\delta$ ) 又はクラス I B (PI3K $\gamma$ ) に分類される。さらに、クラス I A は触媒サブユニット (p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$  及び p110 $\delta$ ) 及び調節サブユニット (p85 $\alpha$  等) のヘテロ二量体より構成される。PI3K $\alpha$  が活性化することにより、AKT 及び mTOR を介したシグナル伝達が恒常的に活性化し、腫瘍増殖が亢進する。

### 3.1.4 細胞周期停止作用 (CTD 4.2.1.1-1)

PIK3CA E545K 変異 (エクソン 9) を有するヒト食道癌由来 KYSE510 細胞株及びヒト乳癌由来 MCF-7 細胞株に対する本薬及び I27 の細胞周期停止作用が、PI 染色を指標としてフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬及び I27 による、G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期での細胞周期停止作用が認められた。

### 3.1.5 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

#### 3.1.5.1 *in vitro*

##### 3.1.5.1.1 OCCC 由来細胞株 (CTD 4.2.1.1-2)

PIK3CA E545V 変異 (エクソン 9) を有する OVMANA 細胞株に対する本薬及び I27 の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬及び I27 の IC<sub>50</sub> 値 (n=2、個別値) は、それぞれ 63.27 及び 159.89、並びに 199.96 及び 355.47 nmol/L であった。

##### 3.1.5.1.2 食道癌及び乳癌由来細胞株 (CTD 4.2.1.1-1)

各種 PIK3CA 遺伝子変異を有するヒト食道癌及び乳癌由来細胞株に対する本薬及び I27 の増殖抑制作用が、SRB 染色による吸光度を指標に検討された。その結果、本薬及び I27 の GI<sub>50</sub> 値は表 6 のとおりであった。

表 6 各種細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	由来	PIK3CA 遺伝子		GI <sub>50</sub> 値 (μ mol/L)	
		エクソン	遺伝子変異	本薬	I27
KYSE510	食道癌	9	E545K <sup>*1</sup>	0.033±0.025	0.280±0.097
Detroit562		20	H1047R <sup>*2</sup>	0.731±0.033	0.571±0.041
KYSE70		20	*1069Wext <sup>*4</sup> <sup>*3</sup>	0.030±0.003	0.093±0.030
BT-474	乳癌	2	K111N <sup>*4</sup>	0.098±0.041	0.103±0.068
HCC38		6	W386L <sup>*5</sup>	0.286±0.139	0.405±0.194
EFM-192A		7	C420R <sup>*6</sup>	0.095±0.015	0.104±0.014
JIMT-1		7	C420R	0.851±0.597	0.505±0.267
CAL51		9	E542K <sup>*7</sup>	0.106±0.061	0.127±0.029
MCF-7		9	E545K	0.077±0.026	0.064±0.005
MDA-MB-361		9	E545K	0.097±0.055	0.188±0.075
EFM-19		20	H1047L <sup>*8</sup>	0.059±0.024	0.058±0.006
T47D		20	H1047R	0.227±0.113	0.053±0.006
MDA-MB-453		20	H1047R	0.247±0.111	0.179±0.116
BT-20		20	H1047R	0.255±0.197	0.196±0.062
HCC1954		20	H1047R	0.833±0.591	0.212±0.034

平均値±標準偏差、n=3、\*1: 545 番目のグルタミン酸がリシンに置換、\*2: 1047 番目のヒスチジンがアルギニンに置換、\*3: 1069 番目のトリプトファンが保持され、4 個のアミノ酸が延長、\*4: 111 番目のリシンがアスパラギンに置換、\*5: 386 番目のトリプトファンがロイシンに置換、\*6: 420 番目のシステインがアルギニンに置換、\*7: 542 番目のグルタミン酸がリシンに置換、\*8: 1047 番目のヒスチジンがロイシンに置換

#### 3.1.5.2 *in vivo*

##### 3.1.5.2.1 OCCC 由来細胞株 (CTD 4.2.1.1-8)

PIK3CA E545V 変異 (エクソン 9) を有する OVMANA 細胞株を皮下移植した NCG マウス<sup>10)</sup> (6 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 140 mm<sup>3</sup> に達した日 (移植後 14 日目) を試験開始日 (第 0 日目) とし、第 0 日目から本薬 5 又は 10 mg/kg が QD で 29 日間経口投与され、腫

<sup>10)</sup> NOD/ShiLtJGpt マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖が完全欠損したマウス

瘍体積が算出された。その結果、第 28 日目における腫瘍体積及び相対的腫瘍体積<sup>1)</sup>に基づいた T/C<sup>12)</sup>は、表 7 のとおりであった。

表 7 PIK3CA E545V 変異 (エクソン 9) を有する OVMANA 細胞株を皮下移植した NCG マウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制作用

	腫瘍体積 (mm <sup>3</sup> )		T/C (%)
	第 0 日目	第 28 日目	
対照 (溶媒*1)	140.4±11.8	344.9±33.6	—
本薬 5 mg/kg	140.0±10.6	137.1±13.3	39.85*2
本薬 10 mg/kg	140.1±9.8	102.2±9.2	29.70*2

平均値±標準誤差、n=6、\*1:0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム及び0.5%ポリソルベート 80、\*2:対照群に対して p<0.0001 (Dunnnett の多重比較検定)

### 3.2 副次的薬理試験 (CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-2)

318 種類のキナーゼに対する本薬及び I27 の阻害作用が、放射性標識したリガンドを用いて検討された結果、本薬及び I27 はクラス I の PI3K キナーゼ活性を阻害した。また、①本薬 10 µmol/L 及び②I27 10 µmol/L で 50%以上の阻害作用を示したクラス I の PI3K 以外のキナーゼは、それぞれ①B-raf、B-raf V599E 及び SAPK2a、並びに②C-kit V654A、Fms、Fms Y969C、mTOR、mTOR/FKBP12 及び PI3KC2γ であった。さらに、上記のキナーゼに対する本薬及び I27 の阻害作用が追加で検討され、IC<sub>50</sub> 値は表 8 のとおりであった。

表 8 各種キナーゼに対する本薬及び I27 の阻害作用

キナーゼ	本薬の IC <sub>50</sub> 値 (µmol/L)	キナーゼ	I27 の IC <sub>50</sub> 値 (µmol/L)
B-raf	50.671	C-kit V654A*2	3.241
B-raf V599E*1	8.857	Fms	0.906
SAPK2a	>100	Fms Y969C*3	0.369
—	—	mTOR	2.761
—	—	mTOR/FKBP12	2.709
—	—	PI3KC2γ	6.107

n=1、個別値、\*1:599 番目のバリンがグルタミン酸に置換、\*2:654 番目のバリンがアラニンに置換、\*3:969 番目のチロシンがシステインに置換

申請者は、上記の結果について、本薬の臨床推奨用量 (40 mg QD) における血漿中非結合型の本薬及び I27 の C<sub>max</sub><sup>13)</sup> がそれぞれ 35.9 nmol/L 及び 51.8 nmol/L であったことを考慮すると、本薬臨床使用時に本薬による上記キナーゼに対する阻害作用に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低い旨を説明している。

### 3.3 安全性薬理試験

#### 3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-2)

ラット (8 例/群) に本薬 6、30 又は 150 mg/kg が単回経口投与され、一般状態等に対する本薬の影響が、FOB 法により検討された。その結果、すべての用量群の雌で投与 3 時間後に体温低下が認められ、150 mg/kg 群の雌では投与 24 時間後においても体温低下が認められた。また、すべての用量群の雌並びに 30 mg/kg 及び 150 mg/kg 群の雄で体重減少が認められた。

<sup>1)</sup> 相対的腫瘍体積 = 第 28 日目の平均腫瘍体積 / 第 0 日目の平均腫瘍体積

<sup>2)</sup> T/C (%) = (本薬群の相対的腫瘍体積) / (対照群の相対的腫瘍体積) × 100

<sup>3)</sup> 国際共同第 II 相試験 (G201 試験) において、日本人患者 (n=4) に対して 29 日間反復経口投与した際の C<sub>max</sub>

申請者は、体温低下について、雌のラットにおける本薬 6、30 又は 150 mg/kg 投与時の血漿中非結合型の本薬の  $C_{max}$  (21、40.8 及び 61.8 ng/mL) が、本薬の臨床推奨用量 (40 mg QD) における血漿中非結合型の本薬の  $C_{max}$  (21.5 ng/mL)<sup>14)</sup>と同程度以上であったこと及び臨床試験において体温低下に関連する治療後の有意なバイタルサイン異常は報告されていないことを考慮すると、本薬の臨床使用時に体温低下に関連した安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。また、体重減少について、臨床試験 (101 試験及び G201 試験) で本薬 (40 又は 60 mg QD) の単独投与がされた患者 (272 例) において、Grade 1 又は 2 の体重減少が 112 例 (41.2%)、Grade 3 の体重減少が 15 例 (5.5%) で認められたことから、添付文書のその他の副作用欄において当該事象を記載し、注意喚起する旨を説明している。

### 3.3.2 心血管系に及ぼす影響

#### 3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-4)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬①、②③、③⑩、④③①及び⑤⑤⑤ $\mu\text{mol/L}$ <sup>15)</sup>の影響が検討された。その結果、本薬による hERG カリウム電流の阻害率 (平均値 $\pm$ 標準偏差、 $n=4$ ) は、それぞれ① $0.40\pm 4.65$ 、② $2.49\pm 11.69$ 、③ $10.15\pm 8.54$ 、④ $19.33\pm 4.39$  及び⑤ $38.39\pm 7.59\%$ であった。

#### 3.3.2.2 心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1)

イヌ (2例/群) に本薬1.5、5又は15 mg/kgが単回経口投与され、心拍数、血圧及び心電図 (PR、QT、QTc<sub>r</sub>及びQRS間隔) に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

### 3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-3)

ラット (5 例/群) に本薬 6、30 又は 150 mg/kg が単回経口投与され、1 回換気量、毎分換気量及び呼吸数に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

## 3.4 薬力学的薬物相互作用試験 (CTD 4.2.1.4-1)

PIK3CA H1047R 変異 (エクソン 20) を発現するヒト卵巣癌由来 SK-OV-3 細胞株を皮下移植したマウス (6 例/群) を用いて、本薬又はオラパリブ単独投与、並びに本薬とオラパリブとの併用投与における腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 150 mm<sup>3</sup> に達した日を試験開始日 (第 0 日目) とし、第 0 日目から本薬 (5、10 又は 20 mg/kg) 及び/又はオラパリブ (100 mg/kg) が QD で 21 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 21 日目において、対照<sup>16)</sup>群と比較して本薬 10 又は 20 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (いずれも  $p<0.01$ 、Student's  $t$  検定)。また、対照群と比較して、本薬とオラパリブとのすべての併用群において、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (5、10 及び 20 mg/kg 群 :  $p<0.01$ 、Student's  $t$  検定)。

<sup>14)</sup> 国際共同第 II 相試験 (G201 試験) において、日本人患者 4 例に本薬 40 mg を QD 反復経口投与した際の  $C_{max}$

<sup>15)</sup> 名目濃度

<sup>16)</sup> 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム及び0.5%ポリソルベート 80

### 3.R 機構における審査の概略

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

#### 3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、*PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

*PIK3CA* 遺伝子は  $PI3K\alpha$  の触媒サブユニットである  $p110\alpha$  をコードしており、*PIK3CA* 遺伝子変異による  $PI3K\alpha$  の活性化により、AKT 及び mTOR を介したシグナル伝達が恒常的に活性化し、OCCC の増殖等に重要な役割を果たしていると考えられている (Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 2652-7、Int J Mol Sci 2022; 23: 14173 等)。OCCC 患者では、*PIK3CA* 遺伝子変異が 30~40% で認められ (Ann Med 2023; 55: 2218104 等)、特にヘリカルドメインをコードするエクソン 9 及びキナーゼドメインをコードするエクソン 20 に 80% 超で変異が認められる (Science 2007; 318: 1744-8 等)。 $p110\alpha$  のヘリカルドメインは  $PI3K\alpha$  の活性を阻害する p85 サブユニットの結合部位であり、ヘリカルドメインに変異が生じることで  $PI3K\alpha$  の常時活性化が生じることが報告されている (Science 2007; 317: 239-42 等)。また、 $p110\alpha$  のキナーゼドメインに変異が生じた場合にも、細胞膜との親和性に変化が生じ、 $PI3K\alpha$  の活性化が生じることが報告されている (Science 2007; 318: 1744-8、Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105: 2652-7 等)。

本薬は、 $PI3K\alpha$  の ATP 結合部位に結合し (Eur J Med Chem 2021; 209: 112913)、キナーゼ活性を阻害することで (3.1.1 参照)、 $PI3K$  シグナル伝達経路の下流分子である AKT のリン酸化を阻害すること等 (3.1.2、3.1.3 及び 3.1.4 参照) により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

上記の作用機序に加えて、本薬は *PIK3CA* E545V 変異 (エクソン 9) を有するヒト OCCC 由来 OVMANA 細胞株を皮下移植した NCG マウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.5.2.1 参照) 等を踏まえると、*PIK3CA* 遺伝子変異 (エクソン 9 及びエクソン 20) を有する OCCC に対して、本薬の有効性は期待できると考える。

また、エクソン 9 及びエクソン 20 以外の *PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC に対する有効性について、一部の變異 (N345K 及び C420R) は  $p110\alpha$  の細胞膜への親和性を高めることにより  $PI3K\alpha$  を活性化させ、腫瘍増殖の亢進等に寄与している旨が報告されており (Nat Commun 2023; 14: 181、Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 5569-74)、本薬はエクソン 9 及びエクソン 20 以外の *PIK3CA* 遺伝子変異を有するヒト食道癌及び乳癌由来の細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと (3.1.5.1.2 参照) から、エクソン 9 及びエクソン 20 以外の *PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC に対しても、本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

*PIK3CA* 遺伝子変異 (エクソン 9 及びエクソン 20) を有する OCCC に対する本薬の有効性に関する申請者の説明を了承した。一方、エクソン 9 及びエクソン 20 以外の *PIK3CA* 遺伝子変異を有する食道癌及び乳癌由来細胞株に対して、本薬の腫瘍増殖抑制作用は認められているものの (3.1.5.1.2 参照)、現時点で  $PI3K\alpha$  の ATP 結合部位における変異の差異が本薬の ATP 結合部位への結合、 $PI3K\alpha$  の活性及び腫瘍増殖抑制作用に及ぼす影響には不明な点が残されていること並びに一部の變異 (R38H 及び K111N)

では PI3K $\alpha$  のキナーゼ活性及び腫瘍形成能の低下が報告されていること (Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 5569-74) から、エクソン 9 及びエクソン 20 以外の PIK3CA 遺伝子変異を有する OCCC に対して本薬の投与対象を拡大する場合は、PI3K $\alpha$  の ATP 結合部位における変異の差異が本薬の腫瘍増殖抑制作用等に及ぼす影響について検討を行う必要があると判断した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度はメシル酸塩換算量で記載する。

動物における本薬及び I27 の PK は、イヌ等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

イヌ血漿中及びラット組織中における本薬及び I27 (アミド加水分解体) の定量は、LC-MS/MS 法により行われた (本薬及び I27 の定量下限: それぞれ 0.210 及び 0.200 ng/mL)。ラット組織中における放射能の定量は、定量的全身オートラジオグラフィ法により行われた (定量下限: 15.5 ng Eq./g)。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与

雌雄イヌに本薬 0.05 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 0.05、0.1 若しくは 0.2 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬及び I27 濃度が検討された (表 9)。経口投与時における本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-inf</sub>、並びに I27 の AUC<sub>0-inf</sub> は検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加し、I27 の C<sub>max</sub> は用量比を下回って増加した。AUC<sub>0-inf</sub> に基づき算出された、本薬を経口投与した際の BA は 70.9% であった。

表 9 本薬及び I27 の PK パラメータ (雌雄イヌ、単回静脈内又は経口投与)

投与経路	投与量 (mg/kg)	測定対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> * (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
静脈内	0.05	本薬	—	—	90.8±4.50	3.71±1.01
		I27	5.18±1.47	4.0 (4.0, 4.0)	117±42.4	11.2±3.48
経口	0.05	本薬	8.53±1.57	2.0 (2.0, 2.0)	61.7±5.87	4.58±0.72
		I27	5.32±1.67	4.0 (4.0, 4.0)	111±43.6	10.5±2.33
	0.1	本薬	14.4±1.66	2.0 (1.0, 4.0)	111±23.6	5.7±0.97
		I27	8.32±1.89	4.0 (4.0, 4.0)	153±54.0	10.1±3.20
	0.2	本薬	27.7±7.12	2.0 (2.0, 2.0)	193±51.8	5.02±0.96
		I27	15.4±6.02	4.0 (4.0, 8.0)	370±182	10.5±2.40

平均値±標準誤差、n=6、—: 算出せず、\*: 中央値 (最小値, 最大値)

##### 4.1.2 反復投与

雌雄イヌに本薬 0.05、0.2 又は 0.5 mg/kg を QD で 39 週間反復経口投与し、血漿中本薬及び I27 濃度が検討された (表 10)。本薬及び I27 の曝露量に明確な性差は認められなかった。

表 10 本薬及び I27 の PK パラメータ (雌雄イヌ、39 週間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	測定対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)		t <sub>max</sub> * (h)		AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	0.05	本薬	7.37±1.48	6.42±1.48	1.0 (1.0, 3.0)	1.0 (1.0, 3.0)	45.5±20.7	41.4±18.6
		I27	3.40±0.610	2.56±0.451	3.0 (3.0, 8.0)	3.0 (3.0, 3.0)	57.6±13.7	37.2±13.9
	0.2	本薬	27.1±7.24	29.6±8.54	1.0 (1.0, 3.0)	1.0 (0.50, 3.0)	208±39.0	216±50.7
		I27	13.2±2.87	12.9±3.36	3.0 (3.0, 3.0)	3.0 (3.0, 8.0)	220±28.1	216±67.8
	0.5	本薬	61.3±23.2	57.2±27.3	3.0 (1.0, 3.0)	1.0 (1.0, 1.0)	479±145	428±182
		I27	25.3±8.23	27.7±11.6	3.0 (3.0, 24)	3.0 (3.0, 8.0)	426±126	516±222
91	0.05	本薬	8.64±2.30	7.73±1.74	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 3.0)	72.1±12.6	63.8±26.5
		I27	4.88±1.64	3.51±1.14	3.0 (1.0, 8.0)	3.0 (1.0, 8.0)	96.5±38.8	65.2±25.1
	0.2	本薬	28.9±7.23	35.2±3.17	1.0 (1.0, 3.0)	1.0 (1.0, 3.0)	276±79.6	286±54.2
		I27	21.0±4.24	18.4±3.62	8.0 (0.50, 8.0)	3.0 (3.0, 8.0)	401±66.5	353±94.1
	0.5	本薬	61.2±18.2	62.7±26.3	1.0 (1.0, 3.0)	1.0 (1.0, 3.0)	564±143	557±267
		I27	36.5±8.77	44.6±23.8	3.0 (0.0, 8.0)	3.0 (0.50, 8.0)	713±220	895±534
273	0.05	本薬	8.30±1.75	8.56±2.05	1.0 (1.0, 3.0)	1.0 (1.0, 3.0)	55.1±20.1	54.0±13.7
		I27	4.57±1.72	3.56±1.68	3.0 (3.0, 3.0)	3.0 (3.0, 3.0)	76.1±36.6	50.9±29.0
	0.2	本薬	25.0±6.64	29.5±10.8	1.0 (1.0, 3.0)	1.0 (1.0, 3.0)	199±46.8	223±73.0
		I27	15.2±3.70	15.7±4.82	3.0 (1.0, 3.0)	3.0 (1.0, 3.0)	237±53.5	238±85.2
	0.5	本薬	59.2±24.3	65.8±20.9	1.0 (1.0, 3.0)	1.0 (1.0, 3.0)	470±197	455±154
		I27	27.8±9.32	42.6±14.4	3.0 (1.0, 3.0)	3.0 (1.0, 3.0)	429±182	648±252

平均値±標準偏差、n=7、\*：中央値（最小値、最大値）

### 4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。本薬 (2~50 μmol/L) の P<sub>app A→B</sub> 及び P<sub>app B→A</sub> は、それぞれ 4.24×10<sup>-6</sup>~7.76×10<sup>-6</sup> 及び 8.23×10<sup>-6</sup>~26.8×10<sup>-6</sup> cm/秒であった。申請者は、当該結果に加え、①高膜透過性のプロプラノロール及び②低膜透過性のアテノロールの P<sub>app A→B</sub> 及び P<sub>app B→A</sub> は、それぞれ①9.37×10<sup>-6</sup> 及び 13.9×10<sup>-6</sup> cm/秒、並びに②0.30×10<sup>-6</sup> 及び 1.33×10<sup>-6</sup> cm/秒であったこと等を考慮すると、本薬の膜透過性は中等度であると考えを説明している。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布

雌雄アルビノラットに本薬 3 mg/kg を単回経口投与し、本薬及び I27 の組織分布が検討された。その結果、本薬は主に肝臓、副腎、消化管、肺、膵臓、腎臓、脾臓及び卵巣に分布し、I27 は主に肝臓、副腎、消化管、肺、膵臓及び腎臓に分布した。投与 72 時間後において、雄ラットでは組織中に本薬及び I27 は検出されず、雌ラットでは組織中本薬濃度は各組織の最大値の 0.5% を下回り、I27 は肝臓、副腎、小腸、大腸及び腎臓のみで検出された。

雄性有色ラットに <sup>14</sup>C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織における組織中放射能濃度は投与 4 時間後までに最高値を示した。血漿中放射能濃度 (345 ng Eq./g) に対する組織中放射能濃度の比が特に高値を示した組織は、大腸壁、非腺胃壁、ブドウ膜、小腸壁、肝臓、ハーダー腺、眼及び有色皮膚 (それぞれ 87.9、73.0、53.0、41.0、17.0、9.66、9.23 及び 5.69) であった。また、投与 840 時間後では、大部分の組織における組織中放射能濃度は定量下限未満であったものの、眼及びブドウ膜では放射能が検出された (それぞれ 595 及び 1,865 ng Eq./g)。投与 0.5 及び 4 時間後における血液/血漿中放射能濃度比は、それぞれ 0.822 及び 0.693 であった。

申請者は、以上の結果より、本薬及び本薬の代謝物はメラニンに結合することが示唆されたものの、臨床試験において眼に安全性上の特段の懸念は認められていない旨を説明している。なお、皮膚における本薬の安全性については、「7.R.3.5 皮膚障害」の項に記載する。

#### 4.2.2 血漿タンパク結合

ラット、イヌ及びヒトの血漿と本薬及び I27<sup>17)</sup> を 37°C で 4 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬及び I27 の血漿タンパク結合が検討された。その結果、ラット、イヌ及びヒトにおける①本薬及び②I27 の血漿タンパク結合率は、それぞれ①97.5～97.6、96.9～97.1 及び 94.7～95.0%、並びに②82.2～84.1、80.4～80.5 及び 78.5～79.8%であった。

#### 4.2.3 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性は検討されていない。申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児死亡、胎児体重減少、骨格奇形、骨格変異等が認められたこと（5.5 参照）から、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *in vitro*

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームと本薬（3 µmol/L）を NADPH 存在下において 37°C で 1 時間インキュベートし、本薬の代謝が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームにおける本薬の残存率は、それぞれ 63.4、84.9、85.5、61.7 及び 96.5%であった。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞と本薬（3 µmol/L）を 37°C で 3 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ヒト特異的な代謝物は検出されず、ヒト肝細胞における代謝物として I27 のみが検出された。

ヒト肝ミクロソームと I27（3 µmol/L）を 60 分間インキュベートし、I27 の代謝物が検討された。その結果、I27 の主な代謝物として M556-2（単一酸化体）及び M514（ピペラジン開環体）が検出された。

申請者は、以下の検討結果から、本薬の代謝には主に CES が、I27 の代謝には CYP3A が関与すると考える旨を説明している。

- イヌ肝臓及び腸ホモジネートと本薬（3 µmol/L）を、CES 阻害剤（BNPP 1 mmol/L 及び DDVP 0.5 mmol/L）存在下及び非存在下において 37°C で 4 時間インキュベートし、本薬の代謝に対する CES の影響が検討された。その結果、肝ホモジネートにおける本薬の残存率は、①BNPP 及び DDVP の非存在下、②BNPP の存在下並びに③DDVP の存在下において、それぞれ①5.56、②106 及び③115%であった。一方で、腸ホモジネートでは CES 阻害剤存在下及び非存在下のいずれにおいても本薬の代謝は認められなかった。

<sup>17)</sup> 検討された本薬及び I27 の濃度は、いずれも①ラット及びヒト、並びに②イヌでそれぞれ①40～400 ng/mL 及び②10～50 ng/mL であった。

- ヒト肝ミクロソームと I27 (3  $\mu\text{mol/L}$ ) を、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) の阻害剤<sup>18)</sup> 存在下において 37°C で 1 時間インキュベートし、I27 の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。その結果、CYP3A 阻害剤存在下において I27 の代謝が 90% 以上阻害された。一方、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 阻害剤存在下において I27 の代謝は阻害されなかった。

#### 4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雌雄ラットに <sup>14</sup>C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットから採取された投与 24 時間後までの血漿中には、主に未変化体及び M596 (脱水素体) が検出された (血漿中放射能に対する割合は、①雄及び②雌でそれぞれ① 33.4 及び 42.5%、並びに② 63.9 及び 27.7%)。
- 胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットから採取された投与 24 時間後までの尿中には、主に M616-1 (酸化体) が検出された (投与放射能に対する割合は、雄及び雌でそれぞれ 0.96 及び 0.35%)。
- 胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットから採取された投与 168 時間後までの糞中には、主に未変化体、M616-1、M558-1/M630-1 (いずれも酸化体)<sup>19)</sup> が検出された (投与放射能に対する割合は、①雄及び②雌でそれぞれ① 9.15、22.0 及び 22.6%、並びに② 18.6、11.3 及び 3.74%)。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雌雄ラットから採取された投与 72 時間後までの胆汁中には、主に M558-1/M630-1 及び M630-2 (酸化体) が検出された (投与放射能に対する割合は、①雄及び②雌でそれぞれ① 21.8 及び 8.53%、並びに② 3.66 及び 17.9%)。

## 4.4 排泄

### 4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果から、本薬及び本薬の代謝物は主に糞中に排泄されると考える旨を説明している。

- 胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットに <sup>14</sup>C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与した際の投与 168 時間後までの放射能の①尿及び②糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、雄及び雌でそれぞれ① 2.02 及び 1.68%、並びに② 96.1 及び 94.6% であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雌雄ラットに <sup>14</sup>C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与した際の投与 72 時間後までの放射能の胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、雄及び雌でそれぞれ 68.9 及び 53.7% であった。

### 4.4.2 乳汁中排泄

本薬及び I27 の乳汁中排泄は検討されていない。申請者は、本薬及び I27 の物理化学的性質 (本薬及び I27 の分子量: それぞれ 598.60 及び 540.57) 等を考慮すると、本薬及び I27 は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

<sup>18)</sup> CYP1A2、2C8、2C9、2D6、2E1 及び 3A 阻害剤として、それぞれ  $\alpha$ -ナフトフラボン (2  $\mu\text{mol/L}$ )、モンテルカスト (5  $\mu\text{mol/L}$ )、スルファフェナゾール (6  $\mu\text{mol/L}$ )、キニジン (8  $\mu\text{mol/L}$ )、クロルメチアゾール (24  $\mu\text{mol/L}$ ) 及びケトコナゾール (2  $\mu\text{mol/L}$ )、並びに CYP2B6 及び 2C19 阻害剤としてチクロピジン (24  $\mu\text{mol/L}$ ) が用いられた。

<sup>19)</sup> M558-1 及び M630-1 は共溶出したため、各代謝物の合計の投与放射能に対する割合を記載した。

## 4.5 薬物動態学的相互作用

### 4.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果に加え、臨床用量投与時の定常状態における本薬及び I27 の  $C_{max}$  (0.50 及び 0.21  $\mu\text{mol/L}$ <sup>20)</sup>) を考慮すると、臨床使用時において、本薬及び I27 による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒト肝ミクロソームと本薬又は I27 (いずれも 0.1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>21)</sup> 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬及び I27 は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬又は I27 (いずれも 0.1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) を NADPH 存在下又は非存在下でインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>22)</sup> とインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬及び I27 の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬及び I27 は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

### 4.5.2 酵素誘導

申請者は、以下の検討結果に加え、臨床用量投与時の定常状態における本薬及び I27 の  $C_{max}$  (0.50 及び 0.21  $\mu\text{mol/L}$ <sup>20)</sup>) を考慮すると、臨床使用時において、本薬及び I27 による CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性があると考えられる旨を説明している。なお、本薬と CYP2B6 及び 3A 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.R.2 CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- ヒト初代培養肝細胞を本薬又は I27 (いずれも 0.1~10  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下で 3 日間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。その結果、CYP2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量は、①本薬又は②I27 存在下において濃度依存的に増加し、それぞれ陽性対照<sup>23)</sup> の最大①110 及び 74.0%、並びに②110 及び 68.1%であった。一方、本薬及び I27 存在下において、CYP1A2 の mRNA 発現量に明確な増加は認められなかった。
- ヒト初代培養肝細胞を本薬 (0.01~20  $\mu\text{mol/L}$ ) 又は I27 (0.01~10  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下で 2 日間インキュベートし、CYP 分子種 (2C8、2C9 及び 2C19) の mRNA 発現量が検討された。その結果、CYP2C8 及び 2C9 の mRNA 発現量は、①本薬又は②I27 存在下において濃度依存的に増加し、それぞれ陽性

<sup>20)</sup> 海外第 I a/ I b 相試験 (101 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (G201 試験) において、進行固形癌患者 11 例に本薬 40 mg を QD 反復経口投与した際の本薬及び I27 の  $C_{max}$

<sup>21)</sup> CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン (50  $\mu\text{mol/L}$ )、ブプロピオン (100  $\mu\text{mol/L}$ )、パクリタキセル (20  $\mu\text{mol/L}$ )、トルブタミド (100  $\mu\text{mol/L}$ )、S-メフェニトイン (100  $\mu\text{mol/L}$ )、デキストロメトルファン (10  $\mu\text{mol/L}$ )、並びに CYP3A 基質としてミダゾラム (5  $\mu\text{mol/L}$ ) 及びテストステロン (100  $\mu\text{mol/L}$ ) が用いられた。

<sup>22)</sup> CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン (50  $\mu\text{mol/L}$ )、ブプロピオン (100  $\mu\text{mol/L}$ )、パクリタキセル (20  $\mu\text{mol/L}$ )、S-ワルファリン (5  $\mu\text{mol/L}$ )、S-メフェニトイン (100  $\mu\text{mol/L}$ )、デキストロメトルファン (10  $\mu\text{mol/L}$ )、並びに CYP3A 基質としてミダゾラム (5  $\mu\text{mol/L}$ ) 及びテストステロン (100  $\mu\text{mol/L}$ ) が用いられた。

<sup>23)</sup> CYP2B6 及び 3A の陽性対照として、それぞれフェノバルビタール (1,000  $\mu\text{mol/L}$ ) 及びリファンピシン (10  $\mu\text{mol/L}$ ) が用いられた。

対照<sup>24)</sup>の最大①315及び238%、並びに②456及び319%であった。一方、本薬又はI27存在下において、CYP2C19のmRNA発現量に濃度依存的な増加は認められなかったものの、CYP2C19のmRNA発現量の増加は、それぞれ陽性対照の最大423及び166%であった。

#### 4.5.3 トランスポーター

申請者は、以下の検討結果等から、I27はP-gp及びBCRPの基質であることが示されたものの、ヒトにおけるI27の糞中排泄率は低いこと(6.2.2.2参照)等を踏まえると、P-gp又はBCRP阻害剤との併用が本薬投与時の安全性及び有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒトP-gpを発現させたイヌ腎臓由来MDCK細胞株を用いて、P-gpを介した本薬及びI27(いずれも10 $\mu\text{mol/L}$ )の輸送が検討された。その結果、P-gp阻害剤(GF120918 10 $\mu\text{mol/L}$ )非存在下及び存在下における①本薬及び②I27のefflux ratioは、それぞれ①1.73及び1.08、並びに②3.56及び1.19であった。
- ヒトBCRPを発現させたMDCK細胞株を用いて、BCRPを介した本薬及びI27(いずれも10 $\mu\text{mol/L}$ )の輸送が検討された。その結果、BCRP阻害剤(Ko143 10 $\mu\text{mol/L}$ )非存在下及び存在下における①本薬及び②I27のefflux ratioは、それぞれ①1.03及び0.90、並びに②4.60及び1.55であった。
- ヒトOATP1B1、OATP1B3、MATE1又はMATE2-Kを発現させたヒト胎児腎臓由来HEK293細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬及びI27(いずれも1及び10 $\mu\text{mol/L}$ )の輸送が検討された。その結果、各トランスポーター非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬及びI27の取込み量の比は、いずれも2未満であった。
- ヒトOAT1、OAT3又はOCT2を発現させたHEK293細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬及びI27(いずれも0.1、1及び10 $\mu\text{mol/L}$ )の輸送が検討された<sup>25)</sup>。その結果、OAT1及びOAT3非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の取込み量の比は、1 $\mu\text{mol/L}$ ではそれぞれ2.13及び2.15であったものの、10 $\mu\text{mol/L}$ ではいずれも2未満であった。また、OAT1及びOAT3阻害剤(プロベネシド 200 $\mu\text{mol/L}$ )存在下において本薬の取込み量の低下は認められなかった。OCT2非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の取込み量の比、及び各トランスポーター非発現細胞株に対する発現細胞株におけるI27の取込み量の比は、いずれも2未満であった。

また、申請者は、以下の検討結果に加え、臨床用量投与時の定常状態における本薬及びI27の $C_{\text{max}}$ (0.50及び0.21 $\mu\text{mol/L}$ <sup>20)</sup>)等を考慮すると、臨床使用時において、本薬によるP-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3及びOCT2の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒトP-gp及びBCRPを発現させた膜小胞を用いて、P-gpの基質(N-メチルキニジン 5 $\mu\text{mol/L}$ )及びBCRPの基質(Lucifer yellow 10 $\mu\text{mol/L}$ )の輸送に対する本薬(P-gpでは0.08~50 $\mu\text{mol/L}$ 、BCRPでは0.016~10 $\mu\text{mol/L}$ )及びI27(0.08~50 $\mu\text{mol/L}$ )の阻害作用が検討された。その結果、本薬はP-gp及びBCRPの基質の輸送に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$ 値はそれぞれ17.4及び6.82 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、I27はP-gpの基質の輸送に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$ 値は36.1 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、I27はBCRPの基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

<sup>24)</sup> CYP2C8、2C9及び2C19の陽性対照として、リファンピシン(10 $\mu\text{mol/L}$ )が用いられた。

<sup>25)</sup> 本薬及びI27 0.1 $\mu\text{mol/L}$ では、OAT1、OAT3及びOCT2非発現細胞株及び発現細胞株における本薬及びI27の取込み量は、いずれも定量下限未満であった。

- ヒト OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質<sup>26)</sup> の輸送に対する本薬 (0.3~40 µmol/L) 及び I27 (0.3~100 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 2.13、0.92 及 28.5 µmol/L であった。一方で、本薬は OATP1B1 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。また、I27 は OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 17.6、18.6、21.6 及び 24.9 µmol/L であった。
- ヒト OAT1、OAT3 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質<sup>27)</sup> の輸送に対する本薬 (0.1~40 µmol/L) 及び I27 (0.1~100 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬及び I27 は OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、本薬の投与量及び濃度はメシル酸塩換算量で記載する。

##### 5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験が実施され、本薬の経口投与における急性毒性が評価された (表 11)。いずれの動物種においても死亡例は認められず、概略の致死量は、ラット及びイヌでそれぞれ 600 mg/kg 超及び 120 mg/kg 超と判断された。単回投与後の急性症状として、イヌで液状便が認められた。

表 11 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な急性毒性に関連する所見	概略致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	0*、30、150、600	特記所見なし	>600	4.2.3.1-1
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	0*、10、40、120	120：液状便	>120	4.2.3.1-2

\*：1%ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) 溶液

##### 5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験が実施された (表 12)。主な毒性所見として、臍臓、糖代謝、皮膚及び粘膜、免疫・造血系並びに生殖器系の異常所見がラット及びイヌで共通に認められた。また、ラットで大腿骨及び内分泌系器官 (下垂体、甲状腺、副腎) の異常所見、並びにイヌで消化管の異常所見が認められた。試験で認められた主な所見について、申請者は以下のように説明している。な

<sup>26)</sup> OATP1B1 及び OATP1B3 の基質としてアトルバスタチン (0.2 µmol/L)、MATE1 及び MATE2-K の基質としてメトホルミン (5 µmol/L) がそれぞれ用いられた。

<sup>27)</sup> OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質として、それぞれ *p*-アミノ馬尿酸 (20 µmol/L)、フロセミド (5 µmol/L) 及び 1-メチル-4-フェニルピリジニウム (5 µmol/L) が用いられた。

お、生殖器及び骨への影響については、それぞれ「5.5 生殖発生毒性試験」及び「5.R.1 骨への影響について」の項に記載する。

- 膵臓及び糖代謝の異常所見について、本薬が PI3K/AKT によるグルコースの細胞内輸送及びグリコーゲン合成を阻害することにより (Int J Biol Sci 2018; 14: 1483-96、Adv Clin Chem 2014; 66: 173-240、Oncogene 2006; 25: 4683-96 等) 血糖及び尿糖が高値となり、その代償性変化としてインスリン産生亢進、膵島細胞肥大・過形成・変性・壊死・間質浮腫・線維化等が誘導されたもの (Integr Cancer Ther 2022; 21: 1-14、Breast Cancer Res Treat 2020; 181: 233-48) と考えられる。
- 皮膚及び粘膜、免疫・造血系、並びに消化管の異常所見について、PI3K/AKT シグナル伝達経路はケラチノサイトの分化、免疫・造血系の調節、上皮・腺組織における細胞増殖に関与していることから (J Biol Chem 2005; 280: 32856-65、Nat Rev Immunol 2022; 22: 687-700、CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2022; 11: 616-27 等)、本薬の薬理作用によるものと考えられる。
- ラットで認められた内分泌系器官の異常所見について、本薬投与に伴う持続的な体重減少により全身性の代謝及び内分泌が低下したことに伴うものであり、本薬の直接作用ではないと考えられる。

いずれの試験においても低用量から毒性が発現し、イヌを用いた 4 週間及び 13 週間反復経口投与毒性試験を除いて無毒性量は求められていない。イヌを用いた 4 週間及び 13 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量 (0.3/0.05 mg/kg/日及び 0.2 mg/kg/日) における本薬の血中曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>) は 54 ng・h/mL 及び 218 ng・h/mL (雌雄合算平均) であり、臨床用量投与時の本薬の AUC<sub>0-24h</sub> (5,279 ng・h/mL)<sup>28)</sup> の約 0.01 倍及び 0.04 倍であった。

なお、糖代謝、並びに皮膚及び粘膜に関連する所見のヒトでの安全性については「7.R.3.4 高血糖」及び「7.R.3.5 皮膚障害」の項で引き続き議論する。

表 12 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量*1 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	28 日間 + 回復 28 日間	0*2、1 (雌のみ)、 3、8、24 (雄のみ)	≥1: 摂餌量・体重低値、血中インスリン高値、膵臓・胸腺・子宮・卵巣重量低値 (雌) ≥3: 摂餌量・体重低値、血中インスリン高値 (雄)、網状赤血球数低値、尿糖、血中グルコース高値、膵島細胞変性・過形成、膵島洞様毛細血管拡張、皮膚毛包萎縮、大腿骨・胸骨骨髓細胞枯渇、大腿骨骨端軟骨肥厚、膵臓髓外造血細胞枯渇、黄体出血、発情周期異常 (雌) ≥8: 血中グルコース高値、尿糖、膵臓重量低値、膵島細胞変性・過形成、膵島洞様毛細血管拡張、大腿骨骨髓細胞枯渇 (雄) 24: 網状赤血球数低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット高値、白血球数・好中球数高値、血小板数低値、血中尿素窒素・AST・ALT・コレステロール・グロブリン高値、血中 A/G 比・ナトリウム・カリウム・クロール低値、リンパ節・パイエル板リンパ球枯渇、膵臓髓外造血細胞枯渇、皮膚毛包萎縮、胸骨骨髓細胞枯渇、大腿骨骨端軟骨肥厚 (雄) 8: 被毛異常、円背位、削瘦、失禁、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット高値、白血球数・好中球数高値、血小板数低値、血中 AST・ALP・尿素窒素・コレステロール・グロブリン高値、A/G 比・クロール低値、胸腺・リンパ節・パイエル板リンパ球枯渇 (雌)	—	4.2.3.2-1

<sup>28)</sup> 海外第 I a/ I b 相試験 (101 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (G201 試験) において進行固形癌患者 11 例に本薬 40 mg を QD 反復経口投与した際の AUC<sub>0-24h</sub>

試験系	投与経路	投与期間	用量*1 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				回復性評価期： ≥3：摂餌量・体重低値（雄）		
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	13週間 ＋ 回復 28日間	0*2、0.3（雌のみ）、 1（雌のみ）、3、8 （雄のみ）、24（雄 のみ）	<p><u>死亡・早期安楽殺例：</u> 24：3/15例（雄） 腹部膨満、被毛汚れ、耳蒼白、摂餌量・体重低値、削瘦、口腔粘膜炎症、円背位、ヘモグロビン・ヘマトクリット・赤血球数・血小板数・リンパ球数・血中アルブミン・クロール低値、フィブリノゲン・血中ALT・AST・GGT・総ビリルビン・尿素窒素・グルコース・コレステロール高値、胸腺・脾臓・前立腺・精嚢小型化、胸腺・睪臓・大腿二頭筋ゼリー状変化、胸腔・腹腔内滲出液、大腿骨骨端軟骨異形成、脾臓萎縮・色素沈着・アミロイドーシス、上皮萎縮（食道・皮膚・角膜・前立腺・精嚢・気管・唾液腺・顎下腺・ハーダー腺）、下垂体・甲状腺萎縮、精巣精母細胞変性・壊死、精巣上体細胞残屑・単細胞壊死、副腎皮質束状帯肥大・うっ血・出血、心筋変性・壊死、肺出血・肺泡マクロファージ増加</p> <p><u>生存例：</u> ≥0.3：体重低値、脾臓・副腎・子宮重量低値、赤脾髄色素沈着、脾臓髓外造血、胸骨骨髓造血低下、リンパ球細胞充実性低下（下顎リンパ節、腸間膜リンパ節）、下垂体・副腎萎縮（雌） ≥1：摂餌量低値、胸腺リンパ球細胞充実性低下、食道扁平上皮萎縮（雌） ≥3：体重低値、脾臓重量低値、脾臓髓外造血（雄） ≥8：摂餌量低値、胸骨骨髓造血低下（雄） 24：口腔粘膜炎症、腹部膨満、被毛汚れ、円背位、耳蒼白、自発運動低下、精巣小型化、流涎、大腿骨骨端軟骨異形成・骨髓腔海綿骨減少・骨形成低下、赤脾髄色素沈着、白脾髄リンパ球細胞密度低下、リンパ球細胞充実性低下（胸腺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節）、食道扁平上皮萎縮、睪臓島細胞過形成（雄） 3：口腔粘膜炎症、腹部膨満、被毛汚れ、円背位、耳蒼白、胸腺重量低値、大腿骨骨端軟骨異形成・骨髓腔海綿骨減少・骨形成低下、白脾髄リンパ球細胞密度低下、睪臓島細胞過形成・間質浮腫、子宮・膈粘膜炎縮、卵巣黄体出血、卵巣色素沈着、甲状腺萎縮（雌）</p> <p>回復性評価期 ≥1：頭部脱毛、胸骨骨髓造血低下（雌） 24：歯肉口腔粘膜炎傷、腹部膨満、被毛汚れ、円背位、耳蒼白、自発運動低下、精巣小型化、流涎、摂餌量・体重低値（雄） 3：摂餌量・体重低値、卵巣黄体出血、卵巣色素沈着（雌）</p>	—	4.2.3.2-3
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	26週間 ＋ 回復 6週間	0*2、0.3（雌のみ）、 1、3、8（雄のみ）	<p><u>死亡・早期安楽殺例：</u> 8：1/15例（雄） 耳蒼白、削瘦、被毛汚れ、口腔粘膜炎症、切歯破損、円背位、流涎、眼赤色化、後肢腫脹、四肢蒼白・冷感、体重低値、胸腔黄色滲出液、大腿骨骨端軟骨異形成、胸骨骨髓細胞充実性低下、脾臓色素沈着・萎縮、腸間膜リンパ節色素沈着・リンパ球減少、腸管関連リンパ節リンパ球減少、複数臓器炎症性/非炎症性増殖性細菌（敗血症） 3：1/15例（雄）*5</p>	—	4.2.3.2-5

試験系	投与経路	投与期間	用量*1 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				<p>腹部膨満、活動性低下、耳・四肢蒼白、不安定歩行、口吻部・前肢被毛赤色化、円背位、体重低値、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット・MCHC・血中総蛋白・アルブミン・ナトリウム・クロール低値、APTT 短縮、RDW・網状赤血球数・血小板・白血球数・好中球数・血中 ALT・AST・ALP・GGT・CK・総ビリルビン・グルコース・尿素窒素・クレアチニン・カリウム高値、右腎腫瘍、肝臓硬組織化・暗赤色化、胸腺・脾臓小型化、副腎腫大・蒼白化、大網白色結節・暗赤色化</p> <p><u>生存例：</u>            ≥0.3：摂餌量・体重低値、脾臓・副腎・子宮重量低値、膵臓膵島細胞過形成、胸骨骨髓造血細胞充実性低下、脾臓色素沈着、卵巣萎縮・卵胞嚢胞、膵外分泌枯渇、食道粘膜・膣粘膜萎縮（雌）            ≥1：膵臓膵島細胞過形成・線維症（雄）、耳蒼白、ヘモグロビン・ヘマトクリット・MCV・MCH 低値、血中コレステロール高値、白脾髄リンパ球減少、卵巣黄体出血、子宮/子宮頸部萎縮（雌）            ≥3：耳蒼白、摂餌量・体重低値、脾臓重量低値（雄）            8：耳介腫脹、口腔粘膜炎症（雄）            3：腹部膨満（雄）、口腔粘膜炎症、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・MCV・MCH・白血球数・リンパ球数低値、RDW 高値、血中尿素窒素高値、大腿骨骨端軟骨異形成・骨形成低下、胸腺・腸間膜リンパ節リンパ球減少、腸間膜リンパ節色素沈着、唾液腺・顎下腺分泌枯渇（雌）</p> <p><u>回復性評価期</u>            ≥1：体重低値（雄）、胸骨骨髓造血低下（雌）            ≥0.3：体重低値（雌）            3：膵島細胞過形成、大腿骨骨端軟骨異形成、卵巣萎縮・卵胞嚢胞（雌）</p>		
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	28日間 + 回復 28日間	0*2、0.3/0.05*3、 0.8/0.2*3、2.4*4	<p><u>死亡・早期安楽殺例：</u>            2.4：1/5例（雄）、1/5例（雌）            摂餌量・体重低値、削瘦、自発運動減少、体位変化、口腔粘膜炎症、歩行困難、流涎、鼻口部腫脹、異常便、眼/口腔内分泌物、赤血球数高値、網状赤血球数低値、白血球数・好中球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット高値、血中ナトリウム・クロール・A/G 比低値、血中 ALP・トリグリセリド・コレステロール高値、胸腺小型化、皮膚炎症・潰瘍、消化管液体・黒色内容物、膵臓腺房細胞変性・萎縮、胸腺・腸間膜/下顎リンパ節・パリエル板・脾臓リンパ球枯渇、下顎リンパ節急性炎症、消化管粘膜びらん・潰瘍・腺上皮空胞化・腺拡張、皮膚・食道上皮萎縮、胸骨骨髓細胞増加</p> <p><u>生存例：</u>            ≥0.3/0.05：血中インスリン高値*6            ≥0.8/0.2：軟便・液状便、自発運動低下、嘔吐*7、網状赤血球数低値、白血球数・好中球数高値、APTT 延長、血中グロブリン高値、血中 A/G 比低値、血中ナトリウム・クロール低値、胸腺小型化・リンパ球減少            2.4：粘液便、口腔粘膜炎症、体位変化、流涎、削瘦、皮膚張力変化、振戦、不安定歩行、眼・鼻孔・口腔分泌物、鼻口部腫脹、摂餌量・体重低値、体温高値、平均動脈圧・拡張期血圧低値、網状赤血球数低値、白血球数・好中球数高値、血中アルブミン低値、コレステロール・血中グルコース高値、血中カリウム低値、皮膚・口腔内炎症/潰瘍、胸腺重量低値、膵臓腺房細</p>	0.3/0.05	4.2.3.2-2

試験系	投与経路	投与期間	用量*1 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				胞変性・萎縮、胸腺・リンパ節・パイエル板リンパ球枯渇、骨髄細胞増加、胃・大腸粘膜腺拡張、精細管変性・萎縮、精巣上体精子減少  回復性評価期： 2.4：角膜表面混濁*8、胸腺リンパ球枯渇、精細管変性・萎縮、精巣上体精子減少 0.8/0.2：胸腺小型化		
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	13週間 + 回復 27日間	0*2、0.05、0.2、0.5	0.5：嘔吐、軟便、A/G比低値、血中グロブリン高値、ALT高値、腸管関連リンパ組織・腸間膜リンパ節リンパ球細胞充実性低下	0.2	4.2.3.2-4
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	39週間 + 回復 6週間	0*2、0.05、0.2、0.5	≥0.05：軟便・液状便、口腔粘膜炎症、嘔吐、体重低値 ≥0.2：口腔粘膜蒼白、頭部・前肢・後肢隆起、腸管関連リンパ組織・腸間膜リンパ節リンパ球減少 0.5：粘液便、摂餌量低値、フィブリノゲン高値、ALP・CK高値、脾臓重量低値、脾臓リンパ球減少  回復性評価期： ≥0.2：頭部被毛淡色化 0.5：ALP・CK高値	—	4.2.3.2-6

\*1：ラット及びイヌ 28日間反復投与毒性試験は水和物換算量、その他の試験はメシル酸塩換算量、\*2：1%HPMC溶液、\*3：忍容性が認められなかったため、投与9日目で減量、\*4：投与15日目で雄2例、20日目で雌1例及び24日目で雌1例を投与中止、\*5：悪性腎間葉系腫瘍による死亡であり、本薬との関連性はないと判断された、\*6：1例のみに認められ関連する病理組織学的所見を伴っていなかったため毒性学的意義は低いと判断された、\*7：2.4 mg/kg/日群を除く、\*8：眼分泌物増加に関連すると判断された

### 5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames試験）、CHL細胞を用いる染色体異常試験及びマウスの骨髄小核試験が実施され（表13）、検討された条件下では本薬の遺伝毒性は認められなかった。

表13 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames試験	ネズミチフス菌：TA97、TA98、TA100、TA102、TA1535	S9-/+	0*1、125、250、500、1,000、2,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
	染色体異常試験	CHL細胞	S9- (4時間)	0*1、10、20、50、75 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9+ (4時間)	0*1、20、50、100、120 µg/mL		
S9- (24時間)	0*1、2、4、9、12 µg/mL					
in vivo	小核試験	雄マウス（ICR）、経口、骨髄		0*2、5、15、50、100、200 mg/kg (1日1回2日間投与)	陰性	4.2.3.3.2-1

\*1：DMSO、\*2：1%HPMC溶液

### 5.4 がん原性試験

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

## 5.5 生殖発生毒性試験

妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された（表 14）。臨床曝露量未満に相当する用量（0.3 mg/kg/日）の本薬投与により、胚・胎児に対する主な毒性所見として、胚・胎児死亡、胎児体重減少、骨格奇形及び骨格変異が認められた。申請者は、本薬による胚・胎児発生への影響が示唆されたことから、当該試験成績を添付文書で情報提供するとともに、妊娠可能な女性に本薬投与中及び最終投与後 1 週間<sup>29)</sup> は適切な避妊を行うよう指導する旨を添付文書において注意喚起する旨を説明している。

表 14 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児の発生に関する試験	雌性ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6 日～15 日	0 <sup>*1</sup> 、0.03、0.1、0.3	<p>【母動物】 ≥0.03：体重増加量低値</p> <p>【胚・胎児】 0.3：胎児生存率低値、着床後死亡率・吸収胎児数高値、死産、胎盤重量・胎児体重低値、頭殿長・胎児尾長低値、短尾・無尾<sup>*2</sup>、胸椎・胸骨ダンベル型<sup>*2</sup>、胸骨・上後頭骨・頭頂間骨・肋骨骨化遅延<sup>*3</sup>、仙椎・尾椎・胸骨骨化点減少<sup>*3</sup></p>	母動物：0.03 未満 胚・胎児：0.1	4.2.3.5.2-1

\*1：1%HPMC 溶液、\*2：奇形所見、\*3：変異所見

また、申請者は、以下の点を踏まえると、本薬は雌雄の受胎能に悪影響を及ぼす可能性があることから、添付文書において情報提供する必要がある旨を説明している。

- ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において臨床曝露量未満に相当する用量から雌雄生殖器系に異常所見が認められたが、ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験を除いて下垂体の変化を伴っていなかったことから、本薬は下垂体-性腺軸ではなく雌雄生殖器系に直接的な影響を及ぼすと考えられること
- PI3K/AKT シグナル伝達は卵胞発達、卵母細胞の生存及び子宮腺の増殖に重要な役割を果たしていること (Science 2008; 319: 611-3、Hum Mol Genet 2009; 18: 2813-24、Biol Reprod 2010; 82: 246-56 等)
- 雄性生殖器への影響は本薬投与によるストレス又は体重変動による二次的なものである可能性があるものの、雄若齢マウスにおいて PI3K シグナル伝達阻害に起因する高レプチン血症が生殖能力の低下等を引き起こすことが報告されており (Biomed Res Int 2017; 3756089)、PI3K $\alpha$  阻害による上皮又は腺組織の細胞増殖阻害は精巣の萎縮・変性・壊死を誘発する可能性があること (Mol Biol Cell 2010; 21: 704-11、Development 2007; 134: 1853-9、Environ Toxicol Pharmacol 2017; 53: 145-50)

## 5.6 その他の毒性試験

### 5.6.1 光安全性試験

マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込み光毒性試験及びラットを用いた光毒性試験が実施された（表 15）。申請者は、マウス線維芽細胞において、本薬は光毒性ポテンシャルを有することが示唆されたものの、白色及び有色ラットを用いた光毒性試験において本薬は臨床用量投与時の本薬の

<sup>29)</sup> 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、本薬及び I27 のヒトでの半減期（本薬：21～23 時間、I27：約 28 時間）の 5 倍の期間に基づき設定された。

$C_{max}$  (297 ng/mL)<sup>30)</sup> の 3~10 倍に相当する用量まで光毒性に関連する皮膚所見は認められず、臨床試験においても光毒性を示唆する有害事象は報告されていないことから、本薬の臨床使用における光毒性の懸念は低い旨を説明している。

表 15 光安全性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	0*1、0.094、0.202、0.435、0.936、2.01、4.33、9.3、20 µg/mL で UVA (5 J/cm <sup>2</sup> ) を照射	IC <sub>50</sub> : 1.020 µg/mL (PIF : 16.190、MPE : 0.328) 光毒性あり	4.2.3.7.7-1
白色ラット (Sprague Dawley)	雄に本薬 0*2、100、300、600 mg/kg 及び雌に本薬 0*2、3、10、30 mg/kg を単回経口投与した後、UVA (10 J/cm <sup>2</sup> ) を照射	所見なし	4.2.3.7.7-2
有色ラット (Brown Norway)	雄に本薬 0*2、100、300、600 mg/kg 及び雌に本薬 0*2、3、10、30 mg/kg を 3 日間 QD 経口投与した後、UVA (10 J/cm <sup>2</sup> ) を照射	死亡例*3 : 0 : 雌 1/4 例 3 : 雌 1/4 例 10 : 雌 2/4 例 30 : 雌 2/4 例 100 : 雄 1/4 例 削瘦、屈曲姿勢、立毛 光毒性に関連する皮膚所見は認められなかった。	4.2.3.7.7-3

\*1 : 0.0004% SDS 溶液、\*2 : 1% HPMC 溶液、\*3 : 本薬の毒性及び麻酔の影響による死亡と判断された

## 5.6.2 不純物の安全性評価

本薬の原薬及び製剤において、ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインで規定された安全性確認が必要な閾値を超える不純物は確認されていない。

## 5.6.3 代謝物の安全性評価

ヒトにおいて本薬投与に関連するすべての物質の総曝露量の約 30% を占める主要代謝物として I27 が検出された (6.2.2.1 参照)。申請者は、以下の点を踏まえると、I27 が本薬を超える安全性上の懸念を有する可能性は低い旨を説明している。

- イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験の 2.4 mg/kg/日投与群の I27 の全身曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub> : 3,562 ng·h/mL (雄)、1,983 ng·h/mL (雌)) は、臨床用量投与時の I27 の AUC<sub>0-24h</sub> (2,439 ng·h/mL)<sup>31)</sup> と比較して約 0.8~1.5 倍であったこと
- イヌ及びラットにおける I27 の総薬物関連曝露量は、それぞれ約 50% 及び最大約 8% であったが、ラットとイヌで毒性標的臓器は共通しておりイヌに特異的な毒性は認められなかったこと
- I27 の細菌を用いる復帰突然変異試験及び CHL 細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験はいずれも陰性であったこと

また、申請者は、本薬は臨床曝露量未満に相当する用量で催奇形性を示すことが明らかになっていることから (5.5 参照)、I27 を用いた胚・胎児発生毒性試験の実施意義は低い旨を説明している。

<sup>30)</sup> 海外第 I a/ I b 相試験 (101 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (G201 試験) において進行固形癌患者 11 例に本薬 40 mg を QD 反復経口投与した際の  $C_{max}$

<sup>31)</sup> 海外第 I a/ I b 相試験 (101 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (G201 試験) において進行固形癌患者 11 例に本薬 40 mg を QD 反復経口投与した際の AUC<sub>0-24h</sub>

## 5.R 機構における審査の概略

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

### 5.R.1 骨への影響について

ラットを用いた反復投与毒性試験で認められた大腿骨骨端軟骨（成長板）の異常所見のヒトにおける安全性について、申請者は以下のように説明している。

ラットにおいて大腿骨骨端軟骨異形成が 13 週間及び 26 週間のいずれの反復投与毒性試験でも認められ、骨端軟骨の不規則な肥厚、骨髓腔に付着する海綿骨の減少及び骨形成の低下を伴っていた。PI3K は骨芽細胞と破骨細胞の両方の機能に関与し骨形成及び骨吸収に重要な役割を果たしており（Bone 2004; 34: 3-12）、AKT ノックダウンにより PI3K シグナル伝達経路を阻害すると骨形成及び骨密度の低下を引き起こすことが報告されている（Genes Dev 2003; 17: 1352-65、Bone 2009; 45: 1133-45、PLoS One 2007; 2: e1058）。したがって、本薬投与後のラットで認められた大腿骨の異常所見は本薬の薬理作用に起因するものと考えられる。しかしながら、本申請における本薬の投与対象患者は骨端軟骨の閉鎖が完了した成人であること及び臨床試験において骨に関連する有害事象は報告されていないことから、成人へのリスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の成人への投与にあたり骨へのリスクは低い旨の申請者の説明は受入れ可能である。しかしながら、本薬の投与対象を小児に拡大する際には、臨床試験で適切にモニタリングを行い、成長期の骨への影響について慎重に評価する必要がある。

### 5.R.2 妊婦への投与について

申請者は、本薬の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について、以下のように説明している。

本薬は胚・胎児毒性を有することから（5.5 参照）、リスクと有益性の観点から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与には慎重な検討が必要と考える。本薬については、PIK3CA 遺伝子変異を有する進行・再発の OCCC は重篤で予後不良な疾患であること等を考慮すると、患者及びその家族に対して本薬投与による胎児への潜在的リスクについて十分に説明がなされることを前提として、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬を投与することは許容されると考える。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

### 5.R.3 男性患者の避妊について

申請者は、男性患者における避妊について、以下のように説明している。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において胎児への影響が認められている（5.5 参照）。本薬及び I27 の精液中濃度及び精液を介した女性パートナーへの移行に関する情報は得られていないが、精液を介して本薬及び I27 が移行したと仮定した場合の女性パートナーの本薬及び I27 の推定血中濃度の

和は 0.411 ng/mL<sup>32)</sup> であり、当該濃度と比較して、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (5.5 参照) における胚・胎児発生に対する無毒性量 (0.1 mg/kg/日) 投与時の母動物の本薬及び I27 の血中曝露量の和 (C<sub>max</sub> : 24.4 ng/mL) は約 59 倍であった。当該比は、ICH S5 ガイドラインで示されている医薬品の臨床使用において懸念が小さいとされる 25 倍の安全域を上回っていることから、「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスに係る「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集 (Q&A)」の一部改正等について」(令和 5 年 2 月 16 日付け事務連絡) を踏まえ、男性患者の避妊は不要と判断した。

機構は、本申請における投与対象患者に男性は含まれないが、本薬の投与対象が男性にも拡大する際には、提示された資料から男性避妊を不要とする申請者の説明は受入れ可能と判断した。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、液剤及び錠剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された (表 16)。なお、市販予定製剤は本薬 10 mg を含有するフィルムコーティング錠であり、当該製剤と G201 試験で用いられた素錠 10 mg との間の生物学的同等性は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 67 号、令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号により一部改正) に従って実施された溶出試験により確認されている。

表 16 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
<sup>14</sup> C 標識体を含有する経口液剤	海外第 I 相試験 (105 試験)
素錠 (1、10 及び 50 mg)	海外第 I a/ I b 相試験 (101 試験 <sup>*1</sup> )、海外第 I 相試験 (104 試験 <sup>*2</sup> )、海外第 I b 相試験 (G102 試験 <sup>*2</sup> )、国際共同第 II 相試験 (G201 試験 <sup>*2</sup> )

\*1 : 第 I b 相パートでは 10 mg 錠のみが用いられた、\*2 : 10 mg 錠のみが用いられた

ヒト血漿中における本薬及び I27 (アミド加水分解体) の定量は、LC-MS/MS 法により行われた (本薬及び I27 の定量下限 : それぞれ 1.50~2.585 及び 0.50~1.0 ng/mL<sup>33)</sup>) 。

#### 6.1.1 海外試験

##### 6.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 104 試験<2022 年 6 月~7 月>)

健康成人 18 例 (PK 解析対象は 18 例) を対象に、食事が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、表 17 のいずれかの投与順序で本薬 40 mg を空腹時<sup>34)</sup> 又は低脂肪食<sup>35)</sup> 若しくは高脂肪食<sup>36)</sup> の摂取 30 分後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 14 日間以上とされた。

<sup>32)</sup> 海外第 I a/ I b 相試験 (101 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (G201 試験) において進行固形癌患者 11 例に本薬 40 mg を QD 反復経口投与した際の C<sub>max</sub> (本薬 : 297 ng/mL 及び I27 : 114 ng/mL) を精液中薬物濃度とし、精液量を 5 mL、精液中の全薬物が女性パートナーの全血量 5,000 mL に移行すると仮定して算出された。

<sup>33)</sup> 本薬及び I27 の定量下限について、海外第 I 相試験 (105 試験) では定量下限 2.5 及び 1.00 ng/mL、海外第 I 相試験 (101 試験第 I a 相) では定量下限 1.50 及び 0.50 ng/mL、その他の臨床試験では定量下限 2.585 及び 1.000 ng/mL の測定法がそれぞれ用いられた。

<sup>34)</sup> 投与前 10 時間及び投与後 4 時間絶食

<sup>35)</sup> 総カロリー 400~500 kcal のうち、脂質を約 25% 含む。

<sup>36)</sup> 総カロリー 800~1,000 kcal のうち、脂質を約 50% 含む。

表 17 各投与群の各投与期における用法

投与順序	第 1 期	第 2 期	第 3 期
1	空腹時	高脂肪食摂取後	低脂肪食摂取後
2	空腹時	低脂肪食摂取後	高脂肪食摂取後
3	高脂肪食摂取後	空腹時	低脂肪食摂取後
4	高脂肪食摂取後	低脂肪食摂取後	空腹時
5	低脂肪食摂取後	空腹時	高脂肪食摂取後
6	低脂肪食摂取後	高脂肪食摂取後	空腹時

その結果、空腹時投与に対する①低脂肪食後投与又は②高脂肪食後投与における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.76 [1.60, 1.93] 及び 1.35 [1.29, 1.41]、並びに②1.51 [1.35, 1.70] 及び 1.40 [1.33, 1.46] であり、I27 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.44 [1.35, 1.55] 及び 1.30 [1.20, 1.40]、並びに②1.45 [1.35, 1.57] 及び 1.36 [1.28, 1.44] であった。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 国際共同試験

#### 6.2.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : G201 試験<2021年10月～実施中 [データカットオフ日: 20■年■月■日] >)

化学療法歴のある *PIK3CA* 遺伝子変異陽性の OCCC 患者 93 例 (PK 解析対象は 80 例)<sup>37)</sup> を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、本薬 40 mg を空腹時<sup>38)</sup> に QD 経口投与することとされ、血漿中本薬及び I27 濃度が検討された。

第Ⅱ相パートにおける本薬及び I27 の血漿中濃度は表 18 のとおりであった。

表 18 本薬及び I27 の血漿中濃度

測定日	測定対象	例数	投与前濃度 (ng/mL)
第 1 サイクル第 8 日目	本薬	8	179.8±58.8
	I27	8	140.0±48.2
第 1 サイクル第 15 日目	本薬	7	134.3±146.6
	I27	7	82.53±73.5
第 2 サイクル第 1 日目	本薬	71	107.0±96.7
	I27	71	61.01±58.0
第 3 サイクル第 1 日目	本薬	63	138.7±80.2
	I27	63	82.38±61.7
第 4 サイクル第 1 日目	本薬	54	141.7±69.6
	I27	54	88.65±44.6
第 5 サイクル第 1 日目	本薬	50	116.8±78.6
	I27	50	67.54±49.5

平均値±標準偏差

また、Safety run-in パートに組み入れられた日本人患者における本薬及び I27 の PK パラメータは表 19 のとおりであった。

<sup>37)</sup> 日本人患者を対象とした Safety run-in パート 4 例 (PK 解析対象は 4 例) を含む。

<sup>38)</sup> 朝食摂取の 2 時間後に本薬を投与し、投与後 1 時間は食事を避ける。

表 19 本薬及び I27 の PK パラメータ

測定日 (日)	測定 対象	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL)
1	本薬	4	196±37.5	3.92 (1.85, 5.72)	2,700±232
	I27	4	37.0±12.8	6.87 (3.93, 23.6)	738±236
29	本薬	4	422±131	5.99 (3.92, 8.10)	7,610±2,410
	I27	4	134±35.0	7.85 (3.92, 24.0)	2,990±818

平均値±標準偏差、\*：中央値（最小値，最大値）

## 6.2.2 海外試験

### 6.2.2.1 海外第 I a/ I b 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 101 試験 第 I a 相パート<2018 年 5 月~20■年 ■月 >)

進行固形癌患者 51 例 (PK 解析対象は 36 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、血漿中本薬及び I27 濃度が検討された。

- 第 I a 相用量漸増パート：本薬 1、5、10 又は 20 mg を、第 1 日目の空腹時<sup>34)</sup> に単回経口投与し、第 7 日目までに DLT が発現しなかった場合、第 8 日目以降は第 1 日目と同じ用量を空腹時に QD 経口投与、又は、本薬 40 若しくは 60 mg を空腹時に QD 経口投与
- 第 I a 相用量拡大パート：本薬 20、30 又は 40 mg を空腹時に QD 経口投与

本薬及び I27 の PK パラメータは表 20 のとおりであった。

表 20 本薬及び I27 の PK パラメータ

用量 (mg)	測定日 (日)	測定対象	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
1	1	本薬	1	4.60	1	—	—
		I27	1	1.43	8	28.4	—
	28 <sup>*2</sup>	本薬	1	4.76	4	—	—
		I27	1	3.18	4	57.5	—
5	1	本薬	1	24.6	2	266	17.8
		I27	1	10.2	8	207	—
	28 <sup>*2</sup>	本薬	1	56.2	1	582	—
		I27	1	35.5	2	757	—
10	1	本薬	2	43.0、43.2	4、4	648、599	12.8、25.2
		I27	2	8.25、7.15	8、12	176、145	27.8、57.9
	28 <sup>*2</sup>	本薬	2	77.4、80.5	2、4	1,150、1,320	—
		I27	2	26.0、32.6	4、4	502、612	—
20	1	本薬	6	56.3±26.2	2.00 (1.00, 2.00)	760±358	20.8
		I27	6	14.7±8.52	23.8 (8.00, 24.0)	296±177	—
	28 <sup>*2</sup>	本薬	6	154±48.9	2.99 (1.00, 4.00)	2,618±730	—
		I27	6	85.4±47.3	4.00 (3.00, 6.00)	1,819±1,010	—
30	1	本薬	12	96.5±28.9	3.50 (2.00, 8.03)	1,298±292	—
		I27	12	18.3±5.75	23.9 (6.00, 23.9)	352±122	—
	28 <sup>*2</sup>	本薬	12	187±71.2	3.00 (1.00, 12.0)	3,512±1,300	—
		I27	12	63.8±31.4	6.00 (3.00, 23.9)	1,341±683	—
40	1	本薬	3	97.9±27.9	2.00 (2.00, 3.00)	1,308±403	—
		I27	3	22.7±11.0	23.9 (8.00, 23.9)	421±186	—
	28 <sup>*2</sup>	本薬	7	224±79.4	4.00 (1.00, 6.00)	3,937±1,436	—
		I27	7	100±27.2	4.00 (1.00, 4.00)	2,071±645	—
60	1	本薬	5	126±35.1	4.00 (1.00, 7.97)	1,928±799	—
		I27	5	30.5±11.0	23.8 (4.00, 24.0)	582±205	—
	28 <sup>*2</sup>	本薬	5	221±29.5	1.00 (1.00, 4.00)	4,047±957	—
		I27	5	107±37.9	6.00 (6.00, 8.00)	2,253±860	—

平均値±標準偏差 (1 又は 2 例の場合は個別値)、—: 算出せず、\*1: 中央値 (最小値, 最大値)、\*2: 反復投与開始からの日数

### 6.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-2 : 105 試験 <20■■年■月〜■月>)

健康成人 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、本薬のマスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、<sup>14</sup>C 標識体 40 mg を単回経口投与することとされ、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 120 時間後までの血漿中において、主に未変化体及び I27 が検出された (血漿中総放射能の AUC に対する割合は、それぞれ 48.6 及び 51.0%)。投与 480 時間後までの放射能の尿中排泄率 (投与放射能に対する割合) は 9.60% であり、主に未変化体及び I27 が検出された (投与放射能に対する割合は、それぞれ 1.12 及び 6.35%)。投与 480 時間後までの放射能の糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は 86.5% であり、主に未変化体、I27 及び M514 (I27 のジエチル化体) が検出された (投与放射能に対する割合は、それぞれ 65.9、4.98 及び 6.92%)。

### 6.2.3 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与

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

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

下記の点を考慮すると、軽度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。一方で、中等度又は重度の肝機能障害を有する患者については、本薬は主に肝代謝により消失すること（6.2.2.2 参照）に加え、臨床試験において中等度又は重度の肝機能障害を有する患者は組み入れられておらず、本薬の安全性は明らかではないことから、本薬投与時には注意する必要がある、当該内容を注意喚起する。

- 海外第 I a/ I b 相試験（101 試験）において、本薬 30 mg を QD 反復経口投与したときの、肝機能<sup>39)</sup> が正常な患者（6 例）に対する軽度の肝機能障害を有する患者（3 例）における①本薬及び②I27 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の幾何平均値の比は、それぞれ①0.995 及び 0.954、並びに②0.725 及び 0.718 であったこと
- PPK 解析において、肝機能（ALT、AST 及び総ビリルビン）は、本薬及び I27 の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.6 参照）

#### 6.2.4 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

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

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

下記の点を考慮すると、軽度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。

- 海外第 I a/ I b 相試験（101 試験）において、本薬 30 mg を QD 反復経口投与したときの、腎機能<sup>40)</sup> が正常な患者（5 例）に対する軽度の腎機能障害を有する患者（4 例）における①本薬及び②I27 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の幾何平均値の比は、それぞれ①0.869 及び 0.827、②0.762 及び 0.759 であり、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいことが示唆されたこと（6.2.2.2 参照）
- PPK 解析において、CrCL は、本薬及び I27 の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.6 参照）
- 海外第 I a/ I b 相試験（101 試験）及び国際共同第 II 相試験（G201 試験）における腎機能の程度別<sup>40)</sup> の有害事象の発現状況は以下のとおりであり、腎機能の程度に関係なく有害事象を発現していることから、腎機能の程度と有害事象の発現状況に明確な関連はないと考えること
  - 腎機能が正常な患者（133 例）、並びに軽度（114 例）及び中等度（25 例）の腎機能障害を有する患者における①Grade 3 以上の有害事象、②死亡に至った有害事象、③重篤な有害事象、④本薬の投与中止に至った有害事象、⑤本薬の休薬に至った有害事象及び⑥本薬の減量に至った有害事象の発現割合（%）は、それぞれ①84.2、88.6 及び 92.0、②6.8、10.5 及び 4.0、③48.9、58.8 及び 56.0、④19.5、14.9 及び 20.0、⑤80.5、81.6 及び 76.0、並びに⑥45.1、53.5 及び 60.0 であった。

#### 6.2.5 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I a/ I b 相試験（101 試験）及び国際共同第 II 相試験（G201 試験）のデータ<sup>41)</sup> に基づき、血漿中本薬濃度と  $\Delta QTcF$  との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、本薬 40 mg

<sup>39)</sup> NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

<sup>40)</sup> CrCL (mL/min) が①90 以上及び②60 以上 90 未満の場合、それぞれ①腎機能が正常及び②軽度の腎機能障害とされた。

<sup>41)</sup> 本薬が単独投与され、心電図測定時点の血漿中本薬濃度が測定可能であった 118 例のデータが用いられた。

を QD 反復経口投与した際の定常状態の  $C_{max}$  (幾何平均値: 269 ng/mL) における  $\Delta QTcF$  [90%CI] (ms) は、8.90 [4.16, 14.58] と推定された。

なお、QT 間隔延長に関する注意喚起の必要性については、「7.R.3.12 QT 間隔延長」の項で議論する。

## 6.2.6 PPK 解析

海外第 I a/ I b 相試験 (101 試験)、海外第 I b 相試験 (G102 試験及び G103 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (CYH33-G201 試験) で得られた本薬の PK データ (355 例、本薬: 2,504 測定時点、I27: 2,500 測定時点)<sup>42)</sup>に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM version 7.4)。なお、本薬及び I27 の PK は、それぞれ一次吸収過程及び線形消失を伴う 1-コンパートメントモデル並びに線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、①CL3 及び本薬の KTR、並びに②V2 及び V3 に対する共変量として、それぞれ①体重、アルブミン、ALT、AST、総ビリルビン、CrCL、性別、ECOG PS 及び人種、並びに②年齢、体重、BMI、性別、ECOG PS 及び人種が検討された。その結果、KTR 及び V2 に対する共変量として体重が選択され、CL3 及び V3 に対する共変量は選択されなかった。

申請者は、以下の点を踏まえると、PPK モデルに共変量として組み込まれた体重が本薬の PK に安全性及び有効性上の問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 仮想患者集団<sup>43)</sup>の 50 パーセンタイル値の体重 (男性及び女性で、それぞれ 61.4 及び 54.6 kg) の患者に対する、5 パーセンタイル値の体重 (男性及び女性で、それぞれ 45.6 及び 40.4 kg) の患者における定常状態の  $AUC_{0-24h}$  の幾何平均値の比は、①本薬及び②I27 でそれぞれ①1.70 及び 1.71、並びに②0.962 及び 0.962 と推定され、低体重の患者において本薬の曝露量が高い傾向が認められたものの、海外第 I a/ I b 相試験 (101 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (G201 試験) に組み入れられた体重が 45 kg 未満の患者 (40 例) 及び全体集団 (295 例) における (i) Grade 3 以上の有害事象、(ii) 死亡に至った有害事象、(iii) 重篤な有害事象、(iv) 投与中止に至った有害事象、(v) 休薬に至った有害事象及び (vi) 減量に至った有害事象の発現割合はそれぞれ、(i) 80.0 及び 84.4%、(ii) 12.5 及び 7.5%、(iii) 57.5 及び 51.2%、(iv) 22.5 及び 16.9%、(v) 65.0 及び 78.6%、並びに (vi) 52.5 及び 46.8% であり、明確な差異は認められなかったこと等を踏まえると、本薬の安全性に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えること
- 仮想患者集団<sup>43)</sup>の 50 パーセンタイル値の体重 (男性及び女性で、それぞれ 61.4 及び 54.6 kg) の患者に対する、95 パーセンタイル値の体重 (男性及び女性で、それぞれ 76.0 及び 70.0 kg) の患者における定常状態の  $AUC_{0-24h}$  の幾何平均値の比は、①本薬及び②I27 でそれぞれ①0.658 及び 0.617、並びに②0.988 及び 0.987 と推定され、高体重の患者において本薬の曝露量が低い傾向が認められたものの、血漿タンパク非結合形の  $AUC_{0-24h}$  (本薬及び I27 の総和) の比は 0.893 及び 0.865 と推定されたこと等から、本薬の有効性に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えること

<sup>42)</sup> 解析対象とされた患者の各背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) 又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。年齢: 52.0 (26.0, 77.0) 歳、体重: 56.0 (32.0, 93.0) kg、BMI: 22.0 (13.1, 37.6) kg/m<sup>2</sup>、アルブミン: 42.6 (21.0, 52.7) g/L、性別: 男性 39 例、女性 316 例、人種: 白人 17 例、アジア人 338 例 (うち日本人 49 例)、AST: 21.2 (9.00, 178) IU/L、ALT: 15.8 (3.30, 93.0) IU/L、総ビリルビン: 9.30 (1.71, 30.4)  $\mu$ mol/L、CrCL: 91.6 (42.7, 218) mL/min、ECOG PS: 0 156 例、1 199 例

<sup>43)</sup> 海外第 I a/ I b 相試験 (101 試験) の第 I b 相パート コホート 5 及び国際共同第 II 相試験 (G201 試験) に組み入れられた OCCC 患者の患者背景情報に基づき作成された。

## 6.2.7 曝露量と有効性及び安全性との関連

### 6.2.7.1 曝露量と有効性との関連

海外第 I a/ I b 相試験 (101 試験) 第 I b 相パート及び国際共同第 II 相試験 (G201 試験) のデータに基づき、本薬の曝露量 (AUC 等)<sup>44)</sup> と奏効率及び PFS との関連が検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、奏効率が上昇する傾向が認められた。一方、本薬の曝露量と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

### 6.2.7.2 曝露量と安全性との関連

海外第 I a/ I b 相試験 (101 試験)、海外第 I b 相試験 (G102 試験及び G103 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (G201 試験) のデータに基づき、本薬の曝露量 (AUC 及び  $C_{ave}$ )<sup>45)</sup> と血糖値の上昇、Grade 2 以上の下痢の発現割合、Grade 2 以上の貧血の発現割合及び Grade 2 以上の血小板減少症の発現割合との関連が検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、血糖値が上昇する傾向が認められた。一方、本薬の曝露量と Grade 2 以上の下痢、Grade 2 以上の貧血及び Grade 2 以上の血小板減少症の発現割合との間に明確な関連は認められなかった。

## 6.2.8 PK の国内外差

申請者は、海外第 I a/ I b 相試験 (101 試験) の第 I b 相パート及び国際共同第 II 相試験 (G201 試験) において、本薬 40 mg を空腹時<sup>38)</sup> に QD 経口投与した際の日本人患者及び外国人 (中国人) 患者における本薬及び I27 の PK パラメータ (表 21) から、本薬及び I27 の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

表 21 本薬及び I27 の PK パラメータ

測定対象	測定日 (日)	人種	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL)
本薬	1	日本人	4	196±37.5	2,700±232
		外国人	3	146±7.77	2,380±495
	29	日本人	4	422±131	7,610±2,410
		外国人	2	191、361	3,330、6,990
I27	1	日本人	4	37.0±12.8	738±236
		外国人	3	39.1±9.19	761±232
	29	日本人	4	134±35.0	2,990±818
		外国人	2	122、130	2,450、2,830

平均値±標準偏差

## 6.R 機構における審査の概略

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

### 6.R.1 食事の影響について

申請者は、本薬の投与時期について、以下のように説明している。

<sup>44)</sup> PPK 解析 (6.2.6 参照) により推定されたイベント発現時点における AUC

<sup>45)</sup> PPK 解析 (6.2.6 参照) により推定された。なお、血糖値の上昇との関連の検討においては  $C_{ave}$  が、その他の事象との関連の検討においては AUC がそれぞれ用いられた。

海外第 I 相試験 (104 試験) の結果、空腹時投与と比較して食後投与で本薬及び I27 の曝露量は増加することが示唆された (6.1.1 参照)。また、本薬を軽い朝食摂取 2 時間後に投与し、投与後 1 時間以上絶食する旨を規定して実施した国際共同第 II 相試験 (G201 試験) において、本薬の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。以上より、用法・用量において、本薬は空腹時に投与する旨を設定した上で、用法・用量に関連する注意の項において、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間は服用を避ける旨を注意喚起する (7.R.5 参照)。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 6.R.2 CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A 基質との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP2B6 及び 3A 基質との併用投与について、以下のように説明している。

*in vitro* において本薬及び I27 は CYP2B6 及び 3A に対して誘導作用を示したこと (4.5.2 参照) から、PBPK モデル<sup>46)</sup> を用いて、本薬及び I27 が CYP2B6 及び 3A 基質の PK に及ぼす影響を検討した (使用ソフトウェア: B<sup>2</sup>O ソフトウェア)。

なお、海外第 I 相試験 (104 試験) で得られた本薬及び I27 の曝露量の実測値及び血漿中濃度推移と、上記の PBPK モデル解析により得られた推定値及び血漿中濃度推移は概ね一致した。

その結果、CYP2B6 及び 3A 基質の単独投与時に対する本薬併用投与時における各基質の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比は、表 22 の (i)、並びに本薬及び I27 の  $Ind_{max}$  値又は  $EC_{50}$  値を保守的に設定した感度分析の結果は、表 22 の (ii) 及び (iii) のとおりであった。

表 22 本薬が CYP2B6 及び 3A 基質の PK に及ぼす影響

併用薬	(i)		(ii)		(iii)	
	<i>in vitro</i> 試験の結果 (4.5.2 参照) に基づき $Ind_{max}$ 値及び $EC_{50}$ 値*1 を設定した場合の幾何平均値の比		本薬及び I27 の $Ind_{max}$ 値*2 を保守的に設定した場合の幾何平均値の比		本薬及び I27 の $EC_{50}$ 値*3 を保守的に設定した場合の幾何平均値の比	
	$C_{max}$	$AUC_{0-inf}$	$C_{max}$	$AUC_{0-inf}$	$C_{max}$	$AUC_{0-inf}$
ブプロピオン (CYP2B6 基質)	0.832	0.651	0.312	0.161	0.636	0.424
ミダゾラム (CYP3A 基質)	0.099	0.066	0.00194	0.00115	0.0125	0.0075

各 CYP 分子種の基質単独投与時に対する本薬併用投与時の幾何平均値の比、\*1: CYP2B6 及び 3A に対する①本薬及び②I27 の  $Ind_{max}$  値はそれぞれ①4.76 及び 21.74、並びに②30.1 及び 117.69、 $EC_{50}$  値はそれぞれ①1.67 及び 0.18、並びに②203.08 及び 138.58、\*2: *in vitro* 試験の結果に基づいた  $Ind_{max}$  値に 10 を乗じた値、\*3: *in vitro* 試験の結果に基づいた  $EC_{50}$  値に 1/10 を乗じた値

以上の検討結果を踏まえ、下記のように考える。

CYP2B6 及び 3A 基質との併用について、*in vitro* において本薬及び I27 は CYP2B6 及び 3A に対して誘導作用を示したこと (4.5.2 参照)、並びに上記の PBPK モデルによる推定結果を考慮すると、CYP2B6 及び 3A 基質との併用には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。

また、*in vitro* において本薬及び I27 は CYP2C8、2C9 及び 2C19 に対しても誘導作用を示しており (4.5.2 参照)、臨床使用時において本薬と当該 CYP 分子種の基質を併用することにより、当該 CYP 分子種の

<sup>46)</sup> 本薬の吸収モデルには 1 次吸収モデル、分布モデルには minimal PBPK モデルが選択された。生理学的パラメータ、並びに CYP2B6 及び 3A 基質に関連するパラメータは公表論文 (Pharm Res 2008; 25: 1891-901、Eur J Pharm Sci 2014; 56: 1-15、Pharmaceutics 2021; 13: 331 等) に基づき設定された。

基質の曝露量が低下する可能性があること等から、当該 CYP 分子種の基質との併用には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、本薬及び I27 が CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A 基質の PK に及ぼす影響を定量的に検討することを目的とした臨床試験は実施されていないことに加え、上記の PBPK モデルによる感度解析の結果を考慮すると、臨床使用時において本薬と当該 CYP 分子種の基質を併用した際の、当該基質の曝露量の変動の程度は現時点で明らかではないと考える。したがって、本薬が当該 CYP 分子種の基質の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験の実施等も検討する必要がある。また、当該 CYP 分子種の誘導を介した薬物動態学的相互作用に関する新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する等、適切に対応する必要があると判断した。

### 6.R.3 胃内 pH を上昇させる薬剤との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と胃内 pH を上昇させる薬剤との併用投与について、以下のように説明している。

*in vitro* 試験において、本薬の溶解度は pH 1.2 では 79.45  $\mu\text{g/mL}$ 、pH 4.0 では 15.83  $\mu\text{g/mL}$  であった。また、PBPK モデル<sup>47)</sup>を用いて、本薬と胃内 pH を上昇させる薬剤との併用投与が本薬の PK に及ぼす影響を検討した。その結果、胃内 pH2 (本薬単独投与時を想定) に対する胃内 pH4 (胃内 pH を上昇させる薬剤併用投与時を想定) における本薬及び I27 の  $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  の幾何平均値の比は、いずれも 0.768 と推定された。

以上の結果を踏まえ、胃内 pH を上昇させる薬剤との併用投与により本薬の曝露量が低下する可能性が示唆されたことから、当該薬剤との併用には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、胃内 pH を上昇させる薬剤が本薬の PK に及ぼす影響を定量的に検討することを目的とした臨床試験は実施されていないことを考慮すると、臨床使用時において胃内 pH を上昇させる薬剤と本薬を併用した際の、本薬の曝露量の変動の程度は現時点で明らかではないと考える。したがって、胃内 pH を上昇させる薬剤が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験の実施等も検討する必要がある。また、胃内 pH の上昇を介した薬物動態学的相互作用に関する新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する等、適切に対応する必要があると判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 23 に示す試験が提出された。

<sup>47)</sup> 各 CYP 分子種の基質との薬物動態学的相互作用の検討に用いられた PBPK モデルについて、吸収モデルに薬物の溶出過程等を考慮した 3 つのコンパートメント群から構成されるモデルを選択する等の変更がされた。

表 23 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	G201 試験 (jRCT2031210216)	II	化学療法歴のある <i>PIK3CA</i> 遺伝子変異陽性の OCCC 患者	Safety run-in パート： 4 第 II 相パート： 89	本薬 40 mg QD 経口投与	有効性 安全性
	海外	101 試験 (NCT03544905)	I a/ I b	第 I a 相パート ①用量漸増パート：進行固形癌患者 ②用量拡大パート： <i>PIK3CA</i> 遺伝子変異陽性の進行固形癌患者 第 I b 相パート： <i>PIK3CA</i> 遺伝子変異陽性又は不明の進行固形癌患者 コホート 5： <i>PIK3CA</i> 遺伝子変異陽性の OCCC 患者	第 I a 相 ①19 ②32 第 I b 相パート： 152 コホート 5： 42	第 I a 相パート： ①本薬 1～60 mg QD 経口投与 ②本薬 20～40 mg QD 経口投与 第 I b 相パート： 本薬 40 mg QD 経口投与	忍容性 安全性 PK 有効性
参考	海外	104 試験 (CTR20211864)	I	健康成人	18	本薬 40 mg 単回経口投与	PK 安全性
		105 試験 (CTR20223417)	I	健康成人	6	本薬の <sup>14</sup> C 標識体 40 mg を単回経口投与	PK 安全性
		G102 試験 (NCT04586335)	I b	進行固形癌患者	①用量漸増パート：24 ②用量拡大パート：0	①オラパリブ併用下で、本薬 20～40 mg QD 経口投与 ②オラパリブ併用下で、本薬 RP2D 経口投与	PK 安全性 有効性

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

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国際共同試験

#### 7.1.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : G201 試験<2021年10月～実施中 [データカットオフ日 : 20■年■月■日] >)

化学療法歴のある<sup>48)</sup> *PIK3CA* 遺伝子変異陽性<sup>49)</sup> の OCCC (卵管又は腹膜原発の明細胞癌も含む) 患者 (目標症例数 : Safety run-in パート<sup>50)</sup> : 3 例以上、第Ⅱ相パート : 約 86 例<sup>51)</sup>) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が本邦及び中国の 39 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 40 mg を空腹時<sup>52)</sup> に QD 経口投与とされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 93 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は 52 例)。また、安全性の解析対象のうち、有効性の評価が可能であった 84 例<sup>53)</sup> が有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は 46 例)。なお、有効性の解析対象には safety run-in パートの患者も含まれた。

Safety run-in パートにおいて、本薬投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、DLT 評価対象とされた 4 例全例で DLT は認められず、日本人患者における本薬 40 mg 投与の忍容性が確認された。

有効性について、第Ⅱ相パートにおける主要評価項目は RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による奏効率とされた。なお、safety run-in パートの開始後、第Ⅱ相パートの開始前に、階層的手順による解析が規定され、*PIK3CA* 遺伝子エクソン 9 変異陽性の患者集団における奏効率の 95%CI の下限値が事前に設定された閾値奏効率 (8%<sup>54)</sup>) を上回った場合に、全体集団を対象とした解析を実施することとされた (治験実施計画書第 2.2 版 (2022 年 6 月 20 日付け))。奏効率の解析はすべての患者が本薬の投与を少

<sup>48)</sup> Safety run-in パートでは 1 つ以上の化学療法歴のある患者が、第Ⅱ相パートでは 1~3 つの化学療法歴のある患者が対象とされた。なお、術前補助療法は化学療法歴に含めないこととされた。

<sup>49)</sup> 本邦及び中国のそれぞれの中央検査機関で、腫瘍組織検体を用いて、本邦では PCR 法による *PIK3CA* 遺伝子変異検出キット (*PIK3CA* Mutation Detection Kit) で、中国では NGS 法による肺癌関連 8 遺伝子検査 (8-Gene Lung Cancer NGS-based Assay) で、*PIK3CA* 遺伝子エクソン 9 又は 20 に変異 (E542K、E545A、E545D、E545G、E545K、Q546E、Q546K、Q546L、Q546R、H1047L、H1047R、H1047Y) が検出された患者が対象とされた。なお、Safety run-in パートは、*PIK3CA* 遺伝子変異の有無を問わず化学療法歴のある OCCC (卵管又は腹膜原発の明細胞癌も含む) 患者が対象とされた。また、本邦における検査で *PIK3CA* 遺伝子変異を確認した検体 (陽性検体 52 例及び陰性検体 30 例) について、中国の測定法を用いて検査した結果、陽性一致率及び陰性一致率は、それぞれ 100 及び 90%であった。

<sup>50)</sup> 日本人患者における本薬 40 mg 投与の安全性、忍容等を検討することを目的として設定された。

<sup>51)</sup> 主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による奏効率について、閾値を 8% (脚注 7 参照)、G201 試験の計画時点において、101 試験における *PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 変異又はエクソン 20 変異を有する患者の奏効率は 29.1%であったことを踏まえ、期待値を保守的に 20%と仮定し、有意水準 (両側) 5%、全体集団の症例数を 86 例とした場合に検出力は 90%と算出されたことから設定された。なお、*PIK3CA* 遺伝子エクソン 9 変異陽性患者の割合は全体集団の 50~60%と予測され、*PIK3CA* 遺伝子変異の種類に基づく組入れ制限は行われなかった。当該患者集団における奏効率の閾値を 8%、G201 試験の計画時点において、101 試験における *PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 変異を有する患者の奏効率は 46.2%であったことを踏まえ、期待値を保守的に 30%と仮定し、有意水準 (両側) 5%、当該患者集団における症例数を 50 例とした場合、検出力は 98%以上と算出された。当該集団における目標症例数 (50 例) は治験実施計画書第 2.2 版 (2022 年 6 月 20 日付け) において規定された。

<sup>52)</sup> 朝食摂取の 2 時間後に本薬を投与し、投与後 1 時間以上絶食とされた。

<sup>53)</sup> 中央検査機関で事前に規定された *PIK3CA* 遺伝子変異が確認された患者のうち、PR2D で本薬の投与が開始され、かつ、ベースラインの画像評価で測定可能病変を有する患者が有効性の解析対象と定義された。

<sup>54)</sup> 化学療法歴のある OCCC (*PIK3CA* 遺伝子変異の有無を問わない) 患者を対象とした複数の海外第Ⅱ相試験等において、スニチニブ、ニンテダニブ又は医師選択化学療法等の奏効率がいずれも 8%未満であった (Int J Gynecol Cancer 2008; 18: 937-42、Gynecol Oncol 2007; 105: 404-8、Gynecol Oncol 2018; 150: 247-52、Clin Cancer Res 2018; 24: 6168-74、Int J Gynecol Cancer 2020; 30: A127-8) ことから設定された。

なくとも6カ月受けるか、死亡又は中止した時点で実施することとされた。当該解析結果は表24のとおりであり(20■■年■月■日データカットオフ)、*PIK3CA* 遺伝子エクソン9変異陽性の患者集団及び全体集団における奏効率の95%CIの下限値は、いずれも事前に設定された閾値奏効率(8%)を上回った<sup>55)</sup>。

表24 G201試験の第II相パートにおける最良総合効果及び奏効率  
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象、BIRC判定、20■■年■月■日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	<i>PIK3CA</i> 遺伝子 エクソン9変異陽性患者 38例	全体集団 84例
CR	0	0
PR	13 (34.2)	29 (34.5)
SD	15 (39.5)	35 (41.7)
PD	5 (13.2)	10 (11.9)
NE/NA <sup>*1</sup>	5 (13.2)	10 (11.9)
奏効 (CR+PR)	13	29
(奏効率 [95%CI <sup>*2</sup> ] (%) )	(34.2 [19.63, 51.35] )	(34.5 [24.48, 45.69] )

\*1: 本薬投与開始後に画像評価がされなかった場合はNA、本薬投与開始後に1回のみ(5週以内)画像評価がされSDであった場合、又は本薬投与開始後の画像評価が次治療開始後であった場合はNEとされた、\*2: Clopper-Pearson法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、11/93例(11.8%)に認められた(うち、日本人患者における死亡は7例)。死因は、疾患進行4例、心室細動、敗血症、心内膜炎、多臓器機能不全症候群、代謝性アシドーシス、胃腸出血及び死亡各1例であった。死亡に至った有害事象はいずれも本薬との因果関係は否定された(疾患進行による死亡3例を除く日本人患者の死因は、心室細動、敗血症、心内膜炎及び死亡各1例であった)。

## 7.1.2 海外試験

### 7.1.2.1 海外第I相試験 (CTD 5.3.3.2-1: 101試験 第Ia相パート<2018年5月~20■■年■月>)

進行固形癌患者<sup>56)</sup>(目標症例数は約60例)を対象に本薬の忍容性、安全性、PK及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が中国の1施設で実施された。

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

- 第Ia相用量漸増パート: 本薬1、5、10又は20mgを、第1日目の空腹時に単回経口投与し、第7日目までにDLTが発現しなかった場合、第8日目以降は28日間を1サイクルとして、第1日目と同じ用量を空腹時にQD経口投与、又は、28日間を1サイクルとして、本薬40若しくは60mgを空腹時にQD経口投与
- 第Ia相用量拡大パート: 28日間を1サイクルとして、本薬20、30又は40mgを空腹時にQD経口投与

<sup>55)</sup> safety run-inパートの患者(1例)を除外した集団における奏効率[95%CI](%) (奏効例数/第II相パートの例数)は、①*PIK3CA* 遺伝子エクソン9変異陽性のを有する患者集団及び②全体集団で、それぞれ①35.1 [20.21, 52.54] (13/37例)及び②34.9 [24.8, 46.19] (29/83例)であった。

<sup>56)</sup> 第Ia相の用量漸増パート及び用量拡大パートは、それぞれ進行固形癌患者及び*PIK3CA* 遺伝子変異陽性の進行固形癌患者が対象とされた。

本試験に登録された 51 例（用量漸増パート 19 例、用量拡大パート 32 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、用量漸増パートのうち 15 例が DLT の評価対象とされた。

本薬投与開始後 28 日目（本薬を単回経口投与した患者は 35 日目）までが DLT 評価期間とされた。その結果、本薬 40 mg 及び 60 mg 投与群で、それぞれ 1/5 例（Grade 3 の高血糖 1 例）及び 2/4 例（Grade 3 の高血糖 1 例、Grade 3 の悪心 1 例）に DLT が認められ、本薬の MTD は 40 mg QD と決定された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、40 mg 投与群で 1/24 例（4.2%）に認められ、死因は不明であった。

### 7.1.2.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.1-2：101 試験 第 I b 相パート コホート 5<20 年 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日] >）

化学療法歴のある *PIK3CA* 遺伝子変異陽性の OCCC 患者（コホート 5-1：*PIK3CA* 遺伝子のホットスポット変異<sup>57)</sup>を有する患者、コホート 5-2：ホットスポット変異以外の *PIK3CA* 遺伝子変異を有する患者）（目標症例数はコホート 5-1 で約 30 例、コホート 5-2 で 34 例）を対象に本薬の安全性、PK 及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が中国の 33 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、本薬 40 mg を空腹時に QD 経口投与することとされ、疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 42 例（コホート 5-1：36 例、コホート 5-2：6 例）のうち、本薬が投与されなかったコホート 5-1 の 1 例を除く 41 例が安全性の解析対象とされ、うち、有効性の評価が可能であった 32 例<sup>58)</sup> が有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目は RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率とされ、コホートごとに評価することとされた。主要評価項目とされた奏効率の解析は最後の患者が本薬の投与を 6 カ月受けた時点で実施することとされ、当該解析結果は表 25 のとおりであった（20 年 月 日データカットオフ）。

表 25 101 試験の第 I b 相パート・コホート 5 における最良総合効果及び奏効率  
(RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、有効性解析対象、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	コホート 5-1 28 例	コホート 5-2 4 例
CR	2 (7.1)	0
PR	7 (25.0)	0
SD	15 (53.6)	3 (75.0)
PD	4 (14.3)	1 (25.0)
NE	0	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	9 (32.1 [15.88, 52.35])	0 (0 [0, 60.24])

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、3/41 例（7.3%）に認められ、死因は、疾患進行、胃腸出血及び原因不明各 1 例であった。

<sup>57)</sup> *PIK3CA* 遺伝子エクソン 9 又は 20 に位置する変異が *PIK3CA* 遺伝子のホットスポット変異と定義され、主なホットスポット変異は E542K、E545A、E545D、E545G、E545K、Q546E、Q546R、H1047L、H1047R、H1047Y とされた。

<sup>58)</sup> 安全性解析対象集団のうち、ベースラインの画像評価で測定可能病変が認められなかった 5 例及び治療開始後に有効性について画像評価が行われなかった 4 例を除く患者が有効性の解析対象とされた。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験 2 試験 (104 試験及び 105 試験) において (表 23 参照)、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

### 7.2.2 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.5.4-1 : G102 試験<2020 年 10 月~2023 年 2 月>)

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、化学療法歴のある *PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC 患者に対する本薬の有効性及び安全性については、G201 試験の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」の一部改正について」(令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号)等を踏まえ、G201 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のある *PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 対象患者、有効性の評価項目及び有効性の評価結果について

申請者は、G201 試験における①対象患者、②主要評価項目及び③有効性の評価結果について、以下のように説明している。

##### ① 対象患者について

*PIK3CA* 遺伝子変異は、OCCC の 30~40% で認められ、卵巣癌の中で明細胞癌において最も頻度が高い (Curr Cancer Drug Targets 2013; 13: 698-707 等)。*PIK3CA* 遺伝子エクソン 9 又は 20 の変異のうち E542K、E545A、E545D、E545G、E545K、Q546E、Q546K、Q546L、Q546R、H1047L、H1047R 及び H1047Y は、PI3K $\alpha$  及びその下流の細胞内シグナル伝達経路の活性化を引き起こし、OCCC の進行に寄与すると報告されていることから (Nat Commun 2015; 6: 6118 等)、本薬投与による PI3K $\alpha$  の活性阻害は当該変異を有する OCCC に有効と考えられる。また、化学療法歴のある OCCC 患者に対する既存の抗悪性腫瘍剤の奏効率は 8% 未満であり (Gynecol Oncol 2007; 105: 404-8、Int J Gynecol Cancer 2008; 18: 937-42)、*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 又は 20 の変異を有する OCCC 患者においては、本薬の投与により既存治療より高い有効性が期待されることから、G201 試験における対象を当該変異を有する化学療法歴のある OCCC 患者と設定した。

② 主要評価項目について

卵巣癌患者において、腫瘍の縮小によって疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待できると報告されており (Gynecol Oncol Rep 2023; 50: 101293、J BUON 2019; 24: 1003-8)、奏効が得られることに臨床的意義があると考えることから、G201 試験の主要評価項目を奏効率と設定した。

③ 有効性の評価結果について

G201 試験において、PIK3CA 遺伝子エクソン 9 変異陽性の患者集団及び全体集団における奏効率の 95%CI の下限値は、いずれも事前に設定された閾値奏効率 (8%) を上回った (7.1.1.1 参照)。PIK3CA 遺伝子エクソン 20 変異陽性の患者集団における奏効率 [95%CI] (%) は 34.8 [21.35, 50.25] であり、PIK3CA 遺伝子エクソン 9 変異陽性の患者集団における奏効率と同程度であった。また、BIRC 判定による標的病変の腫瘍径和の最良変化率は図 1 のとおりであり、BIRC 判定による奏効持続期間<sup>59)</sup> の中央値 [95%CI] (カ月) は、7.82 [5.06, 推定不能] であった。

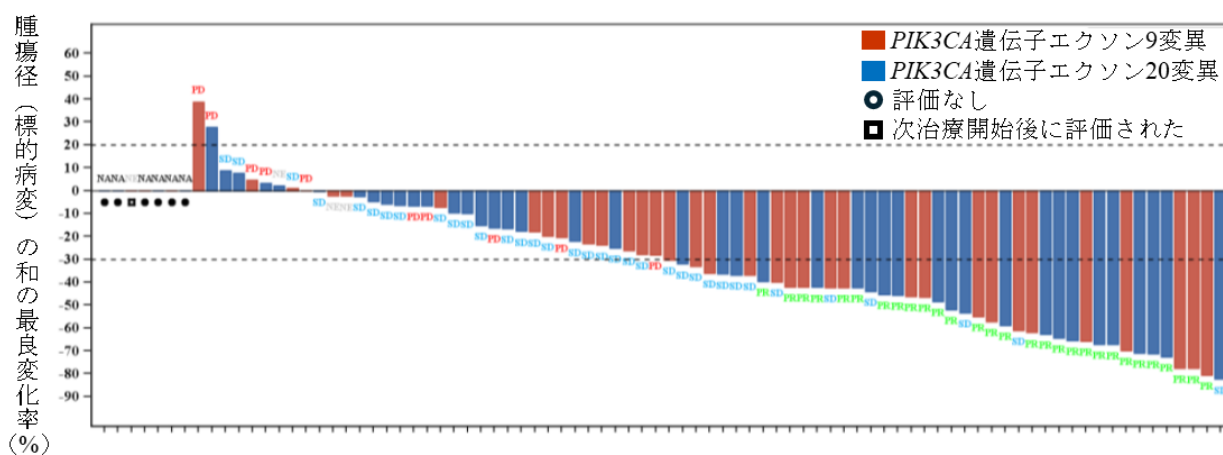


図 1 腫瘍径 (標的病変) の和の最良変化率  
(G201 試験、RECIST ver.1.1、BIRC 判定、有効性の解析対象、20■年■月■日データカットオフ)

G201 試験の日本人患者における奏効率の結果は、表 26 のとおりであった (20■年■月■日データカットオフ)。

<sup>59)</sup> BIRC 判定による奏効 (CR 又は PR) が確定した患者において、最初に奏効が認められた日から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。PD 又は死亡のイベントが認められなかった場合には、最終の画像評価時点で打ち切りとされた。

表 26 日本人患者における最良総合効果及び奏効率  
(G201 試験、RECIST ver.1.1、BIRC 判定、有効性の解析対象、20■■年■■月■■日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)		
	PIK3CA 遺伝子エクソン 9 変異陽性患者 20 例	PIK3CA 遺伝子エクソン 20 変異陽性患者 26 例	全体集団 46 例
CR	0	0	0
PR	6 (30.0)	8 (30.8)	14 (30.4)
SD	9 (45.0)	11 (42.3)	20 (43.5)
PD	2 (10.0)	4 (15.4)	6 (13.0)
NE/NA*1	3 (15.0)	3 (11.5)	6 (13.0)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*2] (%) )	6 (30.0 [11.89, 54.28] )	8 (30.8 [14.33, 51.79] )	14 (30.4 [17.74, 45.75] )

\*1：本薬投与開始後に画像評価がされなかった場合は NA、本薬投与開始後に 1 回のみ (5 週以内) 画像評価がされ SD であった場合、又は本薬投与開始後の画像評価が次治療開始後であった場合は NE とされた、\*2：Clopper-Pearson 法

また、申請者は、PIK3CA 遺伝子変異の種類別の本薬の有効性について、以下のように説明している。

G201 試験における PIK3CA 遺伝子変異の種類別の奏効率の結果は表 27 のとおりであった (20■■年■■月■■日データカットオフ)。

表 27 PIK3CA 遺伝子変異の種類別の最良総合効果及び奏効率  
(G201 試験、RECIST ver.1.1、BIRC 判定、有効性の解析対象、20■■年■■月■■日データカットオフ)

エクソン	PIK3CA 遺伝子変異 種類	例数 84 例	最良総合効果					NA/ NE*1	奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*2] (%) )
			CR	PR	SD	PD			
9	E542K	11	0	3	4	3	1	3 (27.3 [6.02, 60.97] )	
	E545A	6	0	3	3	0	0	3 (50.0 [11.81, 88.19] )	
	E545G	1	0	1	0	0	0	1 (100 [2.50, 100] )	
	E545K	12	0	4	5	1	2	4 (33.3 [9.92, 65.11] )	
	E545D	0	0	0	0	0	0	0	
	E545K、Q546E、Q546R*3	1	0	1	0	0	0	1 (100 [2.50, 100] )	
	Q546E	1	0	0	0	0	1	0 (0 [0, 97.50] )	
	Q546K	1	0	0	0	0	1	0 (0 [0, 97.50] )	
	Q546L	1	0	0	0	1	0	0 (0 [0, 97.50] )	
20	Q546R	4	0	1	3	0	0	1 (25.0 [0.63, 80.59] )	
	H1047L	3	0	2	1	0	0	2 (66.7 [9.43, 99.16] )	
	H1047R	42	0	13	19	5	5	13 (31.0 [17.62, 47.09] )	
	H1047Y	1	0	1	0	0	0	1 (100 [2.50, 100] )	

\*1：本薬投与開始後に画像評価されなかった場合は NA、本薬投与開始後 1 回のみ (5 週以内) 評価され SD であった場合、又は本薬投与開始後の画像評価が次治療開始後であった場合は NE とされた、\*2：Clopper-Pearson 法、\*3：PCR 法により 3 つの変異 (E545K、Q546E 及び Q546R) が検出された

G201 試験で対象とされた PIK3CA 遺伝子変異を有する患者のうち、E545D、Q546E、Q546K 及び Q546L 以外の変異を有する患者については、各々の変異を有する患者において奏効例が認められたことから、これらの変異を有する患者に対して本薬の有効性は期待できると考える。また、E545D を有する患者は G201 試験に組み入れられなかったものの、非臨床試験において E545D を導入した細胞で形質転換が認められたこと (Cancer Cell 2018; 33: 450-62) 等を踏まえると、当該変異を有する OCCC 患者に対しても本薬の有効性が期待できると考える。一方、Q546E、Q546K 及び Q546L を有する患者は各 1 例組み入れられたものの、Q546E 及び Q546K を有する患者では有効性の評価ができず、Q546L を有する患者での本薬の最良総合効果は PD であった。非臨床試験において Q546E を導入した細胞で形質転換が認められ、当該変異により PI3K $\alpha$  の活性化を示唆することが報告されていること (Cancer Res 2015; 75: 5341-54、

Cancer Cell 2018; 33: 450-62) を踏まえると、当該変異を有する OCCC 患者に対しても本薬の有効性が期待できると考える。一方、Q546K 及び Q546L については、発現割合が低く<sup>60)</sup>、本薬のコンパニオン診断薬等として承認申請された「AmoyDx *PIK3CA* 変異検出キット」の検出対象変異に含まれない (7.R.4.2 参照)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の有効性に関する申請者の説明に加えて下記の点を踏まえると、G201 試験の成績に基づき、日本人患者も含め、化学療法歴のある *PIK3CA* 遺伝子変異陽性の OCCC 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- G201 試験の *PIK3CA* 遺伝子エクソン 9 変異陽性の患者集団及び全体集団のいずれにおいても、主要評価項目とされた奏効率の 95%CI の下限値は事前に設定された閾値奏効率を上回っており、既存治療の有効性 (脚注 53 参照) を踏まえると、得られた効果の大きさに臨床的意義があると考えること
- 奏効率について、*PIK3CA* 遺伝子エクソン 9 変異陽性集団とエクソン 20 変異陽性集団との間で明確な差異は認められないこと
- G201 試験に組み入れられた患者のうち、*PIK3CA* 遺伝子変異の種類によっては患者数が限られている変異があるものの、当該患者においても一定の奏効率が認められたこと
- G201 試験に組み入れられた日本人患者数は限られているものの、日本人集団における奏効率の結果について、全体集団の結果と明確な差異は認められないこと

また、*PIK3CA* 遺伝子変異の種類別の有効性に関して、申請者の説明については一定の理解は可能であるものの、*PIK3CA* 遺伝子変異の種類によっては G201 試験に患者が組み入れられていない、又は組み入れられたものの有効性の評価ができていないことを踏まえると、G201 試験における *PIK3CA* 遺伝子変異の種類別の本薬の有効性の結果について、資材等を用いて医療現場へ情報提供するとともに、製造販売後も *PIK3CA* 遺伝子変異の種類別の本薬の有効性に関する情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

なお、本薬の投与対象とする *PIK3CA* 遺伝子変異の種類については、「7.R.4.2 *PIK3CA* 遺伝子変異の検査について」の項で引き続き検討する。

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

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のある *PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC 患者における本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、ILD、高血糖、皮膚障害、血小板減少症、電解質異常、下痢、体液貯留、感染症、肝機能障害及び QT 間隔延長であると判断した。

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

<sup>60)</sup> Q546K 及び Q546L の割合はそれぞれ、0.19 及び 0.03% と報告されている (AACR Project GENIE: Data)

### 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル等について

申請者は、G201 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

G201 試験における安全性の概要は表 28 のとおりであった。

**表 28 安全性の概要 (G201 試験、20■■年■月■日データカットオフ)**

	例数 (%)
	93 例
全有害事象	93 (100)
Grade 3 以上の有害事象	78 (83.9)
死亡に至った有害事象	7 (7.5)
重篤な有害事象	55 (59.1)
投与中止に至った有害事象	20 (21.5)
休薬に至った有害事象	67 (72.0)
減量に至った有害事象	65 (69.9)

また、G201 試験において一定以上の発現が認められた有害事象は表 29 のとおりであった。G201 試験において、2%以上の死亡に至った有害事象は認められなかった。

**表 29 一定以上の発現が認められた有害事象\* (G201 試験、20■■年■月■日データカットオフ)**

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)
	93 例
全有害事象	93 (100)
高血糖	81 (87.1)
発疹	64 (68.8)
口内炎	56 (60.2)
悪心	55 (59.1)
下痢	41 (44.1)
体重減少	41 (44.1)
食欲減退	38 (40.9)
末梢性浮腫	37 (39.8)
貧血	35 (37.6)
血小板数減少	33 (35.5)
嘔吐	30 (32.3)
蛋白尿	23 (24.7)
倦怠感	22 (23.7)
低カリウム血症	19 (20.4)
頭痛	19 (20.4)
不眠症	19 (20.4)
便秘	18 (19.4)
AST 増加	16 (17.2)
ALT 増加	16 (17.2)
発熱	16 (17.2)
皮膚乾燥	15 (16.1)
顔面浮腫	15 (16.1)
腹痛	14 (15.1)
Grade 3 以上の有害事象	
高血糖	30 (32.3)
発疹	27 (29.0)
低カリウム血症	12 (12.9)
貧血	12 (12.9)
腹水	8 (8.6)
下痢	7 (7.5)
食欲減退	7 (7.5)
体重減少	7 (7.5)
ALT 増加	7 (7.5)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)
	93 例
口内炎	5 (5.4)
斑状丘疹状皮疹	5 (5.4)
末梢性浮腫	5 (5.4)
肺臓炎	5 (5.4)
重篤な有害事象	
発疹	7 (7.5)
肺臓炎	6 (6.5)
腹水	6 (6.5)
食欲減退	5 (5.4)
投与中止に至った有害事象	
肺臓炎	7 (7.5)
休薬に至った有害事象	
発疹	19 (20.4)
高血糖	19 (20.4)
下痢	9 (9.7)
口内炎	6 (6.5)
末梢性浮腫	5 (5.4)
食欲減退	5 (5.4)
減量に至った有害事象	
高血糖	16 (17.2)
発疹	15 (16.1)
口内炎	8 (8.6)
倦怠感	6 (6.5)
食欲減退	6 (6.5)
悪心	5 (5.4)
末梢性浮腫	5 (5.4)

\*：発現割合が以下に該当する事象を記載した。  
全有害事象は 15%以上、その他の有害事象は 5%以上

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

G201 試験において認められた有害事象については、本薬投与時に発現する可能性があるため、投与時には本薬との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要があるものの、本薬と因果関係のある死亡に至った有害事象は認められなかったことを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬投与は忍容可能と判断した。

### 7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、G201 試験の安全性情報を基に、日本人と外国人（中国人）における本薬投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

G201 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 30 のとおりであった。

表 30 国内外の安全性の概要 (G201 試験、20■年■月■日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 52 例	外国人患者 41 例
全有害事象	52 (100)	41 (100)
Grade 3 以上の有害事象	47 (90.4)	31 (75.6)
死亡に至った有害事象	4 (7.7)	3 (7.3)
重篤な有害事象	31 (59.6)	24 (58.5)
投与中止に至った有害事象	15 (28.8)	5 (12.2)
休薬に至った有害事象	34 (65.4)	33 (80.5)
減量に至った有害事象	37 (71.2)	28 (68.3)

また、G201 試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 31 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 31 外国人患者と比較して日本人患者において発現割合が一定以上\*高かった有害事象  
(G201 試験、20 年 月 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	日本人患者 52 例	外国人患者 41 例
全有害事象		
口内炎	39 (75.0)	17 (41.5)
不眠症	13 (25.0)	6 (14.6)
皮膚乾燥	12 (23.1)	3 (7.3)
好中球数減少	10 (19.2)	2 (4.9)
味覚不全	9 (17.3)	0
肺臓炎	8 (15.4)	0
上腹部痛	7 (13.5)	0
斑状丘疹状皮疹	6 (11.5)	0
Grade 3 以上の有害事象		
高血糖	20 (38.5)	10 (24.4)
貧血	8 (15.4)	4 (9.8)
ALT 増加	7 (13.5)	0
食欲減退	6 (11.5)	1 (2.4)
斑状丘疹状皮疹	5 (9.6)	0
肺臓炎	5 (9.6)	0
末梢性浮腫	4 (7.7)	1 (2.4)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	3 (5.8)	0
倦怠感	3 (5.8)	0
重篤な有害事象		
肺臓炎	6 (11.5)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	4 (7.7)	0
食欲減退	4 (7.7)	1 (2.4)
投与中止に至った有害事象		
肺臓炎	7 (13.5)	0
休業に至った有害事象		
末梢性浮腫	4 (7.7)	1 (2.4)
食欲減退	4 (7.7)	1 (2.4)
ALT 増加	3 (5.8)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	3 (5.8)	0
嘔吐	3 (5.8)	0
減量に至った有害事象		
口内炎	6 (11.5)	2 (4.9)

\*：発現割合の差が以下に該当する事象を記載した。  
全有害事象は 10%以上、その他の有害事象は 5%以上

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

G201 試験において検討された日本人及び外国人の患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、G201 試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった事象については、本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、外国人患者と比較して日本人患者において死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかった。

以下の項では、G201 試験等において本薬投与時に発現割合が高かった有害事象（高血糖、皮膚障害、血球減少、電解質異常、下痢、体液貯留、感染症及び肝機能障害）、本薬と同様に PI3K $\alpha$  及び細胞内シグナル伝達経路において PI3K $\alpha$  の下流に位置する AKT 及び mTOR を標的とする薬剤において注意が必要とされている有害事象（ILD、皮膚障害、下痢及び QT 間隔延長）に着目して検討を行った。

### 7.R.3.3 ILD

申請者は、本薬投与によるILD<sup>61)</sup>について、以下のように説明している。

G201試験におけるILDの発現状況は、表32及び表33のとおりであった。また、ILDの初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、86（50、190）であった。

表32 ILDの発現状況（G201試験）

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	93例	
	全 Grade	Grade 3 以上
ILD*	8 (8.6)	5 (5.4)
肺臓炎	8 (8.6)	5 (5.4)

\*：集計対象とされた事象の合計

表33 重篤なILD等の発現状況（G201試験）

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)
	93例
死亡に至ったILD	0
重篤なILD	6 (6.5)
肺臓炎	6 (6.5)
投与中止に至ったILD	7 (7.5)
肺臓炎	7 (7.5)
休薬に至ったILD	1 (1.1)
肺臓炎	1 (1.1)
減量に至ったILD	0

また、G201試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤なILDが発現した患者の詳細は、表34のとおりであった。

<sup>61)</sup> MedDRA SMQの「間質性肺疾患（広域）」に該当する事象を集計した。

表 34 本薬との因果関係が否定できない重篤なILDが発現した患者一覧

試験名 (パート)	年齢	性別	併用薬	本薬の 用量	MedDRA PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
G201	4■	女	なし	40 mg	肺臓炎	3	82	65	中止	回復
	4■	女	なし	40 mg	肺臓炎	3	122	42	中止	回復
	6■	女	なし	40 mg	肺臓炎	1	86	不明	中止	軽快
	6■	女	なし	40 mg	肺臓炎	3	81	146	中止	回復
	6■	女	なし	40 mg	肺臓炎	4	50	64	中止	後遺症あり
	4■	女	なし	40 mg	肺臓炎	3	190	43	中止	回復
101 (I b相・ コホート 5)	6■	女	なし	40 mg	ILD	3	85	不明	休薬	軽快
	5■	女	なし	40 mg	ILD	2	85	不明	中止	軽快
101 (I b相・ コホート5 以外)	4■	女	なし	40 mg	肺臓炎	3	75	不明	中止	軽快
	4■	男	なし	40 mg	ILD	3	65	不明	中止	軽快
	5■	女	なし	40 mg	肺臓炎	3	64	不明	休薬	軽快
	5■	男	なし	40 mg	肺臓炎	3	86	不明	中止	未回復
G102	6■	女	オラパリブ	30 mg	肺臓炎	3	107	76	中止	回復
G103	4■	女	フルベスト ラント	30 mg	肺臓炎	2	25	41	休薬	回復
	6■	女	フルベスト ラント	40 mg	ILD	2	111	不明	中止	軽快

\* : G102 試験は MedDRA ver.26.0、それ以外の試験は MedDRA ver.27.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

G201 試験において、ILD が発現した 8 例はすべて日本人患者であったこと、G201 試験を含む本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤なILDが一定の頻度で認められていることから、本薬の投与に際しては、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用し、本薬投与中のモニタリング及びILD発症時の対応を適切に行う必要があると考える。以上より、臨床試験におけるILDの発現状況及びILDに関連する安全対策について、添付文書及び資料を用いて適切に注意喚起及び情報提供する必要があると判断した。

#### 7.R.3.4 高血糖

申請者は、本薬投与による高血糖<sup>62)</sup>について、以下のよう説明している。

G201 試験における高血糖の発現状況は、表 35 及び表 36 のとおりであった。また、高血糖の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、4（1、85）であった。

<sup>62)</sup> MedDRA SMQ の「高血糖／糖尿病の発症（狭域）」、並びに MedDRA PT の「血中ブドウ糖異常」及び「血中ブドウ糖変動」に該当する事象を集計した。

表 35 高血糖の発現状況 (G201 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	93 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
高血糖*	83 (89.2)	30 (32.2)
高血糖	81 (87.1)	30 (32.2)
尿中ケトン体陽性	5 (5.4)	0
血中ブドウ糖増加	2 (2.2)	0
グリコヘモグロビン増加	1 (1.1)	0
ケトアシドーシス	1 (1.1)	0
ケトーシス	1 (1.1)	1 (1.1)
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.1)	0
糖尿	1 (1.1)	0
血清糖化蛋白増加	1 (1.1)	0

\* : 集計対象とされた事象の合計

表 36 重篤な高血糖等の発現状況 (G201 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)
	93 例
死亡に至った高血糖	0
重篤な高血糖	4 (4.3)
高血糖	2 (2.2)
ケトアシドーシス	1 (1.1)
ケトーシス	1 (1.1)
投与中止に至った高血糖	0
休薬に至った高血糖	20 (21.5)
高血糖	19 (20.4)
ケトアシドーシス	1 (1.1)
ケトーシス	1 (1.1)
減量に至った高血糖	16 (17.2)
高血糖	16 (17.2)

また、G201 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な高血糖が発現した患者の詳細は、表 37 のとおりであった。

表 37 本薬との因果関係が否定できない重篤な高血糖が発現した患者一覧

試験名 (パート)	年齢	性別	併用薬	本薬の 用量	MedDRA PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
G201	5■	女	なし	40 mg	高血糖	3	3	44	減量	回復
	5■	女	なし	40 mg	ケトアシド ーシス	2	8	7	休薬	回復
	5■	女	なし	40 mg	ケトーシス	3	22	8	休薬	回復
	4■	女	なし	40 mg	高血糖	3	7	13	休薬	回復
101 (I a 相)	6■	女	なし	60 mg	高血糖	3	6	14	休薬	回復
	5■	女	なし	30 mg	糖尿病性ケ トーシス	2	20	9	休薬	回復
101 (I b 相・ コホート 5)	6■	女	なし	40 mg	高血糖	3	31	不明	中止	軽快
	4■	女	なし	40 mg	高血糖	3	2	25	休薬	回復
101 (I b 相・ コホート 5 以外)	7■	女	なし	40 mg	高血糖	3	26	不明	休薬	回復
					高血糖	3	2	14	休薬	回復
	6■	女	なし	40 mg	高血糖	3	16	16	休薬	回復
					高血糖	3	45	不明	休薬	不明
	6■	女	なし	40 mg	高血糖	4	1	不明	休薬	軽快
	5■	女	なし	40 mg	高血糖	3	4	28	減量	回復
	6■	女	なし	40 mg	高血糖	3	1	不明	休薬	軽快
	6■	女	なし	40 mg	血中ブドウ 糖増加	3	5	不明	不変	回復
	5■	女	なし	40 mg	高血糖	3	2	11	休薬	回復
	5■	女	なし	40 mg	高血糖	3	18	195*2	休薬	回復
G102	6■	男	なし	40 mg	高血糖	4	3	不明	中止	軽快
	4■	女	オラパリブ	20 mg	高血糖	3	8	22	休薬	回復
	4■	女	オラパリブ	30 mg	高血糖	3	226	不明	休薬	未回復
G103	5■	女	フルベス ト ラント	40 mg	ケトーシス	3	39	14	休薬	回復
	6■	女	フルベス ト ラント	40 mg	糖尿病性ケ トーシス	3	11	6	減量	回復
	3■	女	フルベス ト ラント	40 mg	DKA	3	91	9	減量	回復
	4■	女	フルベス ト ラント	30 mg	DKA	2	30	6	休薬	回復

\*1：101 試験第 I a 相パート及び G102 試験は MedDRA ver.26.0、それ以外の試験は MedDRA ver.27.0、\*2：本薬投与開始から 18 日目に高血糖が発現したため、本薬投与を継続しながら抗高血糖治療を開始したものの高血糖が改善しなかった。その後、本薬投与開始から 53 日目より本薬を休薬し、抗高血糖治療を強化したところ、69 日目に空腹時血糖値が正常値となり、高血糖の発現から 195 日目に回復と判断された

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

G201 試験において、89.2% (83/93 例) の患者で高血糖又は高血糖に関連する事象が認められていること、G201 試験を含む本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤なケトアシドーシス及びケトーシスが一定数認められていることを踏まえると、本薬の投与に際しては、定期的な血糖値検査が必要であり、高血糖の発現時には、本薬の休薬・減量・中止基準を参考に本薬を休薬又は減量し、必要に応じて抗高血糖治療を開始又は強化する等、糖尿病治療に関する十分な知識と経験を有する医師と連携して適切な対応が必要と考える。したがって、臨床試験における血糖値のモニタリング法並びに高血糖、ケトアシドーシス及びケトーシスの発現状況に加えて、高血糖の発現時の対処法等について、添付文書及び資料を用いて適切に注意喚起及び情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.5 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害<sup>63)</sup>について、以下のように説明している。

G201 試験における皮膚障害の発現状況は、表 38 及び表 39 のとおりであった。また、皮膚障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、12（3、102）であった。

表 38 皮膚障害の発現状況（G201 試験）

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	93 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害*	78 (83.9)	36 (38.7)
発疹	64 (68.8)	27 (29.0)
皮膚乾燥	15 (16.1)	1 (1.1)
脱毛症	8 (8.6)	0
斑状丘疹状皮疹	6 (6.5)	5 (5.4)
湿疹	6 (6.5)	1 (1.1)
ざ瘡様皮膚炎	4 (4.3)	1 (1.1)
そう痒症	4 (4.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (4.3)	0
紅斑	3 (3.2)	0
多形紅斑	2 (2.2)	1 (1.1)
皮膚潰瘍	2 (2.2)	1 (1.1)
皮膚亀裂	2 (2.2)	0
皮膚炎	2 (2.2)	0
薬疹	2 (2.2)	0
うつ滞性皮膚炎	1 (1.1)	0
おむつ皮膚炎	1 (1.1)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.1)	0
皮膚腫瘍	1 (1.1)	0

\*：集計対象とされた事象の合計

<sup>63)</sup> MedDRA SOC の「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象を集計した。

表 39 重篤な皮膚障害等の発現状況 (G201 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)
	93 例
死亡に至った皮膚障害	0
重篤な皮膚障害	10 (10.8)
発疹	7 (7.5)
多形紅斑	1 (1.1)
湿疹	1 (1.1)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.1)
投与中止に至った皮膚障害	3 (3.2)
発疹	3 (3.2)
休薬に至った皮膚障害	22 (23.7)
発疹	19 (20.4)
多形紅斑	2 (2.2)
湿疹	1 (1.1)
皮膚乾燥	1 (1.1)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.1)
減量に至った皮膚障害	16 (17.2)
発疹	15 (16.1)
多形紅斑	1 (1.1)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.1)
湿疹	1 (1.1)
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.1)

また、G201 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現した患者の詳細は、表 40 のとおりであった。

表 40 本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現した患者一覧

試験名 (パート)	年齢	性別	併用薬	本薬の 用量	MedDRA PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
101 (I a 相)	5■	女	なし	40 mg	薬疹	3	68	不明	中止	回復
	5■	女	なし	40 mg	発疹	3	10	11	休薬	回復
101 (I b 相・ コホート 5)	4■	女	なし	40 mg	多形紅斑	3	288	84	休薬	回復
G201	5■	女	なし	40 mg	斑状丘疹状 皮疹	3	11	16	休薬	回復
	5■	女	なし	40 mg	発疹	3	9	21	不変	回復
	4■	女	なし	40 mg	発疹	3	49	98	不変	回復
	6■	女	なし	40 mg	発疹	3	12	55	減量	回復
	3■	女	なし	40 mg	多形紅斑	3	170	21	休薬	回復
	5■	女	なし	40 mg	発疹	3	11	不明	減量	軽快
	5■	女	なし	40 mg	発疹	3	10	17	減量	回復
	4■	女	なし	40 mg	発疹	3	9	28	中止	回復
	4■	女	なし	40 mg	発疹	3	12	7	休薬	回復
	5■	女	なし	40 mg	湿疹	3	211	64	減量	回復
G102	6■	女	オラパリブ	20 mg	発疹	2	46	不明	不変	軽快
101 (I b 相・ コホート 5 以外)	5■	女	なし	40 mg	発疹	3	10	10	休薬	回復
	5■	女	なし	40 mg	発疹	3	11	39	休薬	回復
	3■	女	なし	40 mg	発疹	3	10	8	減量	回復
	6■	女	なし	40 mg	薬疹	3	13	16	減量	回復
	7■	男	なし	40 mg	薬疹	3	370	不明	休薬	軽快
	5■	女	なし	40 mg	薬疹	3	9	34	休薬	回復
	4■	女	なし	40 mg	薬疹	3	9	10	休薬	回復
G103	6■	女	フルベスト ラント	40 mg	薬疹	3	90	不明	休薬	軽快
	6■	女	フルベスト ラント	40 mg	発疹	2	68	223	不変	回復
	5■	女	フルベスト ラント	30 mg	薬疹	3	146	29	減量	回復

\* : 101 試験第 I a 相パート及び G102 試験は MedDRA ver.26.0、それ以外の試験は MedDRA ver.27.0

G201 試験では、発疹の発現抑制を目的として、治験薬投与開始時に抗ヒスタミン剤の投与を開始することが推奨された。G201 試験において、治験薬投与開始時に抗ヒスタミン剤が投与された患者 (60 例) 及び投与されなかった患者 (33 例) における皮膚障害の発現割合は、それぞれ 85.0% (51/60 例) 及び 81.8% (27/33 例) であり、抗ヒスタミン剤の投与の有無による皮膚障害の発現割合に明確な差異は認められなかったことから、本薬投与時の皮膚障害の予防策として抗ヒスタミン剤の投与は推奨されないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

G201 試験において皮膚障害の発現割合は 83.9% (78/93 例) であったこと、及び G201 試験を含む本薬の臨床試験において本薬と因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が一定数認められていることを考慮すると、本薬の投与による皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における皮膚障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.6 血球減少

申請者は、本薬投与による血球減少<sup>64)</sup>について、以下のように説明している。

G201 試験における血球減少の発現状況は、表 41 及び表 42 のとおりであった。また、血球減少の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、16（1、385）であった。

表 41 血球減少の発現状況（G201 試験）

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	93 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
血球減少*	61 (65.6)	21 (22.6)
貧血	35 (37.6)	12 (12.9)
血小板数減少	33 (35.5)	4 (4.3)
好中球数減少	12 (12.9)	4 (4.3)
白血球数減少	9 (9.7)	0
リンパ球数減少	3 (3.2)	1 (1.1)
血小板減少症	2 (2.2)	0
好中球減少症	1 (1.1)	1 (1.1)
網状赤血球数減少	1 (1.1)	0

\*：集計対象とされた事象の合計

表 42 重篤な血球減少等の発現状況（G201 試験）

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)
	93 例
死亡に至った血球減少	0
重篤な血球減少	2 (2.2)
血小板数減少	2 (2.2)
投与中止に至った血球減少	0
休薬に至った血球減少	8 (8.6)
血小板数減少	3 (3.2)
好中球数減少	2 (2.2)
貧血	2 (2.2)
血小板減少症	1 (1.1)
減量に至った血球減少	4 (4.3)
血小板数減少	3 (3.2)
血小板減少症	1 (1.1)

また、G201 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少が発現した患者の詳細は、表 43 のとおりであった。

<sup>64)</sup> MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症（広域）」に該当する事象を集計した。

表 43 本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少が発現した患者一覧

試験名 (パート)	年齢	性別	併用薬	本薬の 用量	MedDRA PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
G201	6■	女	なし	40 mg	血小板数減少	4	15	52	減量	回復
					血小板数減少	4	72	不明	不変	未回復
	3■	女	なし	40 mg	血小板数減少	4	8	15	減量	回復
					血小板数減少	3	32	9	減量	回復
101 (I b 相・ コホート 5 以外)	4■	女	なし	40 mg	血小板数減少	3	29	65	休薬	回復
	7■	男	なし	40 mg	血小板数減少	2	15	8	減量	回復
	6■	男	なし	40 mg	血小板数減少	4	28	不明	休薬	未回復
G103	6■	女	フルベスト ラント/パ ルボシクリ ブ	30 mg	血小板数減少	4	14	15	減量	回復
	5■	女	フルベスト ラント/パ ルボシクリ ブ	20 mg	血小板数減少	4	11	21	減量	回復
	4■	女	レトロゾー ル/パルボ シクリブ	30 mg	血小板数減少	3	14	9	休薬	回復
					血小板数減少	3	47	12	減量	回復
	3■	女	フルベスト ラント/パ ルボシクリ ブ	20 mg	血小板数減少	4	15	16	休薬	回復
	6■	女	レトロゾー ル/パルボ シクリブ	20 mg	血小板数減少	4	15	16	減量	回復

\* : MedDRA ver.27.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血小板数減少が一定程度発現し、減量又は休薬に至った患者が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際しては血小板減少症の発現に注意する必要がある。したがって、臨床試験における血小板減少症の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.7 電解質異常

申請者は、本薬投与による電解質異常<sup>65)</sup>について、以下のよう説明している。

G201 試験における電解質異常の発現状況は、表 44 及び表 45 のとおりであった。また、電解質異常の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、37（7、277）であった。

<sup>65)</sup> MedDRA HLT の「クロールバランス障害」、「カリウムバランス障害」、「ナトリウムバランス障害」、「カルシウム代謝障害」、「マグネシウム代謝障害」及び「リン酸代謝障害」、並びに MedDRA PT の「血中クロール異常」、「血中クロール減少」、「血中クロール増加」、「血中カリウム異常」、「血中カリウム減少」、「血中カリウム増加」、「血中ナトリウム異常」、「血中ナトリウム減少」、「血中ナトリウム増加」、「血中カルシウム異常」、「血中カルシウム減少」、「血中カルシウム増加」、「血中マグネシウム異常」、「血中マグネシウム減少」、「血中マグネシウム増加」、「血中リン異常」、「血中リン減少」、「血中リン増加」及び「電解質失調」に該当する事象を集計した。

表 44 電解質異常の発現状況 (G201 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	93 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
電解質異常*	31 (33.3)	18 (19.4)
低カリウム血症	19 (20.4)	12 (12.9)
低ナトリウム血症	11 (11.8)	3 (3.2)
低カルシウム血症	6 (6.5)	0
低リン血症	4 (4.3)	0
低マグネシウム血症	3 (3.2)	1 (1.1)
低クロール血症	3 (3.2)	0
高カリウム血症	1 (1.1)	1 (1.1)
高カルシウム血症	1 (1.1)	1 (1.1)
血中マグネシウム減少	1 (1.1)	0
血中リン増加	1 (1.1)	0

\* : 集計対象とされた事象の合計

表 45 重篤な電解質異常等の発現状況 (G201 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)
	93 例
死亡に至った電解質異常	0
重篤な電解質異常	2 (2.2)
低ナトリウム血症	1 (1.1)
高カルシウム血症	1 (1.1)
投与中止に至った電解質異常	0
休薬に至った電解質異常	3 (3.2)
低カリウム血症	2 (2.2)
高カリウム血症	1 (1.1)
減量に至った電解質異常	1 (1.1)
低ナトリウム血症	1 (1.1)

また、G201 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な電解質異常が発現した患者の詳細は、表 46 のとおりであった。

表 46 本薬との因果関係が否定できない重篤な電解質異常が発現した患者一覧

試験名 (パート)	年齢	性別	併用薬	本薬の 用量	MedDRA PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
G201	3■	女	なし	40 mg	低ナトリウム血症	3	17	不明	減量	軽快
101 (I b 相・ コホート 5 以外)	5■	女	なし	40 mg	低カリウム血症	4	49	2	中止	回復
G103	6■	女	レトロゾール/ パルボシクリブ	20 mg	低カリウム血症	4	37	8	休薬	回復

\* : MedDRA ver.27.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

G201 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な電解質異常が一定数認められていることを踏まえると、添付文書等を用いて、G201 試験における電解質検査の実施時期及び実施頻度並びに電解質異常の発現状況に関して情報提供し、本薬の投与前及び投与中は定期的な電解質検査を行い、必要に応じて電解質の補正を行うことを注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.8 下痢

申請者は、本薬投与による下痢<sup>66)</sup>について、以下のように説明している。

G201 試験における下痢の発現状況は、表 47 及び表 48 のとおりであった。また、下痢の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、8.5（2、381）であった。

表 47 下痢の発現状況（G201 試験）

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	93 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
下痢*	42 (45.2)	7 (7.5)
下痢	41 (44.1)	7 (7.5)
排便回数増加	1 (1.1)	0

\*：集計対象とされた事象の合計

表 48 重篤な下痢等の発現状況（G201 試験）

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)
	G201 試験 93 例
死亡に至った下痢	0
重篤な下痢	2 (2.2)
下痢	2 (2.2)
投与中止に至った下痢	1 (1.1)
下痢	1 (1.1)
休薬に至った下痢	9 (9.7)
下痢	9 (9.7)
減量に至った下痢	2 (2.2)
下痢	2 (2.2)

また、G201 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な下痢が発現した患者の詳細は、表 49 のとおりであった。

表 49 本薬との因果関係が否定できない重篤な下痢が発現した患者一覧

試験名 (パート)	年齢	性別	併用薬	本薬の 用量	MedDRA PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
101 (I a 相)	4■	女	なし	40 mg	下痢	3	6	不明	休薬	軽快
G201	4■	女	なし	40 mg	下痢	3	26	39	中止	回復
	5■	女	なし	40 mg	下痢	3	53	47	休薬	回復
101 (I b 相・ コホート 5 以外)	6■	女	なし	40 mg	下痢	3	35	10	休薬	回復
G103	5■	女	レトロゾー ル/パルボシ クリブ	20 mg	下痢	2	9	5	休薬	回復
	4■	女	フルベスト ラント	30 mg	下痢	2	102	12	不変	回復

\*：101 試験第 I a 相パートは MedDRA ver.26.0、それ以外の試験は MedDRA ver.27.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

<sup>66)</sup> MedDRA PT の「下痢」及び「排便回数増加」に該当する事象を集計した。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な下痢が一定程度発現し、休薬又は中止に至った患者が認められていることを考慮すると、本薬の投与に際しては下痢の発現に注意する必要がある。したがって、臨床試験における下痢の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.9 体液貯留

申請者は、本薬投与による体液貯留<sup>67)</sup> について、以下のように説明している。

G201 試験における体液貯留の発現状況は、表 50 及び表 51 のとおりであった。また、体液貯留の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、48（1、322）であった。

表 50 体液貯留の発現状況（G201 試験）

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	93 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
体液貯留*	45 (48.4)	12 (12.9)
末梢性浮腫	37 (39.8)	5 (5.4)
顔面浮腫	15 (16.1)	2 (2.2)
低アルブミン血症	13 (14.0)	2 (2.2)
腹水	8 (8.6)	8 (8.6)
浮腫	4 (4.3)	0
眼瞼浮腫	3 (3.2)	0
胸水	2 (2.2)	1 (1.1)
全身性浮腫	2 (2.2)	0
眼窩周囲腫脹	1 (1.1)	0
限局性浮腫	1 (1.1)	0
骨盤液貯留	1 (1.1)	0

\*：集計対象とされた事象の合計

<sup>67)</sup> MedDRA SMQ の「血行動態的浮腫、蓄水および体液過負荷」、並びに MedDRA PT の「末梢性浮腫」、「浮腫」、「腫脹」、「全身性浮腫」、「末梢腫脹」、「過剰体液」、「顔面浮腫」、「顔面腫脹」、「眼窩周囲浮腫」、「眼窩浮腫」、「眼部腫脹」、「眼窩周囲腫脹」、「眼瞼腫脹」、「眼瞼浮腫」、「眼球浮腫」、「限局性浮腫」、「性器浮腫」、「外陰浮腫」、「体液貯留」、「血中アルブミン減少」、「低アルブミン血症」、「胸水」、「心嚢液貯留」及び「腹水」に該当する事象を集計した。

表 51 重篤な体液貯留等の発現状況 (G201 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)
	93 例
死亡に至った体液貯留	0
重篤な体液貯留	10 (10.1)
腹水	6 (6.5)
末梢性浮腫	2 (2.2)
胸水	2 (2.2)
低アルブミン血症	1 (1.1)
限局性浮腫	1 (1.1)
顔面浮腫	1 (1.1)
骨盤液貯留	1 (1.1)
投与中止に至った体液貯留	1 (1.1)
胸水	1 (1.1)
休薬に至った体液貯留	9 (9.7)
末梢性浮腫	5 (5.4)
顔面浮腫	2 (2.2)
浮腫	1 (1.1)
胸水	1 (1.1)
腹水	1 (1.1)
限局性浮腫	1 (1.1)
骨盤液貯留	1 (1.1)
減量に至った体液貯留	9 (9.7)
末梢性浮腫	5 (5.4)
腹水	3 (3.2)
顔面浮腫	3 (3.2)
浮腫	1 (1.1)

また、G201 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な体液貯留が発現した患者の詳細は、表 52 のとおりであった。

表 52 本薬との因果関係が否定できない重篤な体液貯留が発現した患者一覧

試験名 (パート)	年齢	性別	併用薬	本薬の 用量	MedDRA PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
101 (I a 相)	5■	女	なし	30 mg	浮腫	3	43	不明	中止	軽快
	7■	男	なし	40 mg	末梢性浮腫	3	80	不明	休薬	軽快
G201	3■	女	なし	40 mg	末梢性浮腫	3	30	不明	休薬	未回復
	5■	女	なし	40 mg	腹水	3	64	9	減量	回復
					腹水	3	100	不明	休薬	軽快
	5■	女	なし	40 mg	顔面浮腫	3	138	不明	減量	未回復
	5■	女	なし	30 mg	限局性浮腫	2	24	28	休薬	回復
	3■	女	なし	40 mg	胸水	2	83	不明	休薬	軽快
101 (I b 相・ コホート 5 以外)	4■	女	なし	40 mg	末梢性浮腫	3	24	不明	休薬	不明
	4■	女	なし	40 mg	末梢性浮腫	3	13	不明	該当なし <sup>*2</sup>	軽快
	5■	男	なし	40 mg	顔面浮腫	3	7	不明	減量	軽快
	5■	男	なし	40 mg	肺水腫	4	75	不明	休薬	軽快
G103	5■	女	フルベスト ラント	40 mg	末梢性浮腫	3	27	不明	不変	軽快
					胸水	2	51	21	減量	回復

\*1：101 試験第 I a 相パートは MedDRA ver.26.0、それ以外の試験は MedDRA ver.27.0、\*2：本薬の休薬期間中（本薬最終投与の 7 日後）に発現した事象であった

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

G201 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬と因果関係が否定できない重篤な体液貯留が一定数認められていること、本薬投与による体液貯留の機序は不明であるものの、疾患進行に起因する可能性

のある胸水、腹水以外の事象も認められていることを踏まえると、本薬の投与による体液貯留の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における体液貯留の発現状況及び対処法に関して添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.10 感染症

申請者は、本薬投与による感染症<sup>68)</sup>について、以下のように説明している。

G201 試験における感染症の発現状況は、表 53 及び表 54 のとおりであった。また、感染症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、53（4、360）であった。

表 53 感染症の発現状況（G201 試験）<sup>\*1</sup>

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	93 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
感染症 <sup>*2</sup>	51 (54.8)	14 (15.1)
尿路感染	11 (11.8)	0
COVID-19	9 (9.7)	2 (2.2)
上気道感染	7 (7.5)	0
上咽頭炎	5 (5.4)	0
爪囲炎	5 (5.4)	0
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	4 (4.3)	3 (3.2)
感染	4 (4.3)	1 (1.1)
歯肉炎	4 (4.3)	0
膀胱炎	4 (4.3)	0
肺炎	3 (3.2)	1 (1.1)
胃腸炎	3 (3.2)	1 (1.1)
咽頭炎	3 (3.2)	0
骨盤内感染	2 (2.2)	1 (1.1)
コロナウイルス感染	2 (2.2)	0
副鼻腔炎	2 (2.2)	0
カンジダ感染	2 (2.2)	0
歯周炎	2 (2.2)	0

\*1：個別事象は 2 例以上で発現した事象を記載した、\*2：集計対象とされた事象の合計

<sup>68)</sup> MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計した。

表 54 重篤な感染症等の発現状況 (G201 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)
	93 例
死亡に至った感染症	2 (2.2)
心内膜炎	1 (1.1)
敗血症	1 (1.1)
重篤な感染症	11 (11.8)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	4 (4.3)
COVID-19	2 (2.2)
カテーテル留置部位感染	1 (1.1)
心内膜炎	1 (1.1)
敗血症	1 (1.1)
肺炎	1 (1.1)
胃腸炎	1 (1.1)
虫垂炎	1 (1.1)
投与中止に至った感染症	3 (3.2)
カテーテル留置部位感染	1 (1.1)
真菌性肺炎	1 (1.1)
COVID-19	1 (1.1)
休薬に至った感染症	10 (10.8)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	3 (3.2)
COVID-19	3 (3.2)
コロナウイルス感染	2 (2.2)
上気道感染	1 (1.1)
歯肉炎	1 (1.1)
肺炎	1 (1.1)
骨盤内感染	1 (1.1)
減量に至った感染症	5 (5.4)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (1.1)
咽頭炎	1 (1.1)
胃腸炎	1 (1.1)
虫垂炎	1 (1.1)
COVID-19	1 (1.1)

また、G201 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症が発現した患者の詳細は、表 55 のとおりであった。

表 55 本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症が発現した患者一覧

試験名 (パート)	年齢	性別	併用薬	本薬の 用量	MedDRA PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
101 (Ib相・ コホート 5)	5■	女	なし	40 mg	尿道炎	3	29	13	減量	回復
	4■	女	なし	40 mg	ニューモシ スチス・イ ロベチイ肺 炎	3	67	21	減量	回復
G201	5■	女	なし	40 mg	カテーテル 留置部位感 染	3	125	29	中止	回復
	5■	女	なし	40 mg	虫垂炎	3	10	75	減量	後遺症あり
101 (Ib相・ コホート5 以外)	7■	女	なし	40 mg	肺炎	3	86	不明	中止	不明
	3■	女	なし	40 mg	胃腸炎	3	4	27	減量	回復
	4■	男	なし	40 mg	肺炎	3	65	不明	中止	軽快
	6■	女	なし	40 mg	肺炎	5	108	5	該当なし*2	死亡
	5■	男	なし	40 mg	肺炎	3	14	20	休薬	回復
	5■	女	なし	40 mg	尿路感染	3	9	7	該当なし*3	回復
	5■	女	なし	40 mg	肺膿瘍	3	58	211	休薬	回復
G103	4■	女	レトロゾー ル/パルボシ クリブ	30 mg	肺炎	2	52	74	休薬	回復
	5■	女	フルベスト ラント	30 mg	ウイルス性 肺炎	2	120	不明	休薬	軽快

\*1: MedDRA ver.27.0、\*2: 本薬の中止後（本薬最終投与の4日後）に発現した事象であった、\*3: 本薬の中止後（本薬最終投与日）に発現した事象であった

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

G201 試験において、日和見感染であるニューモシスチス・イロベチイ肺炎を含めて感染症が一定の割合で認められたこと、Grade 3 以上及び重篤なニューモシスチス・イロベチイ肺炎はすべて日本人患者で認められたこと、G201 試験以外の本薬の臨床試験において、本薬と因果関係が否定できない重篤な感染症が一定数認められていることから、本薬の投与による感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況及び対処法に関して添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.11 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害<sup>69)</sup> について、以下のよう説明している。

G201 試験における肝機能障害の発現状況は、表 56 及び表 57 のとおりであった。また、肝機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、41.5（1、236）であった。

<sup>69)</sup> MedDRA SMQ の「薬剤関連肝機能障害」に該当する事象（ただし、MedDRA PT の「低アルブミン血症」及び「腹水」に該当する事象は除く）を集計した。

表 56 肝機能障害の発現状況 (G201 試験) \*1

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	93 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害*2	30 (32.3)	15 (16.1)
AST 増加	16 (17.2)	1 (1.1)
ALT 増加	16 (17.2)	7 (7.5)
GGT 増加	8 (8.6)	2 (2.2)
血中ビリルビン増加	8 (8.6)	0
血中 ALP 増加	6 (6.5)	1 (1.1)
肝機能異常	5 (5.4)	3 (3.2)

\*1：個別事象は 2 例以上で発現した事象を記載した、\*2：集計対象とされた事象の合計

表 57 重篤な肝機能障害等の発現状況 (G201 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)
	93 例
死亡に至った肝機能障害	0
重篤な肝機能障害	5 (5.4)
AST 増加	2 (2.2)
ALT 増加	2 (2.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)
肝不全	1 (1.1)
肝障害	1 (1.1)
投与中止に至った肝機能障害	2 (2.2)
AST 増加	1 (1.1)
ALT 増加	1 (1.1)
肝不全	1 (1.1)
休薬に至った肝機能障害	7 (7.5)
ALT 増加	3 (3.2)
肝機能異常	2 (2.2)
GGT 増加	1 (1.1)
AST 増加	1 (1.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)
血中 ALP 増加	1 (1.1)
減量に至った肝機能障害	4 (4.3)
ALT 増加	2 (2.2)
肝酵素上昇	1 (1.1)
肝障害	1 (1.1)

また、G201 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が発現した患者の詳細は、表 58 のとおりであった。

表 58 本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が発現した患者一覧

試験名 (パート)	年齢	性別	併用薬	本薬の 用量	MedDRA PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
101 (I b 相・ コホート 5)	4■	女	なし	40 mg	肝機能異常	3	85	57	減量	回復
	4■	女	なし	40 mg	AST 増加 ALT 増加	2 3	84 84	63 63	休薬	回復
G201	4■	女	なし	40 mg	AST 増加 ALT 増加	3 4	43 24	不明 不明	中止	軽快
	5■	女	なし	40 mg	肝障害	4	45	49	減量	回復
	5■	女	なし	40 mg	トランスア ミナーゼ上 昇	3	20	22	休薬	回復
	5■	女	フルベスト ラント/パル ボシクリブ	30 mg	AST 増加	3	51	19	休薬	回復
G103	5■	女	レトロゾー ル/パルボシ クリブ	20 mg	ALT 増加	2	16	58	不変	回復
	3■	女	レトロゾー ル/パルボシ クリブ	20 mg	ALT 増加	3	24	41	減量	回復
	6■	女	レトロゾー ル/パルボシ クリブ	20 mg	AST 増加	3	30	32	中止	回復
					ALT 増加	3	26	36	中止	回復
	6■	女	フルベスト ラント	30 mg	AST 増加	4	422	不明	不変	軽快
	4■	女	フルベスト ラント	30 mg	薬物性肝障 害	3	44	40	休薬	回復

\* : MedDRA ver.27.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が一定程度発現し、減量、休薬又は中止に至った患者が認められていることを考慮すると、本薬の投与に際しては肝機能障害の発現に注意する必要がある。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況及び対処法について添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.12 QT 間隔延長

申請者は、本薬投与による QT 間隔延長<sup>70)</sup> について、以下のように説明している。

G201 試験における QT 間隔延長の発現状況は、表 59 及び表 60 のとおりであった。また、QT 間隔延長の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、48.5（15、239）であった。

<sup>70)</sup> MedDRA SMQ の「トルサード ド ポアント/QT 延長（広域）」に該当する事象を集計した。

表 59 QT 間隔延長の発現状況 (G201 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	93 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
QT 間隔延長*	4 (4.3)	1 (1.1)
心電図 QT 延長	3 (3.2)	0
心室細動	1 (1.1)	1 (1.1)

\* : 集計対象とされた事象の合計

表 60 重篤な QT 間隔延長等の発現状況 (G201 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)
	93 例
死亡に至った QT 間隔延長	1 (1.1)
心室細動	1 (1.1)
重篤な QT 間隔延長	1 (1.1)
心室細動	1 (1.1)
投与中止に至った QT 間隔延長	0
休薬に至った QT 間隔延長	1 (1.1)
心電図 QT 延長	1 (1.1)
減量に至った QT 間隔延長	0

G201 試験において、ベースラインからの QTcF 値の増加量が 60 ms を超えた患者は 9 例で、本薬投与後の QTcF 値が 500 ms を超えた患者はいなかった。また、1 例の患者において死亡に至った QT 間隔延長、重篤な QT 間隔延長が認められたものの、本薬との因果関係は否定された。G201 試験以外の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できないトルサード・ド・ポアント、突然死、失神、心室性頻脈、心室細動及び粗動は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

G201 試験において、本薬と因果関係が否定できない重篤な QT 間隔延長は認められていないものの、G201 試験において、ベースラインからの QTcF 値の増加量が 60 ms を超えた患者が 9 例認められていることを踏まえると、本薬の投与による QT 間隔延長の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における心電図検査の実施時期及び実施頻度並びに QT 間隔延長の発現状況に関して添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本承認申請後に、本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を、下表のように設定する旨が説明された。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
がん化学療法後に増悪した <i>PIK3CA</i> 遺伝子変異を有する卵巣明細胞癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬の投与を行う場合には、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。</li> <li>本薬の術前補助療法又は一次療法（術後補助化学療法を含む）としての有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、<i>PIK3CA</i> 遺伝子のエクソン 9 又は 20 に変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。</li> </ul>

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を下表のとおり設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
がん化学療法後に増悪した <i>PIK3CA</i> 遺伝子変異を有する卵巣明細胞癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。</li> <li>本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、<i>PIK3CA</i> 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。</li> </ul>

#### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドライン<sup>71)</sup>における、がん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC に対する本薬投与に関する記載内容は以下のとおりであった。なお、海外の診療ガイドラインにおいて、本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- 国内診療ガイドライン（2025年版）
  - がん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC 患者を対象に本試験が実施中であることが記載されている。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

G201 試験の結果、がん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC 患者に対する本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。また、G201 試験の対象は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者であったことから、当該患者に対する本薬投与は推奨されると考える。なお、探索的な解析であるものの、G201 試験において白金系抗悪性腫瘍剤感受性又は抵抗性<sup>72)</sup>の患者のいずれにおいても本薬の一定の有効性が示された<sup>73)</sup>ことから、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の有無に基づいた本薬の投与対象に関する注意喚起は不要と考える。

加えて、術前補助療法又は術後補助療法としての本薬投与、並びに一次治療としての本薬投与の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する卵巣明細胞癌患者」と設定した。

- 本薬の投与を行う場合には、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。
- 本薬の術前補助療法又は一次療法（術後補助化学療法を含む）としての有効性及び安全性は確立していない。

<sup>71)</sup> 国内診療ガイドライン（2025年版）、NCCN ガイドライン（v.3.2025）、ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2023; 34: 833-48）及び NCI-PDQ（卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌）（2025年10月17日版）

<sup>72)</sup> 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の終了から再発までの期間が6カ月以上の場合を白金系抗悪性腫瘍剤感受性、6カ月未満の場合を白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性とした。

<sup>73)</sup> G201 試験における白金系抗悪性腫瘍剤感受性の患者（17例）及び抵抗性の患者（59例）における奏効率は、それぞれ 64.7 及び 27.1%であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。なお、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の有無に基づいた本薬の投与対象に関する注意喚起については、申請者の説明に加えて下記の点を踏まえると、現時点では不要と考えるものの、がん化学療法後に増悪した OCCC に対して選択される既存の薬剤と本薬を比較した臨床試験成績は得られていないことから、両者の使い分けは現時点では不明であり、各薬剤の有効性及び安全性を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択されるべきと考える。

- 国内外の診療ガイドラインにおいて、がん化学療法後に増悪した卵巣癌患者に対する治療は白金系抗悪性腫瘍剤感受性の有無に基づいた薬剤選択が推奨されているが、当該推奨は主に卵巣の高異型度漿液性癌におけるエビデンスに基づいたものであり、がん化学療法後に増悪した OCCC に対するエビデンスに基づいた薬剤選択に関する記載ではないこと

また、効能・効果に関連する注意の項において、本薬の投与対象は白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者とする旨を注意喚起することにより、一次治療としての本薬投与は推奨されないことは明確になると考えられることから、一次治療としての有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する必要はないと考える。したがって、効能・効果に関連する注意の項は、下記のように整備した上で設定することが適切と判断した。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。
- 本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

#### 7.R.4.2 *PIK3CA* 遺伝子変異の検査について

申請者は、本薬の投与対象となる *PIK3CA* 遺伝子変異の種類、及び本薬の適応患者の選択にあたって使用する *PIK3CA* 遺伝子変異の検査について、以下のように説明している。

G201 試験では、本邦及び中国のそれぞれの中央検査機関で実施した腫瘍組織検体を用いた検査（本邦は PCR 法、中国は NGS 法）により、*PIK3CA* 遺伝子エクソン 9 又は 20 に変異 (E542K、E545A、E545D、E545G、E545K、Q546E、Q546K、Q546L、Q546R、H1047L、H1047R、H1047Y) が検出された患者が対象とされた。*PIK3CA* 遺伝子エクソン 9 又は 20 の変異のうち、Q546K 及び Q546L 以外の変異は、PI3K $\alpha$  及びその下流の細胞内シグナル伝達経路の活性化を引き起こし、OCCC の発生と進展に寄与することが支持されていること、本薬投与による PI3K $\alpha$  の活性阻害は当該変異を有する OCCC に対して有効性が期待できることから、本薬の投与対象になると考える (7.R.2.1 参照)。一方、Q546K 又は Q546L 陽性の OCCC は稀であり、本薬のコンパニオン診断薬等として承認申請された「AmoyDx *PIK3CA* 変異検出キット」の検出対象変異に含まれなかった。

本薬のコンパニオン診断薬等として株式会社医学生物学研究所により承認申請された「AmoyDx *PIK3CA* 変異検出キット」について、腫瘍組織検体を用いた同等性試験の結果、G201 試験で用いられた検査法と良好な判定一致率<sup>74)</sup> が確認された。「AmoyDx *PIK3CA* 変異検出キット」にて検出可能な変異は表 61 のとおりであり、上記の本薬の投与対象として推奨される *PIK3CA* 遺伝子変異はすべて「AmoyDx *PIK3CA* 変異検出キット」において検出可能である。

<sup>74)</sup> G201 試験で用いられた検査法に対する AmoyDx *PIK3CA* 変異検出キットの陽性一致率 [95%CI] (%)、陰性一致率 [95%CI] (%) 及び全体一致率 [95%CI] (%) は、それぞれ 96.43 [90.02, 98.78]、100 [96.71, 100]、98.48 [95.62, 99.48] であった。

したがって、上記申請が承認された場合には、「AmoyDx *PIK3CA* 変異検出キット」を用いて本薬の投与対象を選択することが適切であり、下記の内容を効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 又は 20 に変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

表 61 「AmoyDx *PIK3CA* 変異検出キット」にて検出可能な *PIK3CA* 遺伝子変異

<i>PIK3CA</i> 遺伝子変異	
エクソン 9 変異	E542K
	E545A
	E545D
	E545G
	E545K
	Q546E
エクソン 20 変異	H1047L
	H1047R
	H1047Y

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、効能・効果に関連する注意の項について、下記のように整備した上で設定することが適切と判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*PIK3CA* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

### 7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のように設定されていた。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人にはリソバリシブメシル酸塩として 1 回 40 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>食後に本剤を投与した場合、本剤の <math>C_{max}</math> 及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。</li> <li>副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について (7.R.5.2 参照)</li> </ul>

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切と判断した。

#### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮し設定した用法・用量で G201 試験の第 II 相パートが実施され、当該試験において、がん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、G201 試験の設定に基づき、本承認申請に係る本薬の用法・用量を設定した。

- 海外第 I 相試験 (101 試験) の第 I a 相パートにおいて、DLT は、本薬 40 mg 及び 60 mg 投与群で、それぞれ 1/5 例及び 2/4 例に認められ、本薬の MTD は 40 mg QD と決定されたこと (7.1.2.1 参照)
- G201 試験の計画時点において、101 試験に組み入れられた *PIK3CA* 遺伝子のエクソン 9 変異又はエクソン 20 変異を有する患者に本薬 40 mg QD 投与した時の奏効率は 29.1% であり、発現した有害事象の多くは管理可能であったことから、本薬の RP2D は 40 mg QD と決定されたこと (7.1.2.2 参照)
- G201 試験の日本人患者を対象とした Safety run-in パートにおいて DLT は認められず、日本人患者においても 40 mg QD 投与は忍容可能であったこと (7.1.1.1 参照)

また、現時点において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。加えて、本薬の PK 等に及ぼす食事の影響を検討した海外第 I 相試験 (104 試験) において、本薬の曝露量は空腹時投与と比較して食後投与で増加することが示唆されたこと (6.1.1.1 参照)、G201 試験では本薬投与の 2 時間前から 1 時間後までは絶食する旨が規定されていたことから、本薬を空腹時に投与する旨を用法・用量で明確にした上で、用法・用量に関連する注意の項において、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間は本薬の投与を避ける旨を注意喚起する。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において、下記の内容を注意喚起する。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 食後に本薬を投与した場合、本薬の  $C_{max}$  及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5.2 本薬の休薬・減量・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・減量・中止の目安について、以下のように説明している。

G201 試験では、有害事象が発現した際の本薬の休薬・減量・中止基準が規定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、G201 試験の規定に表 62 に示す変更を加えた本薬の休薬・減量・投与中止の目安を設定した。

表 62 本薬の休薬・減量・中止基準に関する G201 試験における規定からの変更点及び変更理由

高血糖	<p>G201 試験では、Grade 2 の高血糖が発現した場合、適切な抗高血糖治療を実施した上で本薬投与を継続し、21 日以内に Grade 1 以下に回復しない場合は、治験担当医師の判断で休薬又は 1 段階減量する旨を規定した。21 日以内に Grade 1 以下に回復しない Grade 2 の高血糖は 2 例で認められ、いずれも休薬又は減量せずに、Grade 2 の高血糖発現後、それぞれ 42 日目及び 43 日目に Grade 1 に回復した。実臨床においては、担当医師の判断ではなく血糖値に基づく客観的基準による設定が望ましいと考えること、休薬により血糖値が改善しても再開により同程度の高血糖が再発する可能性が高いことから、添付文書では、適切な抗高血糖治療を実施しても 21 日以内に Grade 1 以下に回復しない Grade 2 の高血糖が発現した場合、1 段階減量する旨を設定した。</p> <p>また、G201 試験では、Grade 4 の高血糖が発現した場合、本薬の休薬及び適切な抗高血糖治療の実施にもかかわらず 24 時間以内に Grade 3 以下に回復しない場合は、投与を中止する旨を規定した一方で、24 時間以内に Grade 3 以下に回復した場合の対応を規定していなかったため、添付文書では、24 時間以内に Grade 3 以下に回復した場合、Grade 3 以下の高血糖発現時の規定に従う旨を明記した。</p>
好中球減少症	<p>G201 試験では、Grade 3 の好中球減少症が発現した場合、治験担当医師の判断で投与を継続できる旨を規定した。当該規定に基づき、Grade 3 の好中球減少症が認められた 5 例のうち 4 例は治験担当医師の判断で休薬し、うち 2 例は、Grade 3 の好中球減少症発現後、それぞれ 5 日目及び 6 日目に Grade 1 に回復したが、残りの 2 例は Grade 1 に回復するまでにそれぞれ 19 日及び 26 日を要した。製造販売後には臨床試験の対象よりも幅広い患者に使用されることを踏まえ、より慎重な対応が適切と判断し、添付文書</p>

	<p>では、Grade 3 の好中球減少症が発現した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、7 日以内に回復した場合は同一用量で再開できる旨、7 日を超えて回復した場合は 1 段階減量して再開できる旨を規定した。</p> <p>また、G201 試験では、Grade 4 の好中球減少症が発現した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、7 日以内に回復した場合は同一用量で再開できる旨、7 日を超えて回復した場合は 1 段階減量して再開できる旨を規定した。G201 試験において Grade 4 の好中球減少症は認められなかったものの、当該事象は感染のリスクが高いと考えられることから、より慎重な対応が適切と判断し、添付文書では、Grade 4 の好中球減少症が発現した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は、回復までの期間にかかわらず、1 段階減量して再開できる旨を規定した。</p>
発熱性好中球減少症	<p>G201 試験では、Grade 3 の発熱性好中球減少症が発現した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は同一用量で再開できる旨を規定した。製造販売後には、より慎重な対応が適切と判断し、添付文書では、Grade 3 の好中球減少症が発現した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、7 日以内に回復した場合は同一用量で再開できる旨、7 日を超えて回復した場合は 1 段階減量して再開できる旨を規定した。</p> <p>また、G201 試験では、Grade 4 の発熱性好中球減少症が発現した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、7 日以内に回復した場合は 1 段階減量して再開できる旨、7 日を超えて回復した場合は投与を中止する旨を規定した。G201 試験において、Grade 4 の発熱性好中球減少症は認められなかったことを踏まえ、回復後に本薬投与が臨時的に有益であると判断した場合に再開できる選択肢を設定することが適切と判断し、添付文書では、Grade 4 の発熱性好中球減少症が発現した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は、回復までの期間にかかわらず、1 段階減量して再開できる旨を規定した。</p>

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

G201 試験における本薬の休薬・減量・中止基準を参考に、本薬の用量調節の目安を設定すること、及び G201 試験の規定から変更する本薬の休薬・減量・中止の目安のうち、好中球減少症に係る内容について、申請者の説明を了承した。

G201 試験の規定から変更する本薬の休薬・減量・中止の目安のうち、高血糖及び発熱性好中球減少症に係る内容について、それぞれ以下のように判断した。

#### 高血糖：

高血糖は、本薬投与時に注意を要する有害事象であり（7.R.3.4 参照）、G201 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤なケトアシドーシス及びケトーシスが一定数認められていること等を考慮すると、Grade 4 の高血糖が発現した場合、24 時間後に Grade 3 以下に回復したか否かにかかわらず、本薬の投与は中止することが適切と判断した。

#### 発熱性好中球減少症：

G201 試験において、発熱性好中球減少症の発現は認められなかったものの、7 日を超える Grade 4 の発熱性好中球減少症は重篤な有害事象であることから、当該試験における規定のとおり、Grade 4 の発熱性好中球減少症が認められた場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、7 日以内に回復した場合は 1 段階減量して再開する旨、及び 7 日を超えて回復した場合は投与を中止する旨を添付文書において注意喚起することが適切と判断した。

以上より、用法・用量に関連する注意の項における本薬の休薬・減量・中止の目安について、下記のように設定することが適切と判断した。

- 副作用が発現した場合は、以下の基準を考慮して、本薬を休薬、減量又は中止すること。

## 減量・中止する場合の投与量

減量レベル	1回投与量
通常投与量	40 mg
1段階減量	30 mg
2段階減量	20 mg
3段階減量	投与中止

## 副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
高血糖	Grade 2	21日以内に Grade 1 以下に回復した場合は、同一用量で継続できる。21日以内に Grade 1 以下に回復しない場合は、1段階減量する。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。7日以内に Grade 2 以下に回復した場合は、同一用量又は1段階減量して再開できる。7日を超えて Grade 2 以下に回復した場合は、1段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
皮膚障害	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。初回発現の場合は、回復後に同一用量で再開できる。2回目以降の発現の場合は、回復後に1段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
口内炎	Grade 2 又は 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。初回発現の場合は、回復後に同一用量又は1段階減量して再開できる。2回目以降の発現の場合は、回復後に1段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
ILD	疑い	診断が確定するまで休薬する。
	Grade 1 以上	投与を中止する。
好中球減少症・血小板減少症	Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。7日以内に回復した場合は、同一用量で再開できる。7日を超えて回復した場合は、1段階減量して再開できる。
	Grade 4	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して再開できる。
発熱性好中球減少症	Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。7日以内に回復した場合は、同一用量で再開できる。7日を超えて回復した場合は、1段階減量して再開できる。
	Grade 4	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。7日以内に回復した場合は、1段階減量して再開できる。7日を超えて回復した場合は、投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。

注) 高血糖の Grade は NCI-CTCAE ver.6.0 に準じる。その他の副作用の Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

## 7.R.6 RMP (案) について

本薬は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成24年4月11日付け薬食安発0411第1号及び薬食審査発0411第2号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付け薬生薬審発0318第2号及び薬生安発0318第1号）に基づき、RMPが策定される。

機構は、「5.5 生殖発生毒性試験」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本申請に係る本薬の RMP (案) において、表 63 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 63 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ILD</li> <li>• 高血糖</li> <li>• 重度の皮膚障害</li> <li>• 血小板減少症</li> <li>• 重度の下痢</li> <li>• 体液貯留</li> <li>• 感染症</li> <li>• QT 間隔延長</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 胚・胎児毒性</li> <li>• 電解質異常</li> <li>• 肝機能障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• なし</li> </ul>		

なお、本薬の有効性と *PIK3CA* 遺伝子変異の種類との関係について、G201 試験に基づき一定の評価がなされているものの (7.R.4.2 参照)、製造販売後に引き続き情報収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

G201 試験等における安全性情報に基づき、現時点では製造販売後に明らかにすべき安全性上の懸念事項はないと考えるため、市販直後調査及び通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮し、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する有害事象 (ILD、高血糖、重度の皮膚障害、血小板減少症、下痢、体液貯留、感染症、QT 間隔延長、電解質異常及び肝機能障害) に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全性対策が確実に実施されることを前提に、申請者の説明を了承した。

- 本薬投与時に特に注意を要する有害事象 (7.R.3 参照) のうち、ILD、高血糖、重度の皮膚障害、血小板減少症、下痢、体液貯留、感染症及び QT 間隔延長については、本薬の臨床試験成績から一定程度リスクが明らかにされており、当該事象に関して、現時点で製造販売後調査を実施することにより積極的に情報収集する必要がある事項はないと考えること
- 電解質異常及び肝機能障害については、通常の医薬品安全性監視活動における自発報告等により、本薬投与による当該事象の発現リスクを評価することが可能と考えること

ただし、本薬の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

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

### 7.3.1 国際共同第Ⅱ相試験 (G201 試験)

#### 7.3.1.1 Safety run-in パート

全例で治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。2 例以上に認められた有害事象は表 64 のとおりであった。

表 64 2 例以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	4 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	4 (100)	3 (75.0)
胃腸障害		
口内炎	4 (100)	0
悪心	2 (50.0)	0
下痢	2 (50.0)	0
便秘	2 (50.0)	0
代謝および栄養障害		
高血糖	3 (75.0)	1 (25.0)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	2 (50.0)	1 (25.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (50.0)	1 (25.0)
臨床検査		
体重減少	3 (75.0)	0
血小板数減少	2 (50.0)	0
神経系障害		
頭痛	2 (50.0)	0

重篤な有害事象は 3/4 例 (75.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は発疹/高血糖、心室細動及び斑状丘疹状皮疹各 1 例 (25.0%) であり、うち、発疹/高血糖及び斑状丘疹状皮疹は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.3.1.2 第Ⅱ相パート

全例で治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。発現割合が 20% 以上の有害事象は表 65 のとおりであった。

表 65 発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRAver.27.0)	例数 (%)	
	89 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	89 (100)	75 (84.3)
胃腸障害		
口内炎	52 (58.4)	5 (5.6)
悪心	53 (59.6)	1 (1.1)
下痢	39 (43.8)	7 (7.9)
嘔吐	30 (33.7)	0
代謝および栄養障害		
高血糖	78 (87.6)	29 (32.6)
食欲減退	37 (41.6)	6 (6.7)
低カリウム血症	19 (21.3)	12 (13.5)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	62 (69.7)	26 (29.2)
臨床検査		
体重減少	38 (42.7)	7 (7.9)
血小板数減少	31 (34.8)	4 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
末梢性浮腫	36 (40.4)	5 (5.6)
倦怠感	22 (24.7)	3 (3.4)
血液およびリンパ系障害		
貧血	34 (38.2)	12 (13.5)
腎および尿路障害		
蛋白尿	23 (25.8)	1 (1.1)
精神障害		
不眠症	18 (20.2)	2 (2.2)

重篤な有害事象は 52/89 例 (58.4%) に認められた。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 66 のとおりであった。

表 66 発現割合が 2%以上の重篤な有害事象

PT (MedDRAver.27.0)	例数 (%)	
	89 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	52 (58.4)	34 (38.2)
発疹	6 (6.7)	6 (6.7)
肺臓炎	6 (6.7)	6 (6.7)
腹水	6 (6.7)	1 (1.1)
食欲減退	5 (5.6)	4 (4.5)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	4 (4.5)	1 (1.1)
腹痛	3 (3.4)	1 (1.1)
AST 増加	2 (2.2)	2 (2.2)
ALT 増加	2 (2.2)	2 (2.2)
下痢	2 (2.2)	2 (2.2)
急性腎障害	2 (2.2)	0
末梢性浮腫	2 (2.2)	1 (1.1)
胃腸出血	2 (2.2)	0
胸水	2 (2.2)	1 (1.1)
腸閉塞	2 (2.2)	1 (1.1)
血小板数減少	2 (2.2)	2 (2.2)
COVID-19	2 (2.2)	0

治験薬の投与中止に至った有害事象は 20/89 例 (22.5%) に認められた。発現割合が 2%以上の投与中止に至った有害事象は肺臓炎 7 例 (7.9%)、発疹 3 例 (3.4%) であり、全例で治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.2 海外第 I a/ I b 相試験 (101 試験)

#### 7.3.2.1 第 I a 相パート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1 mg、10 mg、20 mg、30 mg 及び 60 mg 投与群で全例、40 mg 投与群で 23/24 例 (95.8%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 20%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象は表 67 及び表 68 のとおりであった。

表 67 いずれかの群で発現割合が 20%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)							
	1 mg 群 1 例		5 mg 群 1 例		10 mg 群 2 例		20 mg 群 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	1 (100)	0	1 (100)	0	2 (100)	0	6 (100)	3 (50.0)
代謝および栄養障害								
高血糖	1 (100)	0	0	0	1 (50.0)	0	6 (100)	2 (33.3)
食欲減退	0	0	0	0	0	0	3 (50.0)	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	2 (100)	0	4 (66.7)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	3 (50.0)	0
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	3 (50.0)	0
臨床検査								
体重減少	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0
AST 増加	0	0	1 (100)	0	0	0	2 (33.3)	0
ALT 増加	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
尿潜血陽性	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0
心電図 QT 延長	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
胃腸障害								
悪心	0	0	0	0	0	0	3 (50.0)	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	3 (50.0)	0
下痢	1 (100)	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0
腹痛	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
疲労	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
血液およびリンパ系障害								
貧血	1 (100)	0	0	0	1 (50.0)	0	4 (66.7)	0
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0
腎および尿路障害								
蛋白尿	1 (100)	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0
皮膚および皮下組織障害								
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
神経系障害								
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0

表 68 いずれかの群で発現割合が 20%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)					
	30 mg 群 12 例		40 mg 群 24 例		60 mg 群 5 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	12 (100)	9 (75.0)	24 (100)	21 (87.5)	5 (100)	5 (100)
代謝および栄養障害						
高血糖	11 (91.7)	7 (58.3)	23 (95.8)	17 (70.8)	5 (100)	5 (100)
食欲減退	4 (33.3)	0	15 (62.5)	2 (8.3)	2 (40.0)	0
低アルブミン血症	5 (41.7)	0	10 (41.7)	0	0	0
低ナトリウム血症	6 (50.0)	1 (8.3)	7 (29.2)	0	0	0
低カリウム血症	4 (33.3)	0	6 (25.0)	2 (8.3)	0	0
臨床検査						
体重減少	5 (41.7)	0	11 (45.8)	0	3 (60.0)	0
血中クレアチニン増加	6 (50.0)	0	5 (20.8)	1 (4.2)	0	0
AST 増加	4 (33.3)	1 (8.3)	3 (12.5)	0	0	0
ALT 増加	4 (33.3)	1 (8.3)	3 (12.5)	0	0	0
尿潜血陽性	0	0	6 (25.0)	0	1 (20.0)	0
心電図 QT 延長	3 (25.0)	0	2 (8.3)	0	0	0
胃腸障害						
悪心	6 (50.0)	0	11 (45.8)	0	1 (20.0)	1 (20.0)
嘔吐	3 (25.0)	0	9 (37.5)	0	1 (20.0)	0
下痢	2 (16.7)	0	7 (29.2)	1 (4.2)	3 (60.0)	1 (20.0)
腹痛	1 (8.3)	0	3 (12.5)	0	2 (40.0)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	5 (20.8)	1 (4.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
末梢性浮腫	4 (33.3)	0	8 (33.3)	4 (16.7)	0	0
疲労	3 (25.0)	0	7 (29.2)	1 (4.2)	0	0
顔面浮腫	4 (33.3)	0	4 (16.7)	1 (4.2)	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	4 (33.3)	0	10 (41.7)	1 (4.2)	0	0
血小板減少症	2 (16.7)	0	2 (8.3)	0	0	0
腎および尿路障害						
蛋白尿	2 (16.7)	0	8 (33.3)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	2 (16.7)	0	7 (29.2)	1 (4.2)	1 (20.0)	0
神経系障害						
浮動性めまい	0	0	5 (20.8)	1 (4.2)	1 (20.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	0	0	1 (4.2)	0	0	0

重篤な有害事象は 20 mg 群で 1/6 例 (16.7%)、30 mg 群で 3/12 例 (25.0%)、40 mg 群で 12/24 例 (50.0%)、60 mg 群で 1/5 例 (20.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は 40 mg 群で肺炎 3 例 (12.5%)、薬疹及び胸水各 2 例 (8.3%) であり、うち、薬疹 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 30 mg 群で 2/12 例 (16.7%)、40 mg 群で 5/24 例 (20.8%)、60 mg 群で 2/5 例 (40.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

### 7.3.2.2 第 I b 相パート (コホート 5)

全例で治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は表 69 のとおりであった。

表 69 発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRAver.27.0)	例数 (%)	
	41 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	41 (100)	38 (92.7)
代謝および栄養障害		
高血糖	41 (100)	24 (58.5)
低カリウム血症	19 (46.3)	3 (7.3)
食欲減退	14 (34.1)	1 (2.4)
低アルブミン血症	11 (26.8)	0
胃腸障害		
嘔吐	20 (48.8)	1 (2.4)
口腔内潰瘍形成	19 (46.3)	0
下痢	16 (39.0)	2 (4.9)
悪心	16 (39.0)	0
腹痛	11 (26.8)	1 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		
末梢性浮腫	16 (39.0)	3 (7.3)
疲労	12 (29.3)	1 (2.4)
発熱	10 (24.4)	0
臨床検査		
体重減少	18 (43.9)	6 (14.6)
血小板数減少	9 (22.0)	2 (4.9)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	20 (48.8)	10 (24.4)
腎および尿路障害		
蛋白尿	11 (26.8)	0
血液およびリンパ系障害		
貧血	17 (41.5)	3 (7.3)

重篤な有害事象は 22/41 例 (53.7%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎及び胸水各 3 例 (7.3%)、腹腔内液貯留、ILD、頭痛及び高血糖各 2 例 (4.9%) であり、うち、ILD 及び高血糖各 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 9/41 例 (22.0%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目は *PI3K $\alpha$*  を阻害することにより腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、がん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、臨床的位置付け、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和 8 年 2 月 17 日

## 申請品目

[販 売 名]           ハイツエキシン錠 10 mg  
[一 般 名]           リソバリシブメシル酸塩水和物  
[申 請 者]           海和製薬株式会社  
[申請年月日]        令和 7 年 8 月 15 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

## 1. 審査内容

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

## 1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のある *PIK3CA* 遺伝子変異陽性の OCCC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (G201 試験) の第 II 相パートにおいて、主要評価項目とされた *PIK3CA* 遺伝子エクソン 9 変異陽性の患者集団及び全体集団における RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による奏効率について、いずれも奏効率の 95%CI の下限値が事前に設定された閾値奏効率を上回ったこと等から、当該患者に対する本薬投与の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断を概ね支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 化学療法歴のある *PIK3CA* 遺伝子変異陽性の OCCC 患者に対する本薬投与の有効性の評価においては、奏効率に加えて、OS 等の time to event の結果が重要であると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

G201 試験は非盲検非対照試験であったことから、time to event による有効性の評価には限界があると考えられるものの、G201 試験における OS の中央値 [95%CI] (カ月) は 14.39 [11.04, 推定不能] であった。化学療法歴のある OCCC 患者に対する既存の化学療法による OS の中央値は 8~11 カ月と報告されており (Int J Gynecol Cancer 2008; 18: 937-42、Int J Gynecol Cancer 2013; 18: 148-53)、G201 試験における OS の結果は当該報告と比較して明確に劣る傾向はないと考える。

## 1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のある *PIK3CA* 遺伝子変異陽性の OCCC 患者における本薬投与時に注意を要する本薬の有害事象は、ILD、高血糖、皮

膚障害、血小板減少症、電解質異常、下痢、体液貯留、感染症、肝機能障害及び QT 間隔延長であると判断した。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- G201 試験において ILD が発現した症例はすべて日本人であったこと等を考慮すると、ILD の発現について特に注意するよう、注意喚起が必要と考える。
- 本薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症が認められていること等を考慮すると、感染症の発現について特に注意するよう、注意喚起が必要と考える。
- 本薬の作用機序を考慮すると、重篤な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが生じる可能性があることから、高血糖の発現について特に注意するよう、注意喚起が必要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ILD、感染症及び高血糖の発現については、特に注意が必要であり、添付文書の警告において注意喚起することが適切と判断した。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
がん化学療法後に増悪した <i>PIK3CA</i> 遺伝子変異を有する卵巣明細胞癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。</li> <li>• 本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、<i>PIK3CA</i> 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。</li> </ul>

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、以下のように設定することが適切と判断した。

## &lt;用法・用量&gt;

通常、成人にはリソバリシブメシル酸塩として1回40mgを1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## &lt;用法・用量に関連する注意&gt;

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 食後に本薬を投与した場合、本剤のC<sub>max</sub>及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
- 本薬投与中に副作用が発現した場合は、次の基準を参考に、休薬、減量又は中止の対応を行うこと。

## 減量・中止する場合の投与量

減量レベル	1回投与量
通常投与量	40 mg
1段階減量	30 mg
2段階減量	20 mg
3段階減量	投与中止

## 副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
高血糖	Grade 2	21日以内にGrade 1以下に回復した場合は、同一用量で継続できる。21日以内にGrade 1以下に回復しない場合は、1段階減量する。
	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬する。7日以内にGrade 2以下に回復した場合は、同一用量又は1段階減量して再開できる。7日を超えてGrade 2以下に回復した場合は、1段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
皮膚障害	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬する。初回発現の場合は、回復後に同一用量で再開できる。2回目以降の発現の場合は、回復後に1段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
口内炎	Grade 2又は3	Grade 1以下に回復するまで休薬する。初回発現の場合は、回復後に同一用量又は1段階減量して再開できる。2回目以降の発現の場合は、回復後に1段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
ILD	疑い	診断が確定するまで休薬する。
	Grade 1以上	投与を中止する。
好中球減少症・血小板減少症	Grade 3	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。7日以内に回復した場合は、同一用量で再開できる。7日を超えて回復した場合は、1段階減量して再開できる。
	Grade 4	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して再開できる。
発熱性好中球減少症	Grade 3	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。7日以内に回復した場合は、同一用量で再開できる。7日を超えて回復した場合は、1段階減量して再開できる。
	Grade 4	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。7日以内に回復した場合は、1段階減量して再開できる。7日を超えて回復した場合は、投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。

注) 高血糖のGradeはNCI-CTCAE ver.6.0に準じる。その他の副作用のGradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、本申請に係る本薬の RMP（案）において、表 70 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 70 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>ILD</li> <li>高血糖</li> <li>重度の皮膚障害</li> <li>血小板減少症</li> <li>重度の下痢</li> <li>体液貯留</li> <li>感染症</li> <li>QT 間隔延長</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>胚・胎児毒性</li> <li>電解質異常</li> <li>肝機能障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
なし		

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する本薬の有害事象に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全性対策が確実に実施されることを前提に、がん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する OCCC 患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要は低いと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、本申請に係る本薬の RMP（案）において、表 71 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 71 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資材（ハイツエキシン錠適正使用ガイド）の作成及び提供</li> <li>患者向け資材（ハイツエキシン錠による治療を受けられる患者さんへ）の作成及び提供</li> </ul>

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の承認

条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年と判断する。

[効能・効果]

がん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する卵巣明細胞癌

[用法・用量]

通常、成人にはリソバリシブメシル酸塩として 1 回 40 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警 告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。本剤投与中は、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、低酸素症等）の確認、定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。間質性肺疾患が疑われる場合には、本剤を休薬し、適切な対応を行うこと。間質性肺疾患と診断された場合には、本剤を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
3. 本剤投与開始前に、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
4. 本剤の投与により高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に空腹時血糖値及び HbA1c の測定等、高血糖の徴候を十分に観察すること。必要に応じて、糖尿病治療に精通した医師と連携し、適切な対応を行うこと。重度の高血糖が発現した場合には本剤を休薬、減量又は中止すること。
5. 本剤の投与によりニューモシスチス・イロベチイ肺炎等の重篤な感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察する等、感染症の発症に注意すること。

[禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

1. 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。
2. 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

3. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*PIK3CA* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

[用法・用量に関連する注意]

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 食後に本剤を投与した場合、本剤の  $C_{max}$  及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
- 副作用が発現した場合は、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	1回投与量
通常投与量	40 mg
1段階減量	30 mg
2段階減量	20 mg
3段階減量	投与中止

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
高血糖	Grade 2	21日以内に Grade 1 以下に回復した場合は、同一用量で継続できる。21日以内に Grade 1 以下に回復しない場合は、1段階減量する。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。7日以内に Grade 2 以下に回復した場合は、同一用量又は1段階減量して再開できる。7日を超えて Grade 2 以下に回復した場合は、1段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
皮膚障害	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。初回発現の場合は、回復後に同一用量で再開できる。2回目以降の発現の場合は、回復後に1段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
口内炎	Grade 2 又は 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。初回発現の場合は、回復後に同一用量又は1段階減量して再開できる。2回目以降の発現の場合は、回復後に1段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
間質性肺疾患	疑い	診断が確定するまで休薬する。
	Grade 1 以上	投与を中止する。
好中球減少症・血小板減少症	Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。7日以内に回復した場合は、同一用量で再開できる。7日を超えて回復した場合は、1段階減量して再開できる。
	Grade 4	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して再開できる。
発熱性好中球減少症	Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。7日以内に回復した場合は、同一用量で再開できる。7日を超えて回復した場合は、1段階減量して再開できる。
	Grade 4	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。7日以内に回復した場合は、1段階減量して再開できる。7日を超えて回復した場合は、投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。

注) 高血糖の Grade は NCI-CTCAE ver.6.0 に準じる。その他の副作用の Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G 比	albumin-globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
AKT	protein kinase B	プロテインキナーゼ B
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine transaminase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-24h</sub>	AUC from time zero to 24 hours	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
AUC <sub>0-inf</sub>	AUC from time zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BIRC	blind independent review committee	盲検下独立評価委員会
BMI	body mass index	体格指数
BNPP	Di-p-nitropheny phosphate	ジ-p-ニトロフェニルリン酸
C <sub>ave</sub>	average concentration	平均濃度
CES	carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL <sub>3</sub>	apparent CL of I27	I27 の見かけの CL
CHL 細胞	Chinese hamster lung cell	チャイニーズハムスター肺由来細胞
C <sub>max</sub>	maximum concentration	最高濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチンクリアランス
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
<sup>14</sup> C 標識体		<sup>14</sup> C 標識したリソバリシブ
DDVP	Dichlorvos	ジクロルボス
DKA	diabetic ketoacidosis	糖尿病ケトアシドーシス
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC <sub>50</sub>	half maximal effective concentration	50%有効濃度
efflux ratio	-	吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	Ovarian cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up	
FOB	functional observational battery	機能観察総合評価法
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

略語	英語	日本語
GI <sub>50</sub>	Growth Inhibition 50%	細胞増殖の半数阻害濃度
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> -related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HLT	high level term	高位語
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPMC	hydroxypropylmethylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
HTRF	homogeneous time-resolved fluorescence	均一系時間分解蛍光
I27		本薬の活性代謝物
IC <sub>50</sub>	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ICH Q3A		ガイドライン「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号)
ICH Q3B		ガイドライン「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号)
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
Ind <sub>max</sub>	maximum induction fold change for induction	誘導の最大誘導倍率変化
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
KTR	metabolism rate constant	代謝速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MDCK	Madin-Darby Canine Kidney	イヌ腎臓尿細管上皮細胞
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	mass spectrum	質量スペクトル
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
mTOR	mechanistic target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的タンパク
NA	not applicable	該当なし
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer	

略語	英語	日本語
NCI-ODWG	National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group	
NCI-PDQ	National Cancer Institute – Physician Data Query, Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment-Health Professional Version	
NE	not evaluable	評価不能
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンサー
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
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
OCCC	Ovarian Clear Cell Carcinoma	卵巣明細胞癌
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
$P_{app A \rightarrow B}$	apical-to-basolateral apparent permeability coefficient	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
$P_{app B \rightarrow A}$	basolateral-to-apical apparent permeability coefficient	基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PAR	proven acceptable range	立証された許容範囲
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	病勢進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PI	Phosphatidylinositol	ホスファチジルイノシトール
PI3K	Phosphatidylinositol 3-Kinase	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha	ホスファチジルイノシトール-4,5-ビズリン酸 3-キナーゼ触媒サブユニット $\alpha$
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	—
QD	quaque die	1日1回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔
$\Delta QTcF$	change in Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定基準
RH	relative humidity	相対湿度
RMP	risk management plan	リスク管理計画
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相試験以降の推奨用量
SD	stable disease	安定
SDS	sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウム
SMQ	standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SRB	sulforhodamine B	スルホローダミン B

略語	英語	日本語
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TLC	thin-layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
$t_{max}$	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UV	ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
V2	apparent distribution volume of central compartment for risovalisib	本薬の中央コンパートメントの見かけの分布容積
V3	apparent distribution volume of central compartment for I27	I27 の中央コンパートメントの見かけの分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 日本婦人科腫瘍学会 編
101 試験		CYH33-101 試験
104 試験		CYH33-104 試験
105 試験		CYH33-105 試験
G102 試験		CYH33-G102 試験
G103 試験		CYH33-G103 試験
G201 試験		CYH33-G201 試験
申請		製造販売承認申請
本薬		リソバリシブメシル酸塩水和物