ハイツエキシン錠 10mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は,
海和製薬株式会社にあります。
当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を
利用することはできません。

海和製薬株式会社

目次

目次 1
表一覧 1
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.2 開発の経緯 2

表一覧

表 1.5.2-1. 開発の経緯図 3
表 1.5.2-1. 開発の経緯図の続き 4

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

開発の経緯図を除く当該内容については、「2.5 臨床に関する概括評価」に記載した。

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯図を表 1.5.2-1 に示す。

非臨床及び臨床の開発段階において、開発コードとして CYH33、PMP、CY03 を使用した。

また、名称は以下のとおりである。

INN（国際一般名称）：risovalisib

JAN（一般的名称：日本名）：リソバリシブメシル酸塩水和物

JAN（一般的名称：英名）: Risovalisib Mesilate Hydrate

用量換算を明確するために、リソバリシブメシル酸塩を使用する場合がある。

表 1.5.2-1. 開発の経緯図

試験項目		国内	外国	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
品質	物理的化学的性質		√	[redacted]												
	規格及び試験方法 原薬		√													
	規格及び試験方法 製剤		√													
	安定性 原薬		√													
	安定性 製剤		√													
薬理	効力を裏付ける試験		√													
	副次的薬理試験		√													
	安全性薬理試験		√													
薬物動態	分析法及びバリデーション		√													
	吸収		√													
	分布		√													
	代謝		√													
	排泄		√													
	実験動物学的薬物相互作用（非臨床）		√													
	その他の薬物動態試験		√													
毒性	単回投与毒性試験		√													
	反復投与毒性試験		√													
	遺伝毒性試験		√													
	生殖発生毒性試験		√													
	局所刺激性試験															
	その他の毒性試験		√													

表 1.5.2-1. 開発の経緯図の続き

試験項目			国内	外国	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
臨床	生物薬剤学	バイオアベイラビリティ試験		√													
		生物学的及び理化学的分析法検討															
	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連試験	血漿蛋白結合試験		√													
		肝代謝及び薬物相互作用試験		√													
		他のヒト生体試料を用いた試験		√													
	臨床薬物動態試験	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験		√													
		患者における PK 及び初期忍容性試験	√	√													
		内因性要因を検討した PK 試験	√	√													
		外因性要因を検討した PK 試験		√													
		ポピュレーション PK 試験	√	√													
	有効性及び安全性試験（非対照試験）	CYH33-101 試験 第 Ia 相		√													
		CYH33-101 試験 第 Ib 相		√													
		CYH33-G102 試験 第 I 相		√								←			→		
		CYH33-G103 試験 第 I 相		√													
		CYH33-104 試験 第 I 相		√										←	→		
		CYH33-105 試験 第 I 相		√													
		CYH33-G201 試験 第 II 相	√	√													
		CYH33-G208 試験 第 I/II 相		√													

目次

目次.....1
1.6 外国における使用状況等に関する資料.....2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

リソバリシブは外国では承認されていない。

目次

目次 1
表一覧 1
1.7 同種同効品一覧表 2

表一覧

表 1.7-1. 同種同効品一覧表 3

1.7 同種同効品一覧表

本剤並びに本剤の同種同効品としてリムパーザ錠 100 mg と 150 mg、ゼジューラ錠 100 mg 及びトルカプ錠 160 mg と 200 mg の効能・効果等を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1. 同種同効品一覧表

一般名	リソバリシブメシル酸塩水和物	オラパリブ	ニラパリブトシル酸塩水和物	カピバセルチブ
販売名	ハイツエキシン錠 10mg	リムパーザ錠 100mg リムパーザ錠 150mg	ゼジューラ錠 100mg	トルカプ錠 160mg トルカプ錠 200mg
会社名	海和製薬株式会社	アストラゼネカ株式会社	武田薬品工業株式会社	アストラゼネカ株式会社
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	○白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法 ○*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法 ○相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法 ○がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 ○*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法 ○*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌	○卵巣癌における初回化学療法後の維持療法 ○白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法 ○白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌	内分泌療法後に増悪した *PIK3CA*、*AKT1* 又は *PTEN* 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

一般名	リソバリシブメシル酸塩水和物	オラパリブ	ニラパリブトシル酸塩水和物	カピバセルチブ
		○*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法 ○ミスマッチ修復機能正常（pMMR）の進行・再発の子宮体癌におけるデュルバルマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法後の維持療法		
添付文書改訂日		2024 年 11 月改訂	2023 年 2 月改訂	2025 年 3 月作成

**2024年11月改訂（第6版、効能変更、用法変更）
*2023年8月改訂（第5版、用法変更）

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／
ポリアデノシン5'二リン酸リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤
オラパリブ錠

貯　　法：室温保存
有効期間：4年

劇薬、処方箋医薬品注）

リムパーザ®錠100mg
リムパーザ®錠150mg
Lynparza®Tablets 100mg・150mg

	錠100mg	錠150mg
承認番号	23000AMX00022	23000AMX00023
販売開始	2018年4月	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

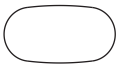
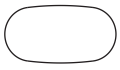
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	リムパーザ錠100mg	リムパーザ錠150mg
有効成分	1錠中 オラパリブ 100mg	1錠中 オラパリブ 150mg
添加剤	コポビドン、軽質無水ケイ酸、D-マンニトール、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、黄色三二酸化鉄	コポビドン、軽質無水ケイ酸、D-マンニトール、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	リムパーザ錠100mg	リムパーザ錠150mg
剤形	黄色～暗黄色のフィルムコーティング錠	緑色～灰緑色のフィルムコーティング錠
外形（表面）		
外形（裏面）		
外形（側面）		
大きさ（長径）	約14.7mm	約14.7mm
大きさ（短径）	約7.6mm	約7.6mm
大きさ（厚さ）	約4.7mm	約6.8mm
質量	約0.41g	約0.62g
識別コード	OP 100	OP 150

**4. 効能又は効果

○白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法
○*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法
○相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法
○がん化学療法歴のある*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌
○*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法
○*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌
○*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法
○ミスマッチ修復機能正常（pMMR）の進行・再発の子宮体癌におけるデュルバルマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法後の維持療法

5. 効能又は効果に関連する注意

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法〉

5.1 再発時の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間（PFI）等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

5.3 国際産婦人科連合（FIGO）進行期分類III期又はIV期の卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。

5.4 承認された体外診断用医薬品又は医療機器注）を用いた検査により、*BRCA* 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。

5.5 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

〈相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法〉

5.6 国際産婦人科連合（FIGO）進行期分類III期又はIV期の卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。

5.7 承認された体外診断用医薬品又は医療機器注）を用いた検査により、相同組換え修復欠損を有することが確認された患者に投与すること。

〈がん化学療法歴のある*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉

5.8 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン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。

**5.9 承認された体外診断用医薬品又は医療機器注）を用いた検査により、*BRCA* 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

5.10 本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.11 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義、前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6参照]

5.12 承認された体外診断用医薬品又は医療機器注）を用いた検査により、*BRCA* 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

5.13 本剤の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.14 承認された体外診断用医薬品又は医療機器注）を用いた検査により、*BRCA* 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与す

ること。

*5.15 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.7、17.1.8参照]

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉

5.16 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。

5.17 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。

5.18 臨床試験に組み入れられた患者の病期、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の投与期間等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.9参照]

5.19 承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)]を用いた検査により、生殖細胞系列の*BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。

〈ミスマッチ修復機能正常（pMMR）の進行・再発の子宮体癌におけるデュルバルマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法後の維持療法〉

**5.20 デュルバルマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。

**5.21 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、pMMR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[注)]を用いること。

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

**6. 用法及び用量

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法、*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法、*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉

通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法〉

ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈がん化学療法歴のある*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌、*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。ただし、術後薬物療法の場合、投与期間は1年間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。他の薬剤と併用する場合は、アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンと併用すること。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈ミスマッチ修復機能正常（pMMR）の進行・再発の子宮体癌におけるデュルバルマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法後の維持療法〉

デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 100mg錠と150mg錠の生物学的同等性は示されていないため、300mgを投与する際には100mg錠を使用しないこと。

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

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度[注]	処置	再開時の投与量
貧血	ヘモグロビン値がGrade 3又は4の場合	ヘモグロビン値≧9g/dLに回復するまで最大4週間休薬する。	・1回目の再開の場合、減量せずに投与する。 ・2回目の再開の場合、1回250mgを1日2回で投与する。 ・3回目の再開の場合、1回200mgを1日2回で投与する。
好中球減少	Grade 3又は4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。	
血小板減少	Grade 3又は4の場合	Grade 1以下に回復するまで最大4週間休薬する。	減量せずに投与する。
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。	減量せずに投与する。
	Grade 3又は4の場合	中止する。	再開しない。
** デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用投与下の赤芽球癆	全Grade	本剤及びデュルバルマブ（遺伝子組換え）の投与を中止する。	再開しない。
** デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用投与下の自己免疫性溶血性貧血	全Grade	本剤及びデュルバルマブ（遺伝子組換え）の投与を中止する。	再開しない。
上記以外の副作用	Grade 3又は4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。	減量せずに投与する。

注：GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法、がん化学療法歴のある*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌、*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉

7.3 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。

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

7.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.5 本剤の投与開始後2年が経過した時点で完全奏効が得られている患者においては、本剤の投与を中止すること。

〈相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法〉

7.6 本剤の投与開始後2年が経過した時点で完全奏効が得られている患者においては、本剤の投与を中止すること。

7.7 ベバシズマブ（遺伝子組換え）の投与期間等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で投与すること。[17.1.4参照]

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

7.8 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.9 内分泌療法剤との併用の必要性について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、ホルモン受容体の発現状態等を考慮した上で判断すること。[17.1.6参照]

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

*7.10 アビラテロン酢酸エステル又はエンザルタミドによる治療歴のない患者における本剤単独投与の有効性及び安全性は確立して

いない。

7.11 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.12 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度の腎機能障害又は末期腎不全(クレアチニンクリアランス(CrCL):30mL/min以下)患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。また、重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

*9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。また、妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に十分説明すること。[9.5、15.2参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後3カ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた動物実験において、臨床曝露量を下回る用量で胚・胎児死亡及び催奇形性(眼球異常、椎骨及び肋骨の欠損等)が報告されている。[9.4.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では、生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3Aにより代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール リトナビル ボリコナゾール等 中程度のCYP3A阻害剤 シプロフロキサシン ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ベラパミル等 [16.7.1参照]	副作用の発現率及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず中程度又は強いCYP3A阻害剤を併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤等のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ含有食品	本剤投与時はグレープフルーツ含有食品を摂取しないよう注意すること。	
CYP3A誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)含有食品等 [16.7.2参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝活性が誘導されるため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

**11.1.1 骨髄抑制

貧血(30.2%)、好中球減少(13.7%)、白血球減少(12.0%)、リンパ球減少(7.0%)、血小板減少(6.8%)等があらわれることがある。[8.1参照]

**11.1.2 間質性肺疾患(0.7%)

*11.1.3 静脈血栓塞栓症

肺塞栓症(0.4%)、深部静脈血栓症(0.1%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

*11.1.4 感染症

肺炎(0.4%)等の重篤な感染症があらわれることがある。

**11.1.5 赤芽球癆(1.6%)注)

本剤とデュルバルマブ(遺伝子組換え)との併用において、赤芽球癆があらわれることがある。

**11.1.6 溶血性貧血(1.6%)注)

本剤とデュルバルマブ(遺伝子組換え)との併用において、溶血性貧血があらわれることがある。

注)発現頻度は、国際共同第III相試験(DUO-E試験)における、本剤及びデュルバルマブ(遺伝子組換え)併用投与時から集計した。

**11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚		発疹	過敏症、皮膚炎、結節性紅斑	血管性浮腫
精神神経系		頭痛、浮動性めまい		
呼吸器		咳嗽、呼吸困難		
** 消化器	悪心(47.4%)、嘔吐、下痢、食欲減退、味覚異常	消化不良、腹痛、便秘、口内炎、上腹部痛		
** 全身	疲労・無力症(36.6%)			
その他		クレアチニン増加	平均赤血球容積(MCV)増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験等において、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

遺伝毒性試験において、細菌を用いる復帰突然変異試験で遺伝子突然変異誘発性は認められなかったが、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる*in vitro*染色体異常試験では染色体異常誘発作用がみられ、ラット骨髄小核試験で経口投与後に小核誘発作用が

認められた[1]。[9.4.1、9.4.2参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人固形癌患者(7例)に本剤300mgを単回経口投与したときのオラパリブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[2]。

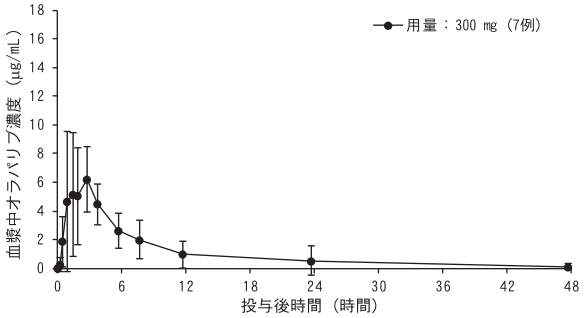


図　日本人固形癌患者に本剤300mgを単回経口投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移(算術平均値±標準偏差)

表　日本人固形癌患者に本剤300mgを単回経口投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ(算術平均値±標準偏差)

例数	C_{max}(μg/mL)	t_{max}(h)※	AUC (μg・h/mL)	$t_{1/2}$(h)
7例	8.14±2.91	1.98(1.00～3.00)	54.4±37.5	9.43±2.86

※中央値(範囲)

16.1.2 反復投与

日本人固形癌患者(9例)に本剤200mg[注1)]及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目におけるオラパリブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、300mg投与時における$AUC_{(0\text{-}12時間)}$の累積係数は約1.8であった[2]。

注1)本剤の承認用法・用量は300mgの1日2回投与である。

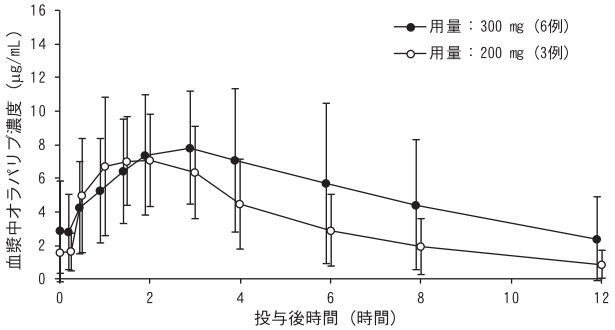


図　日本人固形癌患者に本剤200mg及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目における血漿中オラパリブ濃度推移(算術平均値±標準偏差)

表　日本人固形癌患者に本剤200mg及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目におけるオラパリブの薬物動態パラメータ(算術平均値±標準偏差)

用量	例数	C_{max}(μg/mL)	t_{max}(h)※	$AUC_{(0\text{-}12時間)}$ (μg・h/mL)
200mg	3例	8.16±3.34	1.50(1.00～3.00)	41.1±20.9
300mg	6例	8.86±3.14	3.00(1.50～3.93)	61.9±40.5

※中央値(範囲)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

固形癌患者(56例)に本剤300mgを食後投与したとき、空腹時投与と比較して、オラパリブのC_{max}は21%(90%信頼区間：14%～28%)低下し、AUCは8%(90%信頼区間：1%～16%)増加した[3](外国人データ)。

16.3 分布

オラパリブの血漿蛋白結合率はヒトでのC_{max}付近(10μg/mL)で82%であった。オラパリブの主要な結合蛋白は血清アルブミンであり(結合率：56%)、α1-酸性糖蛋白質との結合率は10μg/mLで29%であった[4](*in vitro* 試験成績)。

16.4 代謝

In vitro 試験から、オラパリブの主代謝酵素はCYP3A4/5であることが示された[5]。

固形癌患者に^{14}C標識オラパリブ100mgをカプセル剤[注2)]で単回経口投与したとき、投与12時間後までの血漿中において主成分はオラパリブであった(血漿中放射能の70%)。血漿中の主代謝物はM12(ピペラジン開環体の3位水酸化体)、M15(フルオロベンジル環のメチレン基水酸化体)及びM18(ピペラジン環の3位水酸化体)であった(血漿中放射能の9～14%)。投与48時間後までの尿及び糞便中において主代謝物はM15であった(尿及び糞便中放射能のそれぞれ5～6%)[6](外国人データ)。[10.参照]

注2)カプセル剤は本邦未承認である。

16.5 排泄

固形癌患者に^{14}C標識オラパリブ100mgをカプセル剤[注3)]で単回経口投与したとき、投与後7日間で投与放射能量の44%が尿中に、42%が糞便中に主に代謝物として排泄された。未変化体の尿中排泄率は15%であった[6](外国人データ)。

注3)カプセル剤は本邦未承認である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害のある患者

肝機能の正常な固形癌患者並びに軽度(Child-Pugh分類A)又は中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害を有する固形癌患者を対象に本剤300mgを単回経口投与した。軽度肝機能障害者(9例)では肝機能正常者(13例)に比べオラパリブのC_{max}は13%(90%信頼区間：-18%～56%)、AUCは15%(-28%～83%)高値を示した。中等度肝機能障害者(8例)では肝機能正常者(13例)に比べオラパリブのC_{max}は13%(90%信頼区間：-22%～37%)低値を示したが、AUCは8%(-34%～74%)高値を示した。軽度及び中等度の肝機能障害により臨床上問題となる影響は認められなかった[7](外国人データ)。[9.3.1参照]

16.6.2 腎機能障害のある患者

腎機能の正常な固形癌患者並びに軽度(CrCL：51～80mL/min)又は中等度(CrCL：31～50mL/min)の腎機能障害を有する固形癌患者を対象に本剤300mgを単回経口投与した。軽度腎機能障害者(13例)では腎機能正常者(12例)に比べオラパリブのC_{max}は15%(90%信頼区間：4%～27%)、AUCは24%(6%～47%)高値を示した。中等度腎機能障害者(13例)では、腎機能正常者(12例)に比べオラパリブのC_{max}は26%(90%信頼区間：6%～48%)、AUCは44%(90%信頼区間：10%～89%)高値を示した[8](外国人データ)。[9.2参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

固形癌患者(57例)に強いCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール200mgを1日1回7日間投与し、投与5日目に本剤100mg[注4)]を併用投与したとき、オラパリブのC_{max}は1.4倍(90%信頼区間：1.3～1.5倍)に増加し、AUCは2.7倍(90%信頼区間：2.4～3.0倍)に増加した[9](外国人データ)。また、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションから、本剤100mgと弱いCYP3A阻害剤であるフルボキサミンとの併用ではオラパリブのC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}t)}$に影響はないと推定されたものの、中程度のCYP3A阻害剤であるフルコナゾールとの併用ではオラパリブのC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}t)}$はそれぞれ平均1.14倍及び2.21倍増加すると推定された[10]。[10.2参照]

注4)本剤の承認用法・用量は300mgの1日2回投与である。

16.7.2 リファンピシン

固形癌患者(22例)に強いCYP3A誘導剤であるリファンピシン600mgを1日1回13日間投与し、投与10日目に本剤300mgを併用投与したとき、オラパリブのC_{max}は71%(90%信頼区間：67%～76%)、AUCは87%(90%信頼区間：84%～89%)低下した[9](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 その他

オラパリブはCYP3Aに対し阻害作用を示し[10]、CYP2B6に対し誘導作用を示した[11](*in vitro* 試験成績)。

オラパリブはUDPグルクロン酸転移酵素(UGT)1A1に対し阻害作用を示した[12](*in vitro* 試験成績)。

固形癌患者(76例)を対象に、本剤300mgとタモキシフェン(20mg1日1回)、アナストロゾール(1mg1日1回)又はレトロゾール(2.5mg1日1回)との併用投与を行ったところ(例数はそれぞれ29例、22例及び25例)、臨床上問題となる相互作用は認められなかった[13](外国人データ)。

オラパリブはP-糖蛋白質(P-gp)の基質であった[14]。また、オラパリブはP-gp、OATP1B1、OCT1及びMATE1を阻害した[15](*in vitro* 試験成績)。

***17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法〉

17.1.1 国際共同第III相試験(SOLO2試験)[16]

BRCA 遺伝子変異陽性で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも2回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性[注1)]かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効(画像診断による完全奏効又は部分奏効)が維持されている再発高異型度漿液性卵巣癌(原発性腹膜癌及び卵管癌を含む)又は再発高異型度類内膜卵巣癌患者295例(本剤群196例、プラセボ群99例、うち日本人は本剤群8例、プラセボ群6例)を対象として、本剤(錠剤)300mg1日2回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.30、95%信頼区間0.22～0.41、p<0.0001)。無増悪生存期間の中央値は本剤群で19.1カ月、プラセボ群で5.5カ月であった。(2016年9月19日データカットオフ)

注1)PFI(platinum free interval)が6カ月以上であること。

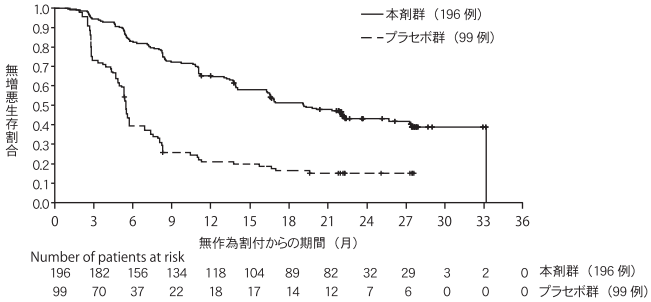


図　SOLO2試験：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団、治験担当医師による評価)

本剤が投与された195例(日本人8例を含む)中192例(98.5%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心148例(75.9%)、貧血84例(43.1%)、疲労74例(37.9%)、嘔吐73例(37.4%)、下痢64例(32.8%)、無力症61例(31.3%)であった。(2016年9月19日データカットオフ)

17.1.2 海外第II相試験(D0810C00019試験)[17]

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも2回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性[注2)]かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効(画像診断による完全奏効又は部分奏効)が維持されている再発漿液性卵巣癌(原発性腹膜癌及び卵管

癌を含む）患者265例（本剤群136例、プラセボ群129例）を対象として、本剤（カプセル剤）400mg[注3)]1日2回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第II相試験を実施した。主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、プラセボに対する本剤の優越性の評価で事前に設定した有効性判断基準を満たした（ハザード比0.35、95%信頼区間0.25～0.49、p<0.00001［両側］）。無増悪生存期間の中央値は本剤群で8.4カ月、プラセボ群で4.8カ月であった。（2010年6月30日データカットオフ）

注2）PFI（platinum free interval）が6カ月以上であること。

注3）本剤の承認用法・用量は錠剤300mgの1日2回投与である。

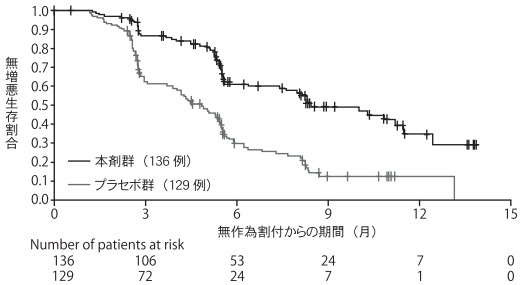


図　D0810C00019試験：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（最大解析対象集団、治験担当医師による評価）

本剤が投与された136例中132例（97.1%）に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心96例（70.6%）、疲労73例（53.7%）、嘔吐48例（35.3%）であった。（2016年5月9日データカットオフ）

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

17.1.3 国際共同第III相試験（SOLO1試験）[18)]

BRCA 遺伝子変異陽性（病的変異又は病的変異疑い）で、新たに進行卵巣癌（FIGO進行期分類III期又はIV期）であると診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法[注4)]で奏効（画像診断による完全奏効又は部分奏効）が維持されている高異型度漿液性又は高異型度類内膜卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者391例（本剤群260例、プラセボ群131例、うち日本人は本剤群11例、プラセボ群3例）を対象として、本剤（錠剤）300mg1日2回投与[注5)]の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.30、95%信頼区間0.23～0.41、p<0.0001［両側］）。無増悪生存期間の中央値は本剤群では未到達、プラセボ群で13.8カ月であった。（2018年5月17日データカットオフ）

注4）初回化学療法との併用又は初回化学療法後の維持療法としてベバシズマブ（遺伝子組換え）の投与を受けた患者は除外した。

注5）最長2年間又は原疾患の病勢進行が認められるまで投与した。投与開始2年後の時点で完全奏効（画像診断で病変なし）が維持されている場合は投与を中止し、投与開始2年後の時点で病変が確認され、治験担当医師が治療継続によりさらなるベネフィットが期待できると判断する場合は2年後以降も投与継続可能とした。

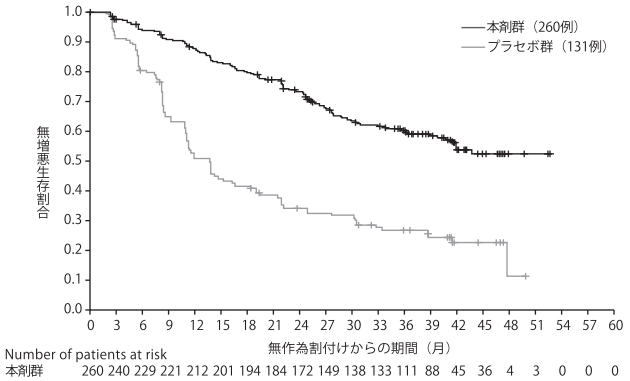


図　SOLO1試験：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（最大解析対象集団、治験担当医師による評価）

本剤が投与された260例（日本人11例を含む）中256例（98.5%）に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心201例（77.3%）、疲労106例（40.8%）、嘔吐104例（40.0%）、貧血99例（38.1%）、下痢89例（34.2%）であった。（2018年5月17日データカットオフ）

〈相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法〉

17.1.4 国際共同第III相試験（PAOLA-1試験）[19)]

新たに進行卵巣癌（FIGO進行期分類III期又はIV期）であると診断され、白金系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びベバシズマブによる初回化学療法[注6)]で奏効（画像診断による無病状態、完全奏効又は部分奏効）が維持されている高異型度漿液性又は類内膜卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者806例（本剤/ベバシズマブ群537例、プラセボ/ベバシズマブ群269例、うち日本人は本剤/ベバシズマブ群15例、プラセボ/ベバシズマブ群9例）を対象として、本剤（錠剤）300mg1日2回及びベバシズマブ併用投与[注7)]の有効性及び安全性をプラセボ及びベバシズマブ併用投与と比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、本剤/ベバシズマブ群はプラセボ/ベバシズマブ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.59、95%信頼区間0.49～0.72、p<0.0001［両側］）。（2019年3月22日データカットオフ）

また、腫瘍検体が入手可能であった755例のうち664例において相同組換え修復欠損に関する検査結果が得られ、探索的に実施された陽性・陰性[注8)]別の解析結果は下表のとおりであった。

注6）白金系抗悪性腫瘍剤とタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与が6～9サイクル行われ、少なくとも最後の3サイクルはベバシズマブも併用投与された患者を対象とした。

注7）最長2年間又は原疾患の病勢進行が認められるまで投与した。治験担当医師が治療継続によりさらなるベネフィットが期待できると判断する場合は2年後以降も投与継続可能とした。ベバシズマブは、無作為化前と無作為化後の合計で15カ月間まで投与可能とした。

注8）Myriad社の「Myriad myChoice HRD CDx」を用いた検査により、ゲノム不安定性スコア（GIS）が42以上、又は*BRCA* 遺伝子変異陽性の場合に陽性と判定した。

表　PAOLA-1試験：相同組換え修復欠損陽性・陰性別の無増悪生存期間（相同組換え修復欠損に関する検査結果を有する患者集団、治験担当医師による評価）

相同組換え修復欠損	投与群	例数	中央値（カ月）［95%信頼区間］	ハザード比［95%信頼区間］※
陽性	本剤/ベバシズマブ群	255	37.2［36.0, －］	0.33［0.25, 0.45］
	プラセボ/ベバシズマブ群	132	17.7［15.8, 19.9］	
陰性	本剤/ベバシズマブ群	192	16.6［14.9, 18.0］	1.00［0.75, 1.35］
	プラセボ/ベバシズマブ群	85	16.2［13.8, 18.6］	

－：推定不可、※：投与群、相同組換え修復欠損（陽性・陰性）、投与群と相同組換え修復欠損の交互作用項を含めたCox比例ハザードモデルにより算出

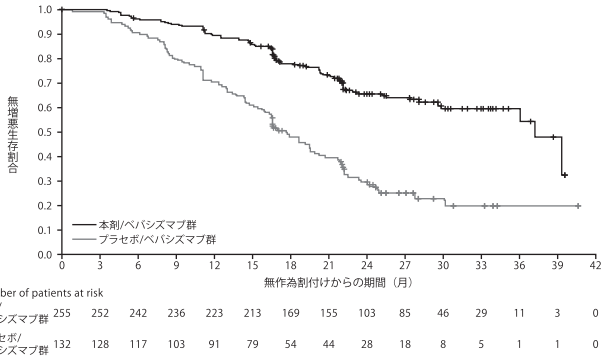


図　PAOLA-1試験：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（相同組換え修復欠損陽性集団、治験担当医師による評価）

本剤が投与された535例（日本人15例を含む）中531例（99.3%）に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心285例（53.3%）、疲労283例（52.9%）、高血圧245例（45.8%）、貧血219例（40.9%）であった。（2019年3月22日データカットオフ）

〈がん化学療法歴のある*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉

17.1.5 国際共同第III相試験（OlympiAD試験）[20)]

生殖細胞系列の*BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつHER2陰性であり、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤（禁忌でない場合）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する手術不能又は再発乳癌患者302例（本剤群205例、化学療法群97例、うち日本人は本剤群15例、化学療法群9例）を対象として、本剤300mg1日2回投与の有効性及び安全性を、医師が選択した化学療法（カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかを選択）と比較する非盲検無作為化多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である盲検下での独立中央評価に基づく無増悪生存期間において、本剤は医師が選択した化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.58、95%信頼区間0.43～0.80、p=0.0009［両側］）。無増悪生存期間の中央値は本剤群で7.0カ月、化学療法群で4.2カ月であった。（2016年12月9日データカットオフ）

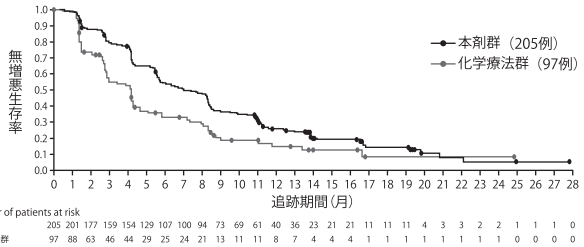


図　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（OlympiAD試験：最大解析対象集団、盲検下での独立中央評価）

本剤が投与された205例（日本人15例を含む）中200例（97.6%）に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心119例（58.0%）、貧血81例（39.5%）、嘔吐66例（32.2%）であった。（2017年9月25日データカットオフ）

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

17.1.6 国際共同第III相試験（OlympiA試験）[21)]

術前又は術後化学療法[注9)]歴のある生殖細胞系列の*BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつHER2陰性で再発高リスク[注10)]の乳癌患者[注11)]1,836例（本剤群921例、プラセボ群915例、うち日本人は本剤群64例、プラセボ群76例）を対象として、本剤（錠剤）300mg1日2回投与の術後薬物療法としての有効性及び安全性を、プラセボと比較する無作為化二重盲検多施設共同第III相試験を実施した。本剤又はプラセボは最長1年間、又は疾患の再発若しくは許容できない毒性が認められるまで投与された。また、エストロゲン受容体（ER）及び／又はプロゲステロン受容体（PgR）陽性患者の場合、診療ガイドラインに従い、内分泌療法が併用された。主要評価項目である治験担当医師判定による浸潤性疾患のない生存期間（IDFS）において、本剤はプラセボに対して統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.581、95%信頼区間0.455～0.737、p=0.0000073）。2年IDFS率は本剤群で89.2%、プラセボ群で81.5%であった。（2020年3月27日データカットオフ）

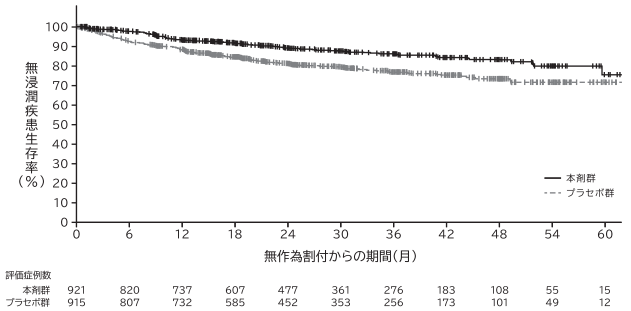


図　浸潤性疾患のない生存期間のKaplan-Meier曲線（OlympiA試験：最大解析対象集団、治験担当医師による評価）

本剤が投与された911例（日本人64例を含む）中836例（91.8%）に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心519例（57.0%）、疲労366例（40.2%）、貧血215例（23.6%）、嘔吐206例（22.6%）であった。（2021年7月12日データカットオフ）

注9）アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤若しくはタキサン系抗悪性腫瘍剤、又はその両剤を含む術前又は術後化学療法が少なくとも6サイクル実施された患者が対象とされた。

注10）以下の①又は②に該当する患者が再発高リスクの患者と定義された。

① 術前化学療法歴のある場合

- 乳房及び／又は切除リンパ節に残存浸潤性乳癌があるER及びPgR陰性かつHER2陰性乳癌患者（トリプルネガティブ乳癌患者）。
- 乳房及び／又は切除リンパ節に残存浸潤性乳癌があり、CPS+EGスコア（臨床病期[CS]、ERの発現状態[E]、核グレード[G]及び治療後の病理学的病期[PS]－疾患スコア評価システム）が3以上であるER及び／又はPgR陽性かつHER2陰性乳癌患者。

② 術後化学療法歴のある場合

- 腋窩リンパ節転移陽性（≧pN1、腫瘍径は問わない）又は腋窩リンパ節転移陰性（pN0）であるが浸潤性原発腫瘍の病理学的サイズが2cmを超える（≧pT2）トリプルネガティブ乳癌患者。
- 病理学的に確認した陽性リンパ節が4個以上あるER及び／又はPgR陽性かつHER2陰性乳癌患者。

注11）以下に該当する患者が対象とされた。

- 乳房温存手術が施行された場合には、乳房に対する放射線療法が実施された患者。
- 腋窩のセンチネルリンパ節転移陽性の場合には、腋窩リンパ節郭清術又は腋窩への放射線療法が実施された患者。
- 放射線療法が実施された場合には、放射線療法終了後の患者。

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

17.1.7 国際共同第III相試験（PROfound試験）[22)]

アビラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤の治療歴のある相同組換え修復関連遺伝子変異陽性[注12)]の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者387例（本剤群256例、対照群131例、うち日本人は本剤群34例、対照群23例）を対象として、本剤（錠剤）300mg1日2回投与の有効性及び安全性を、治験担当医師が選択した治療（エンザルタミド又はアビラテロン酢酸エステル）と比較する無作為化非盲検多施設共同第III相試験を実施した。なお、両側精巣摘除術を受けていない患者は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト又はアンタゴニスト療法が継続された。主要評価項目であるコホートAにおける盲検下での独立中央評価による画像診断に基づく無増悪生存期間において、本剤群は、対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.34、95%信頼区間0.25～0.47、p<0.0001［両側］）。（2019年6月4日データカットオフ）

また、探索的に実施された*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM* 遺伝子変異別（該当する遺伝子変異のみが認められた患者集団）及び*BRCA* 遺伝子変異陽性集団（少なくとも*BRCA1* 又は*BRCA2* 遺伝子変異が認められた患者集団）の解析結果はそれぞれ下表①及び②のとおりであった。

注12）コホートAでは*BRCA1*、*BRCA2* 又は*ATM* 遺伝子に変異を有する患者、コホートBでは*BARD1*、*BRIP1*、*CDK12*、*CHEK1*、*CHEK2*、*FANCL*、*PALB2*、*PPP2R2A*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D*、又は*RAD54L* に変異を有する患者を対象とした。

表①　PROfound試験：*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM* 遺伝子変異別の画像診断に基づく無増悪生存期間（単一の相同組換え修復関連遺伝子変異を有する患者集団、盲検下での独立中央評価）

遺伝子変異	本剤群		対照群		ハザード比[95%信頼区間]※
	例数	中央値（カ月）[95%信頼区間]	例数	中央値（カ月）[95%信頼区間]	
BRCA1	8	2.07 [1.38, 5.52]	5	1.84 [1.71, 3.71]	0.41 [0.13, 1.39]
BRCA2	81	10.84 [9.17, 13.08]	47	3.48 [1.74, 3.65]	0.21 [0.13, 0.32]
ATM	62	5.36 [3.61, 6.21]	24	4.70 [1.84, 7.26]	1.04 [0.61, 1.87]

※：投与群、各遺伝子変異（あり・なし）、投与群と各遺伝子変異の交互作用項を含めたCox比例ハザードモデルにより算出

表②　PROfound試験：*BRCA* 遺伝子変異陽性集団における画像診断に基づく無増悪生存期間（最大解析対象集団、盲検下での独立中央評価）

	本剤群	対照群
例数	102	58
イベント数（%）	62（60.8）	51（87.9）
中央値（カ月）[95%信頼区間]	9.79[7.62, 11.30]	2.96[1.81, 3.55]
ハザード比[95%信頼区間]※	0.22[0.15, 0.32]	

※：投与群、*BRCA* 遺伝子変異（陽性・陰性）、投与群と*BRCA* 遺伝子変異の交互作用項を含めたCox比例ハザードモデルにより算出

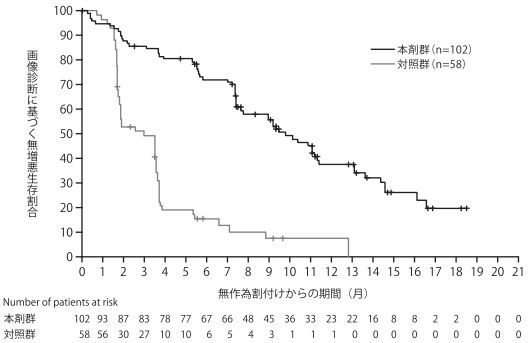


図　PROfound試験：画像診断に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（*BRCA* 遺伝子変異陽性集団、盲検下での独立中央評価）

本剤が投与された256例（日本人34例を含む）中244例（95.3%）に有害事象が認められ、主な有害事象は、貧血118例（46.1%）、悪心106例（41.4%）、食欲減退77例（30.1%）であった。（2019年6月4日データカットオフ）

∗17.1.8 国際共同第III相試験（PROpel試験）[23)]

遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）に対する薬物療法歴のない[注13)] mCRPC患者796例（本剤群399例、対照群397例、うち日本人は本剤群36例、対照群41例）を対象として、本剤300mg1日2回とアビラテロン酢酸エステル1000mg1日1回[注14)]併用投与の有効性及び安全性を、プラセボ1日2回とアビラテロン酢酸エステル1000mg1日1回併用投与と比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施した。なお、両側精巣摘除術を受けていない患者は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト又はアンタゴニスト療法が継続された。主要評価項目である治験担当医師の評価による画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）において、本剤群は、プラセボ群に対して統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.66、95%信頼区間0.54～0.81、p<0.0001［両側］）。rPFSの中央値は本剤群で24.8カ月、プラセボ群で16.6カ月であった。（2021年7月30日データカットオフ）

また、探索的に実施された*BRCA* 遺伝子（*BRCA1* 又は*BRCA2* 遺伝子）変異の有無別のrPFS及び全生存期間（OS）の解析結果はそれぞれ下表のとおりであった。（2021年7月30日データカットオフ）

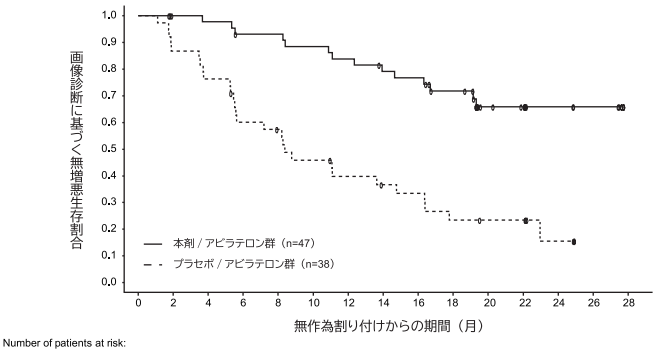
注13）無作為割付け4週間前までのビカルタミド、フルタミド等の抗アンドロゲン剤の使用は許容された。また、mCRPCとなる前のエンザルタミド、アパルタミド、又はダロルタミドの使用については、それらの治療中に病勢進行がなく、無作為割付け12カ月間以上前に投与が終了している場合に限り許容された。限局性前立腺癌に対する術前・術後薬物療法中及び遠隔転移を有するホルモン感受性前立腺癌におけるドセタキセルの使用は、それらの治療中又は治療直後に治療無効又は病勢進行の徴候が認められていなければ許容された。

注14）アビラテロン酢酸エステルは、プレドニゾロン又はprednisone（国内未承認）（いずれも5mg1日2回経口投与）と併用された。

表　PROpel試験：*BRCA* 遺伝子変異の有無別のrPFS（治験担当医師による評価）及びOS

	遺伝子変異	投与群	例数	中央値（カ月）[95%信頼区間]	ハザード比※1[95%信頼区間]
rPFS	*BRCA* 陽性※2	本剤群	47	－[－, －]	0.23 [0.12, 0.43]
		プラセボ群	38	8.4[5.5, 14.8]	
	BRCA 陰性※3	本剤群	214	21.9[16.6, 25.2]	0.86 [0.66, 1.12]
		プラセボ群	213	16.7[13.8, 19.4]	
OS	*BRCA* 陽性※2	本剤群	47	－[－, －]	0.39 [0.16, 0.86]
		プラセボ群	38	23.6[17.8, －]	
	BRCA 陰性※3	本剤群	214	－[－, －]	1.10 [0.78, 1.57]
		プラセボ群	213	－[－, －]	

－：推定不可、※1：投与群、*BRCA* 遺伝子変異の有無、投与群と*BRCA* 遺伝子変異の有無との交互作用項を含めた非層別Cox比例ハザードモデルにより算出、※2：腫瘍組織検体又は血漿検体の少なくとも一方において*BRCA* 遺伝子変異陽性の患者、※3：腫瘍組織検体及び血漿検体の両方において*BRCA* 遺伝子変異陰性の患者



Number of patients at risk:

本剤 / アピラテロン群	47	44	43	40	40	38	36	33	32	27	16	14	7	5	0
プラセボ / アピラテロン群	38	33	29	22	20	16	13	11	10	7	6	6	2	0	0

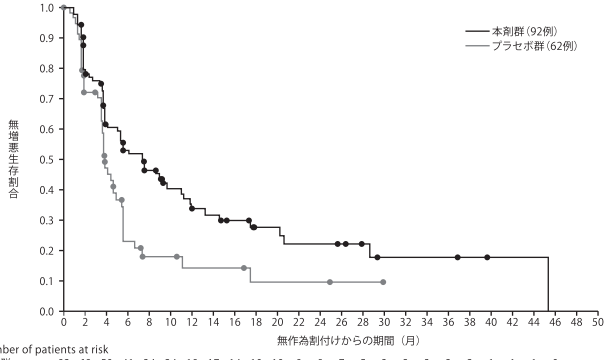
図　PROpel試験：rPFSのKaplan-Meier 曲線（腫瘍組織検体又は血漿検体の少なくとも一方における*BRCA* 遺伝子変異陽性集団、治験担当医師による評価）

本剤が投与された398例（日本人36例を含む）中387例（97.2%）に有害事象が認められ、主な有害事象は、貧血181例（45.5%）、悪心112例（28.1%）、疲労111例（27.9%）であった。（2021年7月30日データカットオフ）

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉

17.1.9 海外第III相試験（POLO試験）[24)]

生殖細胞系列の*BRCA* 遺伝子変異陽性（病的変異又は病的変異疑い）で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が16週間以上継続された後、疾患進行が認められていない遠隔転移を有する膵腺癌患者154例（本剤群92例、プラセボ群62例）を対象として、本剤（錠剤）300mg1日2回投与の維持療法における有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である盲検下での独立中央評価による無増悪生存期間において、本剤はプラセボと比較して統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.53、95%信頼区間0.35～0.82、p=0.0038［両側］、中央値：本剤群7.4カ月、プラセボ群3.8カ月）。（2019年1月15日データカットオフ）



Number of patients at risk

本剤群	92	69	50	41	34	24	18	17	14	10	10	8	8	7	5	3	3	3	3	2	1	1	1	0
プラセボ群	62	39	23	10	6	6	4	4	4	2	2	2	2	1	1	0								

図　POLO試験：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（最大解析対象集団、盲検下での独立中央評価）

本剤が投与された91例中87例（95.6%）に有害事象が認められ、主な有害事象は、疲労41例（45.1%）、悪心41例（45.1%）であった。（2019年1月15日データカットオフ）

〈ミスマッチ修復機能正常（pMMR）の進行・再発の子宮体癌におけるデュルバルマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法後の維持療法〉

****17.1.10 国際共同第III相試験（DUO-E試験）[25)]**

化学療法歴のない[注15)]進行・再発[注16)]の子宮体癌患者[注17)]718例（①本剤/デュルバルマブ/化学療法群[注18)]239例、②デュルバルマブ/化学療法群[注18)]238例、③化学療法群[注18)]241例、うち、日本人はそれぞれ①26例、②30例、③32例）を対象として、上記①及び②の有効性及び安全性を、③と比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施した。

主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、本剤/デュルバルマブ/化学療法群及びデュルバルマブ/化学療法群は化学療法群に対して統計学的に有意な延長を示した（①化学療法群に対する本剤/デュルバルマブ/化学療法群のハザード比0.55、95%信頼区間0.43～0.69、p<0.0001［両側］、中央値：本剤/デュルバルマブ/化学療法群15.1カ月、化学療法群9.6カ月、②化学療法群に対するデュルバルマブ/化学療法群のハザード比0.71、95%信頼区間0.57～0.89、p=0.003［両側］、中央値：デュルバルマブ/化学療法群10.2カ月、化学療法群9.6カ月）。（2023年4月12日データカットオフ）

pMMRの患者集団及びミスマッチ修復機能欠損（dMMR）の患者集団における無増悪生存期間はそれぞれ下表のとおりであった。

注15）術前又は術後の補助療法として抗悪性腫瘍剤が投与された場合には、抗悪性腫瘍剤の最終投与日から再発までの期間が12カ月間以上の患者が対象とされた。

注16）以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。

- International Federation of Gynecology and Obstetrics（FIGO）分類（2009年版）III期のうち、手術又は生検後にRECIST ver.1.1に基づく測定可能病変が認められた患者
- FIGO分類（2009年版）IV期の患者（手術又は生検後の残存病変の有無は問わない）
- 手術を含む治療により根治する可能性が低い再発の患者

注17）組織型は問わず、病理組織学的に上皮性子宮体癌と診断された患者が対象とされた（癌肉腫は組入れ可能とされ、子宮肉腫は組入れ不可とされた）。

注18）用法・用量は以下のとおりとされた。

投与群	化学療法併用期	維持療法期
本剤/デュルバルマブ/化学療法群	CBDCA及びPTX†1,2との併用で、デュルバルマブ1120mgをQ3Wで静脈内投与†3	・デュルバルマブ1500mgをQ4Wで静脈内投与 ・本剤300mgをBID経口投与
デュルバルマブ/化学療法群	CBDCA及びPTX†1,2との併用で、デュルバルマブ1120mgをQ3Wで静脈内投与†3	・デュルバルマブ1500mgをQ4Wで静脈内投与 ・本剤のプラセボをBID経口投与
化学療法群	CBDCA及びPTX†1,2との併用で、デュルバルマブのプラセボをQ3Wで静脈内投与†3	・デュルバルマブのプラセボをQ4Wで静脈内投与 ・本剤のプラセボをBID経口投与

BID：1日2回、CBDCA：カルボプラチン、PTX：パクリタキセル、Q3W：3週間間隔、Q4W：4週間間隔、†1：CBDCA AUC5又は6mg・min/mL相当量及びPTX 175mg/m^{2}をQ3Wで静脈内投与、†2：CBDCA/PTX投与による過敏症反応が発現した場合等には、①CBDCA及び②PTXをそれぞれ①シスプラチン及び②パクリタキセル（アルブミン懸濁型）又はドセタキセル水和物に変更することが可能とされた、†3：最大6回投与

表　pMMRの患者集団における無増悪生存期間（治験担当医師判定、RECIST ver.1.1、2023年4月12日データカットオフ）

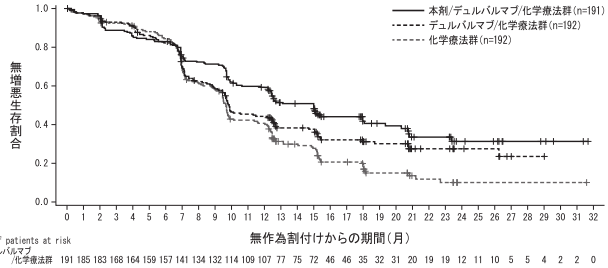
	本剤/デュルバルマブ/化学療法群	デュルバルマブ/化学療法群	化学療法群
例数	191	192	192
中央値［95%信頼区間］（カ月）	15.0［12.4, 18.0］	9.9［9.4, 12.5］	9.7［9.2, 10.1］
ハザード比［95%信頼区間］*1, *3	0.57［0.44, 0.73］	0.77［0.60, 0.97］	該当なし
ハザード比［95%信頼区間］*2, *3	0.76［0.59, 0.99］	該当なし	該当なし

*1：化学療法群との比較、*2：デュルバルマブ/化学療法群との比較、*3：非層別Cox比例ハザードモデルにより算出

表　dMMRの患者集団における無増悪生存期間（治験担当医師判定、RECIST ver.1.1、2023年4月12日データカットオフ）

	本剤/デュルバルマブ/化学療法群	デュルバルマブ/化学療法群	化学療法群
例数	48	46	49
中央値［95%信頼区間］（カ月）	31.8［12.4, 未達］	未達［未達, 未達］	7.0［6.7, 14.8］
ハザード比［95%信頼区間］*1, *3	0.41［0.21, 0.75］	0.42［0.22, 0.80］	該当なし
ハザード比［95%信頼区間］*2, *3	0.97［0.49, 1.98］	該当なし	該当なし

*1：化学療法群との比較、*2：デュルバルマブ/化学療法群との比較、*3：非層別Cox比例ハザードモデルにより算出



Number of patients at risk

本剤/デュルバルマブ/化学療法群	191	185	183	168	164	159	157	141	134	132	114	109	107	77	75	72	46	46	35	32	31	20	19	19	12	11	10	5	5	4	2	2	0
デュルバルマブ/化学療法群	192	186	182	174	169	159	152	128	113	107	83	81	79	53	53	50	36	36	31	27	27	17	15	15	8	7	7	3	2	2	0	0	0
化学療法群	192	184	178	172	170	163	156	126	113	108	77	76	73	44	40	37	25	25	21	13	13	8	7	6	1	1	1	1	1	1	1	1	0

図　DUO-E試験：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（pMMRの患者集団、治験担当医師判定）

本剤が投与された192例（日本人20例を含む）中184例（95.8%）に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心79例（41.1%）、貧血70例（36.5%）、疲労43例（22.4%）及び嘔吐39例（20.3%）であった。（2023年4月12日データカットオフ）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 PARP阻害活性

オラパリブは、ヒトPARP-1及びPARP-2に対して阻害作用を示した（各IC_{50}値：5及び1nmol/L）[26)]。

18.1.2 腫瘍増殖抑制作用

オラパリブは、ヒト卵巣癌由来細胞株（59M、OVCAR-3、IGROV-1等）及びヒト乳癌由来細胞株（MDA-MB-436、HCC1395、SUM1315MO2等）の増殖を抑制し[27)]、ヒト乳癌患者由来HBCx-10腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した[28)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

オラパリブ（Olaparib）（JAN）

化学名

4-[(3-{[4-(Cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-4-fluorophenyl)methyl]phthalazin-1(2*H*)-one

分子式

$C_{24}H_{23}FN_4O_3$

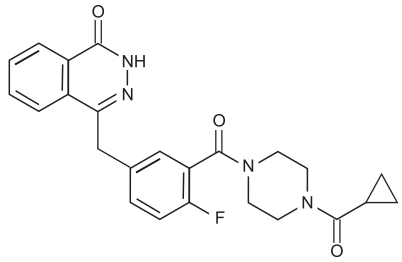
分子量

434.46

性状

本品は白色～微黄色の粉末である。

化学構造式



20. 取扱い上の注意

防湿のためPTP包装のまま保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈リムパーザ錠100mg〉

56錠[8錠(PTP)×7]

〈リムパーザ錠150mg〉

56錠[8錠(PTP)×7]

***23. 主要文献

1)社内資料(遺伝毒性試験, 2017)(2018年1月19日承認、CTD2.6.6.4)
2)社内資料(日本人固形癌患者における薬物動態, 2014)(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.2.4.2.4、2.7.2.3.1.6)
3)Ruth Plummer R, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2015;76(4):723-729.
4)社内資料(血漿蛋白結合[*in vitro* 試験], 2017)(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.3.1.2、2.7.2.4.2.1.1、2.7.2.4.2.1.2、2.7.2.4.2.1.3)
5)社内資料(代謝に関与する代謝酵素[*in vitro* 試験], 2010)(2018年1月19日承認、CTD2.6.4.5.3)
6)社内資料(ヒトに[^{14}C]-オラパリブを投与したマスバランス試験, 2009)(2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.3.1.3、2.7.2.3.1.4、2.6.4.5.4.2.4、2.6.5.9.3)
7)社内資料(肝機能障害を有する固形癌患者における薬物動態, 2016)(2018年7月2日承認、CTD2.7.2.3.2.3)
8)社内資料(腎機能障害を有する固形癌患者における薬物動態, 2015)(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.3.2.4)
9)Dirix L, et al. Clin Ther. 2016;38(10):2286-2299.
10)社内資料(CYPに対する阻害作用[*in vitro* 試験], 2014)(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.3.3.2.2、2.7.2.2.3.1)
11)社内資料(CYPに対する誘導作用[*in vitro* 試験], 2015)(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.3.3.2.2、2.7.2.2.3.1)
12)社内資料(UGTに対する阻害作用[*in vitro* 試験], 2019)(2020年12月25日承認、CTD2.6.4.7.1、2.6.5.15.1)
13)社内資料(内分泌療法剤の相互作用, 2015)(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2.2.10、2.7.6.2.6.2.3)
14)社内資料(P-糖蛋白質の関与, 2007)(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.4.2.4.1)
15)社内資料(トランスポーターに対する阻害作用, 2014)(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.3.3.2.2)
16)Pujade-Lauraine E, et al. Lancet Oncol. 2017;18:1274-1284.
17)Ledermann J, et al. N Engl J Med. 2012;366:1382-1392.
18)Moore K, et al. N Engl J Med. 2018;379:2495-2505.
19)Ray-Coquard I, et al. N Engl J Med. 2019;381:2416-2428.
20)Robson M, et al. N Engl J Med. 2017;377:523-533.
21)Tutt ANJ, et al. N Engl J Med. 2021;384:2394-2405.
22)de Bono J, et al. N Engl J Med. 2020;382:2091-2102.
23)Clarke NW, et al. N Engl J Med Evid. 2022;1(9) doi: 10.1056/EVIDoa2200043
24)Golan T, et al. N Engl J Med. 2019;381:317-327.
25)Westin SN, et al. J Clin Oncol. 2024;42(3):283-299.
26)Menear KA, et al. J Med Chem. 2008;51:6581-6591.
27)社内資料(各種腫瘍細胞株の増殖に対するオラパリブの作用[*in vitro* 試験], 2013)(2018年1月19日承認、CTD2.6.2.2.3)
28)社内資料(HBCx-10腫瘍移植モデルにおけるオラパリブのPK、PD及び有効性の評価[*in vivo* 試験], 2016)(2018年1月19日承認、CTD2.6.2.2.5)

24. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

26.2 プロモーション提携

ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

Ⓡ:アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2018

AstraZeneca

＊＊2023年2月改訂（第3版）
＊2022年6月改訂

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／
ポリアデノシン5’二リン酸リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤

貯法：室温保存
＊有効期間：36ヵ月

ニラパリブトシル酸塩水和物錠
ゼジューラ®錠100mg
Zejula® tablets 100mg

規制区分：劇薬、処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	承認番号	30300AMX00432
＊	販売開始	2022年6月

1．警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療機関において、がん化学療法に十分な知識及び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、患者又は患者の家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

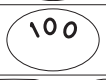
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ゼジューラ錠100mg
有効成分	1錠中 ニラパリブトシル酸塩水和物として159.3mg（ニラパリブとして100mg）
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、ポビドン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黒酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名		ゼジューラ錠100mg
剤形		楕円形のフィルムコーティング錠
色調		灰色
製剤表示		Zejula 100
形状	上面	
	下面	
	側面	
大きさ（mm）		約12.2（長径） 約8.2（短径）
厚さ（mm）		約5.3
質量（mg）		343.3

4．効能又は効果

○卵巣癌における初回化学療法後の維持療法
○白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法
○白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌

5．効能又は効果に関連する注意

〈卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

5.1 国際産婦人科連合（FIGO）進行期分類III期又はIV期の卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法〉

5.3 再発時の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で、奏効が維持されている患者を対象とすること。

5.4 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から疾患進行までの期間（PFI）、前治療歴等について、「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌〉

5.5 3つ以上の化学療法歴のある患者を対象とすること。

5.6 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、相同組換え修復欠損を有することが確認された患者に投与すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.7 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から疾患進行までの期間（PFI）、前治療歴等について、「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

6．用法及び用量

通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/μL以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。[8.1、11.1.1参照]

減量・中止する場合の投与量

初回投与量	200mg	300mg
1段階減量	100mg	200mg
2段階減量	投与中止	100mg
3段階減量		投与中止

副作用発現時の休薬・減量・中止基準

副作用	程度[注1)]	処置	再開時の投与量
血小板減少	血小板数100,000/μL未満	初回発現時 ・血小板数100,000/μL以上に回復するまで最大28日間休薬する。 ・28日間休薬しても回復しない場合は投与を中止する。	・同量又は1段階減量 ・血小板数75,000/μL未満に低下した場合には1段階減量
		2回目の発現時 ・血小板数100,000/μL以上に回復するまで最大28日間休薬する。 ・28日間休薬しても回復しない場合は投与を中止する。	1段階減量
好中球減少	好中球数1,000/μL未満	・好中球数1,500/μL以上に回復するまで最大28日間休薬する。 ・28日間休薬しても回復しない場合は投与を中止する。	1段階減量
貧血	ヘモグロビン値8g/dL未満	・ヘモグロビン値9g/dL以上に回復するまで最大28日間休薬する。 ・28日間休薬しても回復しない場合は投与を中止する。	1段階減量
上記以外の副作用[注2)]	Grade3以上	・ベースライン又はGrade1以下に回復するまで最大28日間休薬する。 ・28日間休薬しても回復しない場合は投与を中止する。	1段階減量

注1）GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。
注2）副作用の予防又は治療を行っても副作用が継続する場合。

7.2 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。

〈卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

7.3 本剤を3年を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液学的検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.1、11.1.1参照]

8.2 高血圧があらわれることがあるので、本剤投与開始前に血圧が適切に管理されていることを確認すること。本剤投与中は定期的に血圧を測定すること。[9.1.1、11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者（総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍超）

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害のある患者（総ビリルビン値が基準値上限の3倍超）を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。PARP-1/2の両方を欠損するマウスにおいて、胚死亡が起こることが報告されており[1)]、本剤の作用機序から、本剤が投与された場合、胚・胎児死亡及び催奇形性が誘発される可能性がある。[9.4、9.6参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5、15.2参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制（78.8%）

血小板減少（62.0%）、貧血（55.1%）、白血球減少（8.5%）、好中球減少（21.2%）、発熱性好中球減少症（0.4%）、好中球減少性敗血症（0.1%）、好中球減少性感染（頻度不明）、汎血球減少症（0.3%）等があらわれることがある。[7.1、8.1参照]

11.1.2 高血圧（9.8%）

高血圧クリーゼ(0.2%)があらわれることがある。[8.2、9.1.1参照]

11.1.3 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）

可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等）があらわれることがあり、高血圧を伴う症例も報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、頭部MRI検査等の画像診断を行うとともに、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール等の適切な処置を行うこと。

11.1.4 間質性肺疾患（0.6%）

肺臓炎(0.5%)、間質性肺疾患(0.1%)等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
感染			尿路感染、気管支炎、結膜炎、上咽頭炎	
免疫障害			過敏症	アナフィラキシー
精神神経系	頭痛、不眠症	浮動性めまい	不安、うつ病、幻覚、認知障害、集中力障害、記憶障害、錯乱状態	失見当識
循環器		動悸	頻脈	塞栓症
呼吸器		呼吸困難	鼻出血、咳嗽	
消化器	悪心(59.1%)、便秘(24.2%)、嘔吐(20.0%)、食欲減退、下痢	口内乾燥、味覚異常、消化不良、腹痛	口内炎	
皮膚		光線過敏性反応	発疹	
筋・骨格系			関節痛、筋肉痛、背部痛	
全身	疲労(33.2%)、無力症		粘膜の炎症、末梢性浮腫	
その他		血中クレアチニン増加	AST増加、ALT増加、血中ALP増加、γ-GTP増加、体重減少、低カリウム血症	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

＊＊15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験等において、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験及びラット骨髄における*in vivo*小核試験では、染色体異常誘発性が認められた[2]。[9.6参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

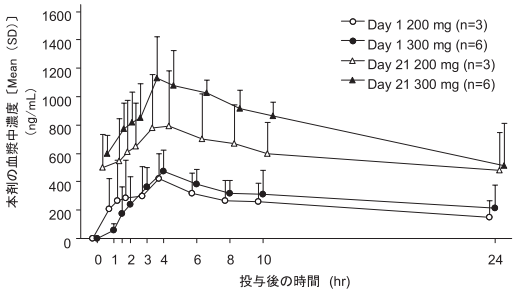
16.1.1 単回投与及び反復投与

日本人固形癌患者にニラパリブ200mg及び300mgを1日1回反復経口投与したときのニラパリブの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。また、ニラパリブ200mg及び300mgを1日1回反復経口投与した際の投与21日目におけるニラパリブの蓄積率は、それぞれ2.64及び3.65であった[3]。

薬物動態パラメータ

用量 (mg)	Day	N	T_{max} (時間)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
200	1	3	4.000 (1.52, 4.07)	476.0 (195.09)	5500 (2905.0)
	21	3	3.950 (3.83, 4.03)	791.7 (387.50)	14080 (6493.3)
300	1	6	4.035 (2.05, 10.2)	550.2 (149.22)	6660 (2631.2)
	21	4	2.890 (2.88, 6.00)	1180.0 (194.94)	19750 (3117.2)

平均（標準偏差）[T_{max}は中央値（最小値，最大値）]



血漿中濃度－時間プロファイル

16.1.2 生物学的同等性

固形癌患者108例にニラパリブ（錠剤）又はニラパリブ（カプセル剤）を空腹時に300mg単回投与したとき、ニラパリブ（カプセル剤）に対するニラパリブ（錠剤）のC_{max}、AUC_{last}及びAUC_{∞}の最小二乗幾何平均値の比[90%信頼区間]は、それぞれ0.9619[0.9124，1.0140]、0.9594[0.9199，1.0006]及び0.9566[0.9164，0.9986]であり、いずれも生物学的同等性の範囲内（0.80～1.25）であった（外国人データ）[4]。

16.2 吸収

＊＊16.2.1 食事の影響

固形癌患者19例にニラパリブ300mg（錠剤）を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるニラパリブのC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗平均値の比は、それぞれ1.11及び1.28であった（外国人データ）[5]。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ニラパリブのヒト血漿中蛋白結合率は約83%であった(*in vitro*)[6]。

16.4 代謝

16.4.1 薬物代謝

ニラパリブは、主に薬物代謝酵素カルボキシエステラーゼで代謝される（*in vitro*）。

固形癌患者6例に^{14}C標識したニラパリブ300mgを単回経口投与したとき、投与7日後までの血漿中において、主にM1（カルボン酸体）、M10（M1のグルクロン酸抱合体）、M1のメチル化体及び未変化体が認められた（主要代謝物及び未変化体由来の総放射能のAUC_{168h}に対する割合は、それぞれ9.3、55.7、2.5及び2.4%）（外国人データ）[7]。

16.5 排泄

16.5.1 排泄率

固形癌患者6例に^{14}C標識したニラパリブ300mgを単回経口投与したとき、投与後21日間の採取期間において、総投与放射能の約86.2%が尿糞中に回収された（尿中47.5%、糞中38.8%）。投与6日後までの尿中未変化体排泄率は10.5%であった（外国人データ）[8]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

ニラパリブ300mgを単回経口投与したとき、肝機能正常患者（9例）に対する中等度（総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍超3倍以下）の肝機能障害患者（8例）のニラパリブのC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.931及び1.56であった（外国人データ）[9]。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

*in vitro*試験において、ニラパリブはP-糖タンパク（P-gp）、乳癌耐性タンパク（BCRP）、有機カチオントランスポーター（OCT）1、多剤・毒性化合物排出タンパク（MATE）1及びMATE2-Kに対する阻害作用を示した（IC_{50}は、それぞれ161、5.80、34.1、0.179及び0.140μmol/L未満）[10]。

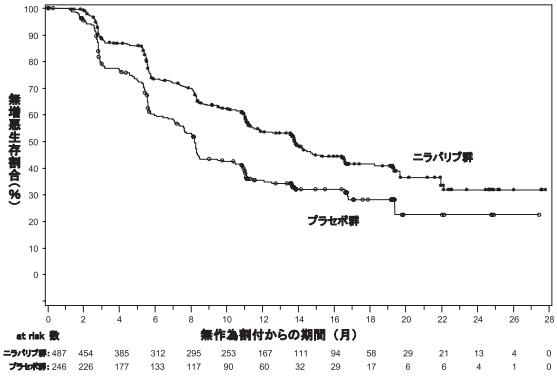
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

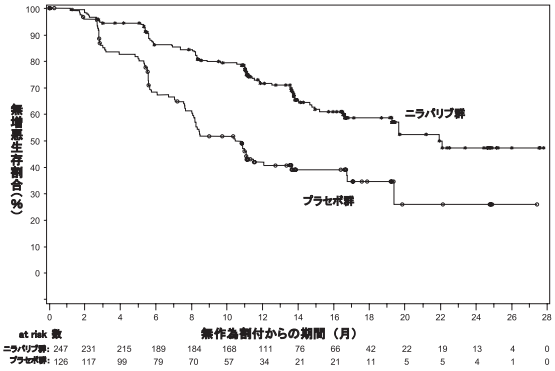
〈卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

17.1.1 海外第Ⅲ相試験(PRIMA試験)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法[注1)]による奏効（完全奏効又は部分奏効）が維持されている高悪性度の漿液性又は類内膜性が優位を占める卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者（FIGO進行期分類Ⅲ期又はⅣ期）〔733例（相同組換え修復欠損を有する集団373例を含む）〕を対象として、ニラパリブ200mg又は300mg（487例）[注2)]とプラセボ（246例）を1日1回経口投与した無作為化比較試験の結果[注3)]、主要評価項目である盲検下独立中央判定による無増悪生存期間（PFS）の中央値は、全体集団では、ニラパリブ群で13.8ヵ月、プラセボ群で8.2ヵ月[ハザード比（HR）：0.62〔95%信頼区間（CI）：0.502～0.755〕、片側p<0.0001、層別ログランク検定〕]、相同組換え修復欠損を有する集団では、ニラパリブ群で21.9ヵ月、プラセボ群で10.4ヵ月[HR：0.43〔95%CI：0.310～0.588、片側p<0.0001、層別ログランク検定〕]であった。なお、探索的に解析された相同組換え修復欠損を有しない集団におけるPFSの中央値は、ニラパリブ群で8.1ヵ月、プラセボ群で5.4ヵ月[HR：0.68〔95%CI：0.492～0.944〕]であった[11]。



全体集団におけるKaplan-Meier無増悪生存曲線（盲検下中央独立判定、ITT集団）



相同組換え修復欠損を有する集団におけるKaplan-Meier無増悪生存曲線（盲検下中央独立判定、ITT集団）

ニラパリブ投与群で安全性評価対象484例のうち、466例（96%）に副作用が認められた。ニラパリブ群の主な副作用は、貧血61%（293例）、悪心51%（245例）、血小板減少症45%（219例）、疲労30%（144例）、血小板数減少27%（130例）及び好中球減少症、便秘26%（それぞれ126例、125例）であった。

注1）以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。

①初回化学療法後の維持療法としてベバシズマブ（遺伝子組換え）の投与を受けていない患者

②初回化学療法としてベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法を受けた患者のうち、有害事象等の理由で維持療法としてのベバシズマブ（遺伝子組換え）投与が受けられなかった患者で、ベバシズマブ（遺伝子組換え）の最終投与後28日以上経過している患者

注2）試験開始時には、初回投与前の体重及び血小板に関わらずニラパリブ300mg又はプラセボを1日1回経口投与することとされたが、試験開始後に、初回投与前で体重77kg未満又は血小板数150,000/μL未満の場合は200mg1日1回経口投与、初回投与前で体重77kg以上かつ血小板数150,000/μL以上の場合は300mg1日1回経口投与と設定された。

注3）データカットオフ日：2019年5月17日

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法〉

17.1.2 国内第Ⅱ相試験(Niraparib-2001試験)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による2つ以上の治療歴[注4]があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性[注5]かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効（完全奏効又は部分奏効）が維持されている、生殖細胞系列の*BRCA*遺伝子変異（g*BRCA*遺伝子変異）陽性、又は高悪性度の漿液性若しくは高悪性度の漿液性組織型が優位を占める再発卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者（19例）を対象として、ニラパリブ300mg[注6]を1日1回経口投与した結果[注7]、ニラパリブ投与開始後30日以内にGrade3又はGrade4の血小板減少症が認められた被験者の例数は6例（31.6%）であった[12]。

ニラパリブの投与を受けた安全性評価対象19例のうち、19例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心68%（13例）、血小板数減少63%（12例）、好中球数減少42%（8例）、嘔吐、食欲減退〔以上37%（それぞれ7例）〕、白血球数減少32%（6例）及び頭痛21%（4例）であった。

注4）PARP阻害剤による前治療歴のない患者が対象とされた。

注5）PFI（platinum free interval）が6ヵ月以上であること。

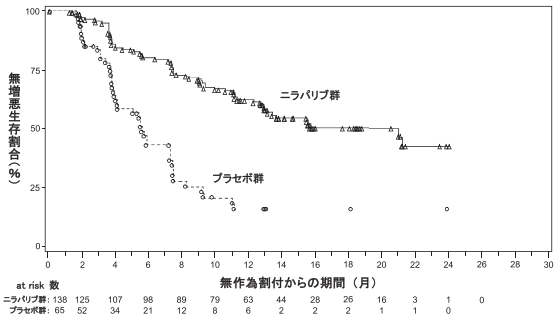
注6）承認された用法及び用量は、下記のとおりである。

通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/μL以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

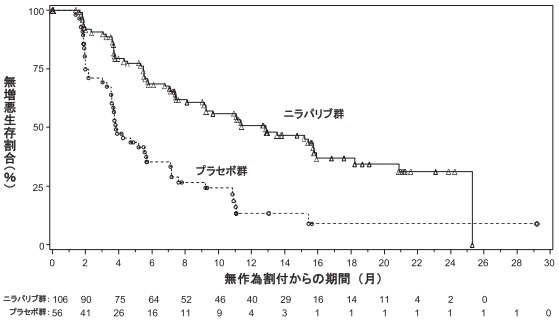
注7）データカットオフ日：2019年3月17日

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（NOVA試験）

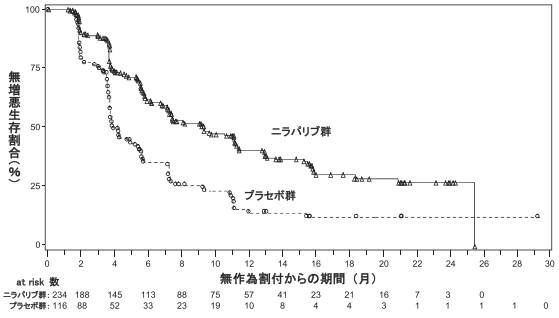
白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による2つ以上の治療歴[注8]があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性[注9]かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効（完全奏効又は部分奏効）が維持されている、g*BRCA*遺伝子変異陽性[注10]、又は高悪性度の漿液性若しくは高悪性度の漿液性組織型が優位を占める再発卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者[553例〔g*BRCA*変異陽性コホート203例及びg*BRCA*変異陰性コホート350例（g*BRCA*変異陰性コホートのうち、相同組換え修復欠損を有する集団は162例）〕]を対象として、ニラパリブ300mg（372例）[注11]とプラセボ（181例）を1日1回経口投与した無作為化比較試験の結果[注12]、主要評価項目である盲検下独立中央判定による無増悪生存期間（PFS）の中央値は、g*BRCA*変異陽性コホートでは、ニラパリブ群で21.0ヵ月、プラセボ群で5.5ヵ月〔HR：0.27（95%CI：0.173～0.410、片側p<0.0001、層別ログランク検定）〕、g*BRCA*変異陰性コホートの相同組換え修復欠損を有する集団では、ニラパリブ群で12.9ヵ月、プラセボ群で3.8ヵ月〔HR：0.38（95%CI：0.243～0.586、片側p<0.0001、層別ログランク検定）〕、g*BRCA*変異陰性コホートの全体集団では、ニラパリブ群で9.3ヵ月、プラセボ群で3.9ヵ月〔HR：0.45（95%CI：0.338～0.607、片側p<0.0001、層別ログランク検定）〕であった[13]。



g*BRCA*変異陽性コホートにおけるKaplan-Meier無増悪生存曲線（独立画像評価委員会判定、ITT集団）



g*BRCA*変異陰性コホートの相同組換え修復欠損を有する集団におけるKaplan-Meier無増悪生存曲線（独立画像評価委員会判定、ITT集団）



g*BRCA*変異陰性コホートにおけるKaplan-Meier無増悪生存曲線（独立画像評価委員会判定、ITT集団）

ニラパリブ投与群で安全性評価対象367例のうち、358例（98%）に副作用が認められた。ニラパリブ群の主な副作用は、悪心69%（253例）、貧血46%（170例）、血小板減少症45%（164例）、疲労37%（137例）、嘔吐25%（90例）、便秘22%（82例）、食欲減退20%（74例）及び血小板数減少20%（73例）であった。

注8）PARP阻害剤による前治療歴のない患者が対象とされた。

注9）PFI（platinum free interval）が6ヵ月以上であること。

注10）*gBRCA*遺伝子に病的変異を有する、又は病的変異が疑われる場合。
注11）承認された用法及び用量は、下記のとおりである。
通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/μL以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
注12）データカットオフ日：2016年5月30日

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌〉

17.1.4 国内第Ⅱ相試験(Niraparib-2002試験)

3又は4つの化学療法歴があり、相同組換え修復欠損を有する、直近の白金系抗悪性腫瘍剤に感受性[注13)]を示す高悪性度漿液性の再発卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者（PARP阻害剤の治療歴のある患者は除く）（20例）を対象として、ニラパリブ300mg[注14)]を1日1回経口投与した結果[注15)]、奏効率（完全奏効又は部分奏効）は35.0%（90%CI：17.7～55.8）（7例）であった[14)]。
ニラパリブの投与を受けた安全性評価対象20例のうち、20例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、貧血70%（14例）、悪心60%（12例）、血小板数減少55%（11例）、好中球数減少、嘔吐〔以上30%（それぞれ6例）〕、便秘、倦怠感、頭痛〔以上25%（それぞれ5例）〕及び動悸、血中クレアチニン増加、白血球数減少、食欲減退〔以上20%（それぞれ4例）〕であった。
注13）PFI（platinum free interval）が6ヵ月以上であること。
注14）承認された用法及び用量は、下記のとおりである。
通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/μL以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
注15）データカットオフ日：2019年7月1日

17.1.5 海外第Ⅱ相試験（QUADRA試験）

3つ以上の化学療法歴がある高悪性度漿液性の再発卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者（463例）を対象として、ニラパリブ300mg[注16)]を1日1回経口投与した結果[注17)]、主要解析対象とされた3又は4つの化学療法歴があり、相同組換え修復欠損を有する、直近の白金系抗悪性腫瘍剤に感受性[注18)]を示す患者（PARP阻害剤の治療歴のある患者は除く）47例における奏効率（完全奏効又は部分奏効）は27.7%（95% CI：15.6～42.6）（13例）であった[15)]。
主要解析対象47例のうち、46例（98%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心68%（32例）、疲労53%（25例）、貧血51%（24例）、血小板減少症32%（15例）及び嘔吐28%（13例）であった。
注16）承認された用法及び用量は、下記のとおりである。
通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/μL以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
注17）データカットオフ日：2018年4月11日
注18）PFI（platinum free interval）が6ヵ月以上であること。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 PARP阻害活性

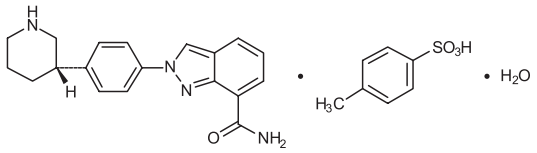
ニラパリブは、ヒトPARP-1及びPARP-2の酵素活性を阻害した[16)]。

18.2 抗腫瘍効果

ニラパリブは、相同組換え修復欠損を有するヒト卵巣癌患者由来腫瘍組織片を同所移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[16)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：ニラパリブトシル酸塩水和物
（Niraparib Tosilate Hydrate）〔JAN〕
化学名：2-{4-[(3*S*)-Piperidin-3-yl]phenyl}-2*H*-indazole-7-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate
分子式：$C_{19}H_{20}N_4O \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$
分子量：510.61
化学構造式：



性状：ニラパリブトシル酸塩水和物は吸湿性のない白色～オフホワイトの粉末である。水における溶解度は0.718mg/mLである。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

PTP 20錠（10錠×2）

23．主要文献

1）Murcia JM de et al.：EMBO J. 2003；22(9)：2255-2263.
2）ニラパリブトシル酸塩水和物の非臨床毒性試験成績（ゼジューラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.6.6.4）
3）ニラパリブトシル酸塩水和物の国内第Ⅰ相試験成績（ゼジューラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2）
4）ニラパリブトシル酸塩水和物の生物学的同等性試験成績（社内資料）
＊＊5）ニラパリブトシル酸塩水和物の薬物動態特性成績（社内資料）
6）ニラパリブトシル酸塩水和物の非臨床薬物動態試験成績（血漿蛋白結合率）（ゼジューラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.4）
7）ニラパリブトシル酸塩水和物の非臨床薬物動態試験成績（薬物代謝）（ゼジューラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.5、2.7.2.2）
8）ニラパリブトシル酸塩水和物の薬物動態試験成績（排泄）（ゼジューラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2）
9）ニラパリブトシル酸塩水和物の肝機能障害患者における薬物動態試験成績（社内資料）
10）ニラパリブトシル酸塩水和物の非臨床薬物動態試験成績（薬物相互作用）（ゼジューラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.7、2.6.5.13）
11）ニラパリブトシル酸塩水和物の海外第Ⅲ相試験成績①〔ゼジューラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.7.3.3（卵巣癌維持療法）、2.7.4.1、2.7.4.2、2.7.6.13〕
12）ニラパリブトシル酸塩水和物の国内第Ⅱ相試験成績①〔ゼジューラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.7.3.3（卵巣癌維持療法）、2.7.4.1、2.7.4.2、2.7.6.7〕
13）ニラパリブトシル酸塩水和物の海外第Ⅲ相試験成績②〔ゼジューラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.7.3.3（卵巣癌維持療法）、2.7.4.1、2.7.4.2、2.7.6.4〕
14）ニラパリブトシル酸塩水和物の国内第Ⅱ相試験成績②〔ゼジューラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.7.3.3（進行又は再発卵巣癌）、2.7.4.1、2.7.4.2、2.7.6.12〕
15）ニラパリブトシル酸塩水和物の海外第Ⅱ相試験成績〔ゼジューラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.7.3.3（進行又は再発卵巣癌）、2.7.4.1、2.7.4.2、2.7.6.11、社内資料〕
16）ニラパリブトシル酸塩水和物の薬効薬理試験成績（ゼジューラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.6.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

TRQ-2.0

*2025年3月改訂（第2版）
2024年3月作成（第1版）

抗悪性腫瘍剤（AKT阻害剤）
カピバセルチブ錠

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：36カ月

劇薬、処方箋医薬品注）

トルカップ®錠160mg
トルカップ®錠200mg

Truqap® tablets 160mg • 200mg

	錠160mg	錠200mg
承認番号	30600AMX00119	30600AMX00120
販売開始	2024年5月	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	トルカップ錠160mg	トルカップ錠200mg
有効成分	1錠中 カピバセルチブ160mg	1錠中 カピバセルチブ200mg
添加剤	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、コポビドン、マクロゴール4000、ポリデキストロース、中鎖脂肪酸トリグリセリド、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、黒酸化鉄	

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

内分泌療法後に増悪した*PIK3CA*、*AKT1*又は*PTEN*遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*PIK3CA*、*AKT1*又は*PTEN*遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

6. 用法及び用量

フルベストラントとの併用において、通常、成人にはカピバセルチブとして1回400mgを1日2回、4日間連続して経口投与し、その後3日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

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

減量の目安

減量レベル	1回用量
通常投与量	400mg
1段階減量	320mg
2段階減量	200mg
3段階減量	投与中止

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度注）	処置
高血糖	症候性のGrade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 21日以内に回復した場合、同一用量で投与を再開する。 21日を過ぎてから回復した場合、1段階減量した用量で投与を再開する。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 21日以内に回復した場合、1段階減量した用量で投与を再開する。 21日以内に回復しなかった場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。

副作用	程度[注)]	処置
下痢	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 21日以内に回復した場合、同一用量又は1段階減量した用量で投与を再開する。 21日以内に回復しなかった場合、又は再発した場合、1段階減量した用量で投与を再開する。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 21日以内に回復した場合、1段階減量した用量で投与を再開する。 21日以内に回復しなかった場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
発疹及びその他の皮膚障害	Grade 2	持続する場合、休薬する。 再開する場合、同一用量で投与する。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 28日以内に回復した場合、1段階減量した用量で投与を再開する。 28日以内に回復しなかった場合、投与を中止する。 Grade 3以上の忍容不能な発疹又はその他の皮膚障害が再発した場合、投与の中止を検討する。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2（忍容不能な場合）及びGrade 3	Grade 1以下又は忍容可能なGrade 2に回復するまで休薬する。 21日以内に回復した場合、同一用量又は1段階減量した用量で投与を再開する。 21日以内に回復しなかった場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。

注）高血糖のGradeはNCI-CTCAE ver4.03に、その他の副作用のGradeはNCI-CTCAE ver5.0に準じる。

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

*8. 重要な基本的注意

8.1 高血糖があらわれ、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の測定を行うこと。本剤投与中は血糖値、HbA1cの測定に加えて、ケトン体の測定を実施することが望ましい。

本剤の使用にあたっては、患者に対し高血糖について十分に説明するとともに、高血糖の症状（口渇、頻尿、多尿、体重減少等）があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[9.1.1、11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

*9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

高血糖が発現又は悪化し、糖尿病性ケトアシドーシスを発現するリスクが高くなるおそれがある。臨床試験においては、1型糖尿病又はインスリンの投与を必要とする2型糖尿病患者及びHbA1c≧8.0%の患者は除外された。[8.1、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

重度の腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

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

9.4 生殖能を有する者

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

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

***11.1.1 高血糖**

高血糖(14.1%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス(0.3%)に至るおそれがある。糖尿病性ケトアシドーシスが疑われる場合は、直ちに休薬、糖尿病性ケトアシドーシスと診断された場合は、投与を中止すること。[8.1、9.1.1参照]

11.1.2 重度の下痢(9.3%)

11.1.3 重度の皮膚障害

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

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

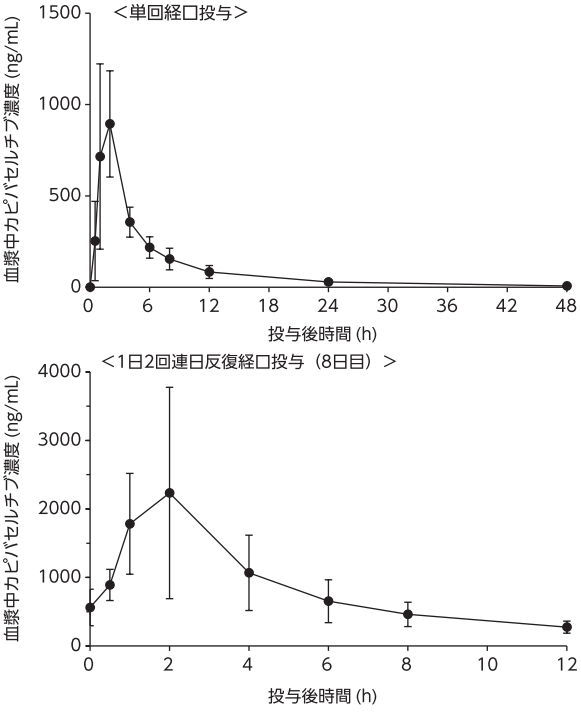


図　日本人進行固形癌患者にカピバセルチブのカプセル剤[注1)] 400mgを単回及び1日2回連日反復経口投与[注2)]したときの血漿中カピバセルチブ濃度推移（平均値±標準偏差）

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

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

a：中央値（最小値, 最大値）、－：算出せず

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

16.2 吸収

16.2.1 絶対バイオアベイラビリティ

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

16.2.2 食事の影響

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

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

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

16.7.2 ミダゾラム

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

16.7.3 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション[12)]

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

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

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

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

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

16.7.4 その他

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

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

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

注1）カプセル剤は未承認である。

注2）本剤の承認用法・用量は「1回400mgを1日2回、4日間連続して経口投与し、その後3日間休薬する」である。

注3）注射剤は未承認である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第III相試験（CAPItello-291試験）

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

注1）性別、閉経状況にかかわらず対象とされた。

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

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

認められた。

表　国際共同第III相試験（CAPItello-291試験）における成績

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

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

b 層別log-rank検定

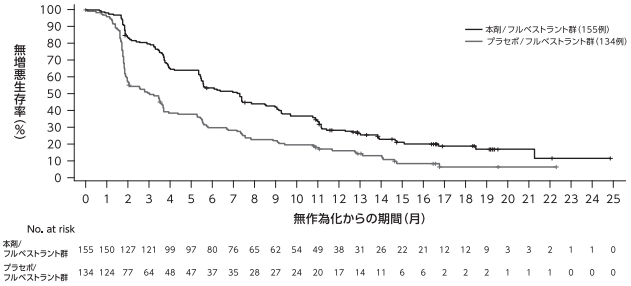


図　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（*PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN* 遺伝子変異陽性集団、治験責任［分担］医師評価）

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *In vitro*

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

18.2.2 *In vivo*

カピバセルチブは、*PIK3CA/PTEN* 遺伝子変異陽性、*PIK3CA* 遺伝子変異陽性、*AKT1* 遺伝子変異陽性、及び*PTEN* 遺伝子変異陽性の乳癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス等において、腫瘍増殖抑制作用を示した[18]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

カピバセルチブ（Capivasertib）（JAN）

化学名

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

分子式

$C_{21}H_{25}ClN_6O_2$

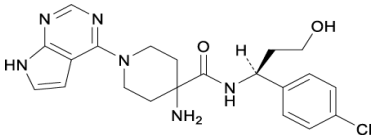
分子量

428.92

性状

本品は白色の粉末である。

化学構造式



21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈トルカプ錠160mg〉

32錠［8錠（PTP）×4］

〈トルカプ錠200mg〉

32錠［8錠（PTP）×4］

23. 主要文献

1）社内資料：日本人の安全性／薬物動態試験（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.6）

2）社内資料：単回投与時の用量比例性（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.1.4）

3）社内資料：カピバセルチブの吸収（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.1.1）

4）社内資料：食事の影響（2024年3月26日承認、CTD2.7.6.2.8.2.2）

5）社内資料：カピバセルチブの分布（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.1.2）

6）社内資料：カピバセルチブの*in vitro* タンパク結合と血球移行性（2024年3月26日承認、CTD2.6.4.4.1）

7）社内資料：*In vitro* 代謝試験（2024年3月26日承認、CTD2.6.4.5.2）

8）社内資料：カピバセルチブの代謝（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.1.3.1）

9）社内資料：ADME試験（2024年3月26日承認、CTD2.7.6.2.9.3）

10）社内資料：イトラコナゾールの影響（2024年3月26日承認、CTD2.7.6.2.7.2.2）

11）社内資料：ミダゾラムへの影響（2024年3月26日承認、CTD2.7.6.2.6.2.2）

12）社内資料：生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.3.3.1）

13）社内資料：*In vitro* 相互作用試験（2024年3月26日承認、CTD2.6.4.7）

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

15）社内資料：カピバセルチブのAKT阻害活性（2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.1.1）

16）社内資料：カピバセルチブによるリン酸化阻害（2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.1.2）

17）社内資料：カピバセルチブの*in vitro* 細胞増殖抑制作用（2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.1.3）

18）社内資料：異種移植モデルにおけるカピバセルチブの抗腫瘍効果（2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

https://www.astrazeneca.co.jp

25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2025年5月末日まで、投薬期間は1回14日分を

限度とされています。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

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

AstraZeneca

目次

目次 1
1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能・効果及びその設定根拠 17
1.8.2.1 効能又は効果 17
1.8.2.2 設定根拠 17
1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意の設定根拠 17
1.8.3 用法・用量及びその設定根拠 18
1.8.3.1 用法及び用量 18
1.8.3.2 設定根拠 18
1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意の設定根拠 19
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 23

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

ハイツエキシン錠 10mg の添付文書（案）を 2～13 ページに添付した。

※最新の添付文書を参照すること。

2026 年●月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	XXXXXXX
販売開始	-

貯　　法：室温保存

有効期間：24 ヵ月

抗悪性腫瘍剤/PI3Kα 阻害剤

リソバリシブメシル酸塩水和物錠

劇薬、処方箋医薬品（注意―医師等の処方箋により使用すること）

ハイツエキシン®錠 10mg

HAIZEXIN® tablets

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 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。［1.3、7.3、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］

1.3 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。［1.2、7.3、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］

1.4 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。［7.3、8.2、9.1.2、11.1.2参照］

1.5 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。［11.1.7 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ハイツエキシン錠 10mg
有効成分	1 錠中 リソバリシブメシル酸塩水和物 10.52mg（リソバリシブメシル酸塩として 10mg）
添加剤	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、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

<table>
<tr><td>販売名</td><td colspan="4">ハイツエキシン錠 10mg</td></tr>
<tr><td>性状</td><td colspan="4">淡黄色～黄色のフィルムコーティング錠</td></tr>
<tr><td rowspan="2">外形</td><td>表面</td><td colspan="2">裏面</td><td>側面</td></tr>
<tr><td>H021</td><td colspan="2"></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="3">大きさ・質量</td><td colspan="2">直径(mm)</td><td>厚さ(mm)</td><td>質量(mg)</td></tr>
<tr><td>長径</td><td>短径</td><td rowspan="2">4.0</td><td rowspan="2">187.2</td></tr>
<tr><td>10.0</td><td>5.0</td></tr>
<tr><td>識別コード</td><td colspan="4">H021</td></tr>
</table>

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。

5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*PIK3CA* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 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。［16.2.1参照］

7.3 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。
［1.2-1.4、8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、11.1.1-11.1.4参照］

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	40mg
1段階減量	30mg
2段階減量	20mg
3段階減量	投与中止

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度[注)]	処置
高血糖	Grade2	21日以内にGrade1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Grade1以下に回復しない場合は、1段階減量する。
	Grade3	Grade2以下に回復するまで休薬する。

		7 日以内に Grade2 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 Grade2 以下に回復した場合は、1 段階減量して再開できる。
	Grade4	投与を中止する。
皮膚障害	Grade3	Grade1 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。
	Grade4	投与を中止する。
口内炎	Grade2 又は 3	Grade1 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。
	Grade4	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。
	Grade1 以上	投与を中止する。
好中球減少症・ 血小板減少症	Grade3	Grade1 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。
	Grade4	Grade1 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	Grade3	Grade1 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。

	Grade4	Grade1 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	Grade3	Grade1 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。
	Grade4	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。

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、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。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。［1.2、1.3、7.3、9.1.1、11.1.1 参照］

8.2 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、本剤投与開始前及び投与中は定期的に空腹時血糖値及び HbA1c の測定を行うこと。本剤投与中は血糖値、HbA1c の測定に加えて、ケトン体の測定を実施することが望ましい。本剤の使用にあたっては、患者に対し高血糖について十分に説明するとともに、高血糖の症状（口渇、頻尿、多尿、体重減少等）があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。［1.4、7.3、9.1.2、11.1.2 参照］

8.3 血小板減少症があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［7.3、11.1.4 参照］

8.4 電解質異常があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に電解質検査（カリウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。なお、本剤投与中の電解質検査は、最初の 1 カ月間は 1 週間に 1 回、その後は 3 週間に 1 回を目安に実施し、異常が認められた場合は速やかに適切な処置を行うこと。また、必要に応じて電解質を補正すること。

8.5 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。なお、本剤投与中の心電図検査は、最初の 1 カ月間は 1 週間に 1 回、その後は 3 週間に 1 回を目安に実施し、異常が認められた場合は速やかに適切な処置を行うこと。［9.1.3、11.1.8 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。［1.2、1.3、7.3、8.1、11.1.1 参照］

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

高血糖が発現又は悪化し、糖尿病性ケトアシドーシスを発現するリスクが高くなるおそれがある。臨床試験においては、糖尿病患者、空腹時血糖値>110mg/dL（6.1mmol/L）、又はHbA1c>基準値上限の患者は除外された。［1.4、7.3、8.2、11.1.2参照］

9.1.3 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が発現又は悪化するおそれがある。［8.5、11.1.8参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度又は重度の肝機能障害患者

本剤は主に肝代謝により消失するため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、中等度又は重度[注)]の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2参照］

注）NCI-ODWG（National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group）基準による分類

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導すること。［9.5、10.2参照］

9.4.2 生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、造精機能、卵巣・子宮機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物において精巣及び卵巣の萎縮等が報告されている。［15.2参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験（妊娠ラット）において、臨床曝露量の0.2倍に相当する用量で、胎児生存率低下、胎児体重の減少、骨格の奇形又は変異等が報告されている。［9.4.1参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行に関するデータはないが、本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3Aに対する誘導作用を示す。また、本剤の溶解度はpHの上昇により低下する。［16.7参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール エソメプラゾール ランソプラゾール等 ［16.7.1 参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤が胃内 pH を上昇させるため、本剤の溶解度と吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
H2 受容体拮抗剤 シメチジン ファモチジン ニザチジン等 ［16.7.1 参照］		
制酸剤 水酸化アルミニウム 水酸化マグネシウム 沈降炭酸カルシウム等 ［16.7.1 参照］		
CYP2B6 の基質となる薬剤 シクロホスファミド メサドン チオテパ等 ［16.7.1 参照］	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤の CYP2B6 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C8 の基質となる薬剤 レパグリニド パクリタキセル モンテルカスト等 ［16.7.2 参照］		本剤の CYP2C8 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン フルルビプロフェン フェニトイン等 ［16.7.2 参照］		本剤の CYP2C9 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール ジアゼパム ランソプラゾール等 ［16.7.2 参照］		本剤の CYP2C19 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。

CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム トリアゾラム ジアゼパム 経口避妊薬（レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール、デソゲストレル・エチニルエストラジオール、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール）等 ［16.7.1 参照］		本剤の CYP3A 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（8.6%）

間質性肺疾患が疑われる場合には本剤を直ちに休薬すること。間質性肺疾患と診断された場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。［1.2、1.3、7.3、8.1、9.1.1 参照］

11.1.2 高血糖

高血糖（89.2%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス（1.1%）に至るおそれがある。糖尿病性ケトアシドーシスが疑われる場合は直ちに休薬し、糖尿病性ケトアシドーシスと診断された場合は投与を中止すること。［1.4、7.3、8.2、9.1.2 参照］

11.1.3 重度の皮膚障害

多形紅斑（2.2%）等の重度の皮膚障害があらわれたことがある。［7.3 参照］

11.1.4 血小板減少症（35.5%）

［7.3、8.3 参照］

11.1.5 重度の下痢（6.5%）

11.1.6 体液貯留

末梢性浮腫（26.9%）、顔面浮腫（15.1%）、低アルブミン血症（5.4%）、腹水（1.1%）等の体液貯留があらわれることがある。急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.7 感染症

ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（1.1%）等の重篤な感染症があらわれることがある。［1.5参照］

11.1.8 QT 間隔延長（2.2%）

［9.1.3 参照］

11.2 その他の副作用

	20%以上	10%～20%未満	10%未満
胃腸障害	口内炎（68.8%）、悪心（52.7%）、下痢（36.6%）、嘔吐	腹痛	腹部膨満、便秘、腹部不快感、レッチング、排便回数増加
代謝及び栄養障害	食欲減退（38.7%）	低カリウム血症	高コレステロール血症、低ナトリウム血症
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労（41.9%）		発熱
血液及びリンパ系障害		貧血、好中球減少症	白血球減少症
臨床検査	体重減少（35.5%）	ALT 増加、AST 増加	γ-GTP 増加、血中ビリルビン増加、血中アルカリホスファターゼ増加
腎及び尿路障害	蛋白尿	高クレアチニン血症	
神経系障害			頭痛、味覚不全、浮動性めまい
皮膚及び皮下組織障害	発疹（72.0%）		皮膚乾燥、湿疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、そう痒症、皮膚亀裂、皮膚炎

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

AUC 比較でいずれも臨床曝露量未満の用量で、ラットを用いた反復投与毒性試験において卵巣萎縮、卵胞嚢胞、黄体出血及び子宮/子宮頸管萎縮、並びにイヌ又はラットを用いた反復投与毒性試験において精細管変性/萎縮及び精巣上体の乏精子症が認められた。［9.4.2 参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

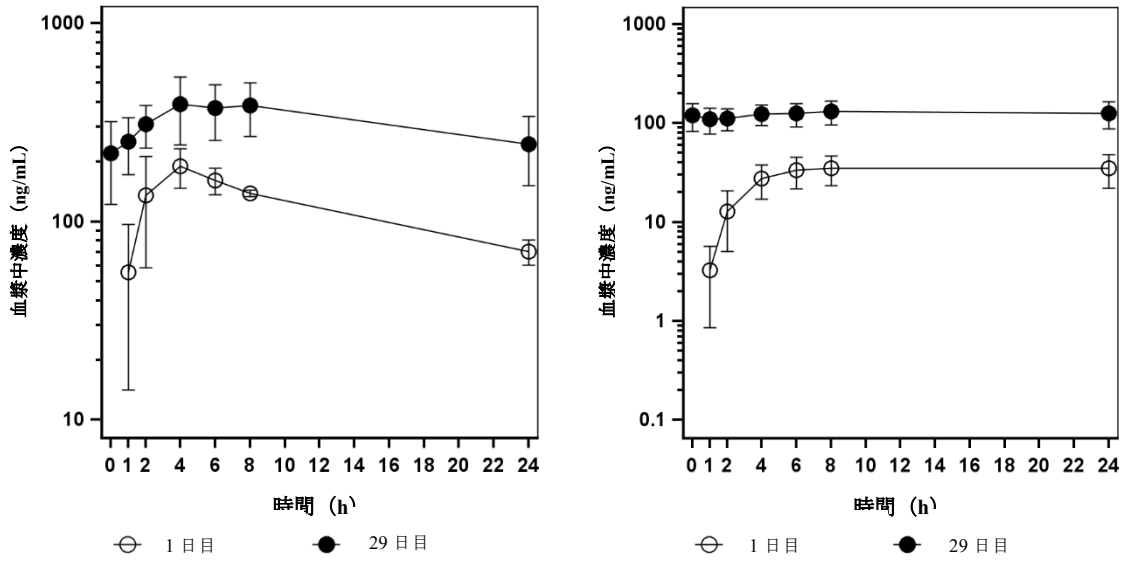
日本人の化学療法歴のある *PIK3CA* 遺伝子変異陽性の卵巣明細胞癌患者 4 例に本剤 40mg を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与したときのリソバリシブ及び代謝物 I27 の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。本剤 40mg を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与したときの投与 29 日目におけるリソバリシブの蓄積率は、$AUC_{0\text{-}24h}$ が 2.82、C_{max} が 2.17 であった [1)]。

日本人患者に本剤 40mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	測定日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max}* (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)
リソバリシブ	1	4	196 (37.5)	3.92 (1.85, 5.72)	2700 (232)
	29	4	422 (131)	5.99 (3.92, 8.10)	7610 (2410)
代謝物 I27	1	4	37.0 (12.8)	6.87 (3.93, 23.6)	738 (236)
	29	4	134 (35.0)	7.85 (3.92, 24.0)	2990 (818)

平均値（標準偏差）、* T_{max} は中央値（最小値-最大値）

リソバリシブ　　代謝物 I27



日本人患者に本剤 40mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのリソバリシブ（左図）及び代謝物 I27（右図）血漿中濃度推移（1 及び 29 日目、平均値±標準偏差、4 例）

進行固形癌患者に本剤 1～60mg を空腹時に単回経口投与及び 1 日 1 回反復経口投与[注 1)]した結果、リソバリシブの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、用量比をわずかに下回って増加し、反復投与 8 日後までに定常状態に達した。本剤 10mg を空腹時に単回投与した結果、リソバリシブの消失半減期は 12.8～25.2 時間、I27 の消失半減期は 27.8～57.9 時間であった[2)]（外国人データ）。［16.2.1 参照］

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（18 例）に本剤 40mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後又は低脂肪食後投与におけるリソバリシブの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比は、高脂肪食後投与ではそれぞれ 1.40 及び 1.51、低脂肪食後投与ではそれぞれ 1.35 及び 1.76 であった[3)]（外国人データ）。［7.2 参照］

16.3 分布

リソバリシブと代謝物 I27 のヒト血漿タンパク結合率はそれぞれ 94.9%及び 79.1%であった[4)]（*in vitro*）。

16.4 代謝

リソバリシブは主にカルボキシルエステラーゼによりアミド加水分解され、さらにピペラジン環の脱エチル化へ代謝される[5)]（*in vitro*）。

健康成人男性（6 例）に ^{14}C で標識されたリソバリシブメシル酸塩 40mg を単回投与したとき、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%）[5)]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人男性（6 例）に ^{14}C で標識されたリソバリシブメシル酸塩 40 mgを単回投与したとき、投与 480 時間後までに投与放射能の 9.6%が尿中に、86.5%（未変化体として 65.9%）が糞中に排泄された[5)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

進行固形癌患者に本剤 30 mgを反復投与[注 1)]したとき、腎機能正常患者（90mL/min≦CrCL、5 例）に対する軽度腎機能障害患者（60mL/min≦CrCL<90mL/min、4 例）におけるリソバリシブ及び代謝物 I27 の AUC_{0-24h} の幾何平均値の比はそれぞれ 0.827 及び 0.759 であり、C_{max} の幾何平均値の比はそれぞれ 0.869 及び 0.762 であった[6)]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

進行固形癌患者に本剤 30 mgを反復投与[注1)]したとき、肝機能正常患者（6 例）に対する軽度の肝機能障害患者[注2)]（3 例）におけるリソバリシブ及び代謝物 I27 の $AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均値の比はそれぞれ 0.954 及び 0.718 であり、C_{max} の幾何平均値の比はそれぞれ 0.995 及び 0.725 であった[6)]（外国人データ）。［9.3 参照］

注 1）本剤の承認用法・用量は「1 回 40mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する」である。

注 2）NCI-ODWG（National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group）基準による分類

16.7 薬物相互作用

16.7.1 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション

（１）胃内 pH を上昇させる薬剤と本剤 40mg を併用投与したとき、本剤単独投与時と比較して胃内 pH を上昇させる薬剤併用投与時にリソバリシブの AUC が低下する可能性が示唆された[7)]。［10.2 参照］

（２）本剤 40mg をブプロピオン（CYP2B6 基質）又はミダゾラム（CYP3A 基質）と併用投与したとき、単独投与時と比較して本剤併用投与時にブプロピオン又はミダゾラムの AUC が低下する可能性が示唆された[7)]。［10.2 参照］

16.7.2 代謝酵素

リソバリシブ及び代謝物 I27 は CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 に対して誘導作用を示した[8)]（*in vitro*）。［10.2 参照］

16.7.3 その他

代謝物 I27 は P-gp 及び BCRP の基質である（*in vitro*）[9)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 II 相試験（CYH33-G201 試験）

化学療法歴のある *PIK3CA* 遺伝子変異陽性の卵巣明細胞癌患者 93 例[注1)]（日本人患者 52 例を含む）を対象に、本剤 40mg を 1 日 1 回経口投与した[10)]。主要評価項目である独立評価判定機関の評価による奏効率（RECIST Ver1.1 基準に基づく）は、有効性評価対象[注2)] 84 例（日本人患者 46 例を含む）で 34.5%（95%信頼区間：24.48、45.69）であった。

安全性評価対象 93 例の全例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、高血糖（89.2%）、発疹（72.0%）、口内炎（68.8%）、悪心（52.7%）、疲労（41.9%）、食欲減退（38.7%）、下痢（36.6%）、血小板減少症（35.5%）、体重減少（35.5%）であった。

注１）日本人患者における忍容性等を検討することを目的としたSafety run-inパートの患者を含む。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卵巣明細胞癌患者が対象とされた。

注2）中央検査機関で*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）が確認された患者のうち、本剤40mgを1日1回で投与が開始され、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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

リソバリシブは、PI3KαのATP結合部位に結合し、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[11)]。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *in vitro*

リソバリシブは、*PIK3CA*遺伝子変異陽性のヒト卵巣明細胞癌由来OVMANA細胞株等に対して増殖抑制作用を示した[12、13)]。

18.2.2 *in vivo*

リソバリシブは、*PIK3CA*遺伝子変異陽性のOVMANA細胞株を皮下移植したインターロイキン2受容体γ鎖が完全欠損した非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス等において、腫瘍増殖抑制作用を示した[14)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リソバリシブメシル酸塩水和物（Risovalisib Mesilate Hydrate）

化学名：

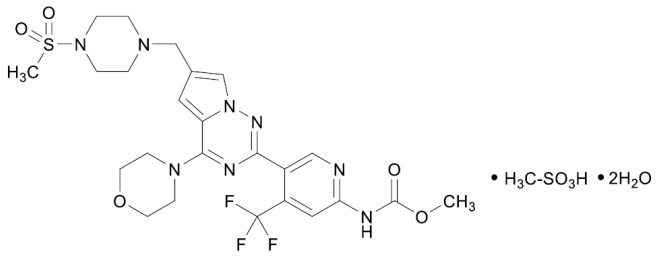
Methyl {5-[6-{[4-(methanesulfonyl)piperazin-1-yl]methyl}-4-(morpholin-4-yl)pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl]-4-(trifluoromethyl)pyridine-2-yl}carbamate monomethanesulfonate dihydrate

分子式：$C_{24}H_{29}F_3N_8O_5S \cdot CH_4O_3S \cdot 2H_2O$

分子量：730.73

性　状：本品は白色又はほぼ白色の粉末である。

化学構造式：



20. 包装

PTP 包装：28 錠（14 錠×2）

21. 主要文献

1. 社内資料：CYH33-G201 国際共同第 II 相試験（2026 年●月●日承認、CTD 2.7.2.3.2.2）
2. 社内資料：CYH33-101 第 Ia 相試験（2026 年●月●日承認、CTD 2.7.2.3.2.1）
3. 社内資料：CYH33-104 試験（2026 年●月●日承認、CTD 2.7.2.3.2.4）
4. 社内資料：血漿タンパク結合（2026 年●月●日承認、CTD 2.7.2.4.4.2）
5. 社内資料：薬物動態試験（2026 年●月●日承認、CTD 2.7.2.5.1.4）
6. 社内資料：薬物動態試験（2026 年●月●日承認、CTD 2.7.2.4.5）
7. 社内資料：薬物相互作用（2026 年●月●日承認、CTD 2.7.2.4.2）
8. 社内資料：薬物相互作用（2026 年●月●日承認、CTD 2.6.4.7.3）
9. 社内資料：薬物相互作用（2026 年●月●日承認、CTD 2.7.2.3.1.1）
10. 社内資料：CYH33-G201 国際共同第 II 相試験（2026 年●月●日承認、CTD 2.7.6.1）
11. 社内資料：薬効薬理試験（2026 年●月●日承認、CTD 2.6.2.2.1.3）
12. 社内資料：薬効薬理試験（2026 年●月●日承認、CTD 2.6.2.2.1.4）
13. 社内資料：薬効薬理試験（2026 年●月●日承認、CTD 2.6.2.2.1.5）
14. 社内資料：薬効薬理試験（2026 年●月●日承認、CTD 2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課

〒101-8444 東京都千代田区神田錦町 1-27

TEL 0120-20-4527

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

海和製薬株式会社

東京都港区赤坂 5-2-33

26.2 販売元

大鵬薬品工業株式会社

東京都千代田区神田錦町 1-27

1.8.2 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果

4. 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進行・再発の卵巣明細胞癌

1.8.2.2 設定根拠

リソバリシブメシル酸塩水和物（CYH33、以下、本剤）は、PI3Kα に対する強力かつ選択的な経口阻害剤である。リソバリシブ及びその活性代謝物 I27 は PI3Kα とその変異体に対して阻害活性を示し（IC_{50}：5～20 nM）、他のクラス I 型の PI3K に対する影響は比較的弱かった。リソバリシブは *PIK3CA* 遺伝子変異を有する卵巣明細胞癌、食道癌及び乳癌細胞株の PI3Kα シグナル及び細胞増殖に阻害活性を示した。*In vivo* では、*PIK3CA* H1047R 活性化変異を導入した乳癌のトランスジェニックマウスモデルにおいて、リソバリシブは自然発症乳癌の増殖をほぼ完全に阻害した。さらに、リソバリシブは PI3K 経路の活性に対する用量及び時間依存的阻害を示し、様々なヒト癌細胞株及び患者由来異種移植モデル（卵巣癌、乳癌、食道癌、胃癌等）において腫瘍増殖を用量依存的に強力に阻害した。（CTD 2.4 非臨床試験の概括評価）

本剤の臨床的有用性は主に、化学療法歴のある *PIK3CA* 遺伝子変異を有する進行・再発の卵巣、卵管、又は原発性腹膜明細胞癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験（CYH33-G201 試験）に基づいて評価された。これらの患者は、一次標準化学療法中又はその後に、疾患の進行が確認される必要がある。CYH33-G201 試験結果より、本剤は、これらの *PIK3CA* 遺伝子ホットスポット変異（*PIK3CA* 遺伝子エクソン 9 又は 20 変異）を有する患者に対して速やかに高い抗腫瘍効果を示し、その効果は長期にわたることが確認された。独立評価判定機関の評価により、主要評価項目の ORR は 34.5%（95% CI：24.48、45.69）であり、日本人集団では ORR は 30.4%（95% CI：17.74、45.75）であった。また、安全性については、十分な観察、及び必要に応じて用量調節あるいは適切な処置を行うことによって管理可能と考えられた。日本人集団での安全性プロファイルは全体集団と同様であった（CTD 2.5 臨床に関する概括評価）。

以上より、効能又は効果を「がん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する進行・再発の卵巣明細胞癌」と設定した。

審査過程の中で、下記のように修正した。

4. 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

1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤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。

5.2 本剤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。

5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*PIK3CA* 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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.1 については、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者において本剤の有効性と安全性が確立されたために設定した。

5.2 については、術前補助療法又は一次療法（術後補助化学療法を含む）での検討をしておらず、本剤の有効性及び安全性が確立されていないために設定した。

5.3 については、本剤の治療対象となる患者を選択するために設定した。

審査過程の中で、下記のように修正した。

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。

5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*PIK3CA* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

1.8.3　用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1　用法及び用量

6. 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 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。

1.8.3.2　設定根拠

臨床薬理、有効性及び安全性データに基づき、進行固形癌患者を対象とする第 I 相試験（CYH33-101 試験）の用量漸増と用量拡大パートにおいて、本剤単剤の最大耐量（MTD）及び第 II 相臨床試

験の推奨用量（RP2D）は 40mg 1 日 1 回と決定された。本剤 40 mg 1 日 1 回投与は良好な忍容性、管理可能な安全性プロファイルを示した。40 mg 及び 30 mg の用量レベルでは安全性プロファイルは類似していたが、40 mg 投与の有効性は 30 mg 投与よりわずかに優れていた。さらに、CYH33-101 第 Ib 相において、本剤 40 mg 1 日 1 回の用量は *PIK3CA* 遺伝子ホットスポット変異を有する再発・持続性卵巣明細胞癌患者における有望な抗腫瘍効果が示された。

CYH33-G201 試験では、日本人の卵巣明細胞癌患者を対象とした安全性導入パートを設け、40 mg 1 日 1 回の投与量の安全性及び忍容性を検討した。安全性導入パートにおける 4 例の DLT 評価可能な患者において DLT が発現しなかったため、40 mg QD は日本人患者に対しても忍容性が良好であることが示唆された。日本人と中国人で本剤 40 mg 1 日 1 回投与の安全性プロファイルは一致していた。従って、国際共同第 2 相試験（CYH33-G201 試験）の開始用量として、40 mg 1 日 1 回の用量が選択されたことが適切であった。CYH33-G201 試験において、本剤 40 mg 1 日 1 回の用量で *PIK3CA* 遺伝子ホットスポット変異を有する再発・持続性卵巣、卵管、又は原発性腹膜明細胞癌患者において強固な抗腫瘍効果が確認された。CYH33-G201 試験において、卵巣癌患者で忍容可能、管理可能な安全性プロファイルを示した。有効性及び安全性において、試験全体と日本人で大きな違いは見られなかったことから、日本人と日本人以外で明らかな民族差はないと考えられた。

リソバリシブの半減期は 19 時間であり、1 日 1 回投与を支持している。健康被験者を対象に食事の影響を検討した中国第 I 相試験（CYH33-104 試験）の結果によると、低脂肪食及び高脂肪食のいずれの場合でも、リソバリシブの血漿中曝露量が増加し、AUC は空腹時と比較してそれぞれ 1.35 及び 1.40 倍である。したがって、空腹時にリソバリシブを投与する用法が選択された。

以上より、用法及び用量を「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。」と設定した。

1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 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。

7.3 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	40mg
1 段階減量	30mg
2 段階減量	20mg
中止	20mg で忍容不能な場合、投与中止

副作用発現時の本剤の用量調節基準

副作用	程度[注)]	処置
高血糖	Grade2	抗高血糖治療を開始又は強化する。 21 日以内に Grade1 以下に回復しなかった場合は、1 段階減量する。
	Grade3	休薬し、抗高血糖治療を開始又は強化する。 7 日以内に Grade2 以下に回復した場合は、同一用量又は 1 段階減量して投与を再開できる。 7 日を過ぎてから Grade2 以下に回復した場合は、1 段階減量して投与を再開できる。
	Grade4	休薬し、抗高血糖治療を開始又は強化する。 24 時間以内 Grade3 以下に回復した場合は、Grade3 の基準に従う。 24 時間以内 Grade3 以下に回復しなかった場合は、投与を中止する。
発疹及びその他の皮膚障害	Grade3	Grade1 以下に回復するまで休薬する。 初回発現の場合は、同一用量で投与を再開できる。 2 回目以降発現の場合は、1 段階減量して投与を再開できる。
	Grade4	投与を中止する。
口内炎	Grade2（忍容不能の場合）又は Grade3	Grade1 以下に回復するまで休薬する。 初回発現の場合は、同一用量又は 1 段階減量して投与を再開できる。 2 回目以降発現の場合は、1 段階減量して投与を再開できる。
	Grade4	投与を中止する。
肺臓炎/間質性肺疾患	Grade1 以上	関連する異常が認められた場合は、休薬する。 肺臓炎/間質性肺疾患が診断された場合は、投与を中止する。
血液障害	Grade3	Grade1 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、同一用量で投与を再開できる。 7 日を過ぎてから回復した場合は、1 段階減量して投与を再開できる。

	Grade4	Grade1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、1 段階減量して投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade3	Grade1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、1 段階減量して投与を再開できる。
	Grade4	投与を中止する。

注）：高血糖の Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に、その他の副作用の Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

7.1 申請する効能又は効果（案）の対象疾患において、他の抗悪性腫瘍剤との併用時の有効性及び安全性を評価する臨床試験は本申請時点で実施していないために設定した。

7.2 健康被験者を対象に食事の影響を検討した第 I 相試験の結果によると、食後投与の場合、リソバリシブの C_{max} と AUC が増加した。そのため、本剤は空腹時に投与し、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必要があると考えた。

7.3 CYH33-G201 試験において当該基準とほぼ同様な休薬、減量、中止基準を設定した。高血糖については、休薬と減量に至った副作用が発現した患者はそれぞれ 18 名（19.4%）と 16 名（17.2%）であり、中止に至った事象は発現しなかった。発疹ついては、休薬と減量に至った副作用が発現した患者はそれぞれ 19 名（20.4%）と 16 名（17.2%）であり、中止に至った発疹の副作用が発現した患者は 3 名（3.2%）であった。口内炎については、休薬と減量に至った副作用が発現した患者はそれぞれ 5 名（5.4%）と 9 名（9.7%）であり、中止に至った事象は発現しなかった。肺臓炎については、休薬に至った副作用が発現した患者は 1 名（1.1%）であり、疾患進行のため本剤の投与を中止した。中止に至った事象が発現した患者は 7 名（7.5%）であった。血液障害（血小板減少症、好中球減少症、貧血、白血球減少症、リンパ球減少症、網状赤血球数減少）については、休薬と減量に至った副作用が発現した患者はそれぞれ 6 名（6.5%）と 4 名（4.3%）であり、中止に至った事象は発現しなかった。

審査過程の中で、下記のように修正した。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 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。

7.3 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	40mg
1 段階減量	30mg
2 段階減量	20mg
3 段階減量	投与中止

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度[注)]	処置
高血糖	Grade2	21 日以内に Grade1 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 Grade1 以下に回復しない場合は、1 段階減量する。
	Grade3	Grade2 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に Grade2 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 Grade2 以下に回復した場合は、1 段階減量して再開できる。
	Grade4	投与を中止する。
皮膚障害	Grade3	Grade1 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。
	Grade4	投与を中止する。
口内炎	Grade2 又は 3	Grade1 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 回目以降発現の場合は、回復後に 1 段階減量して再開できる。
	Grade4	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。
	Grade1 以上	投与を中止する。
好中球減少症・血小板減少症	Grade3	Grade1 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。
	Grade4	Grade1 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	Grade3	Grade1 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。
	Grade4	Grade1 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	Grade3	Grade1 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。
	Grade4	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。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告	
1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。	1.1 本剤の投与は、患者の安全性確保及び適正使用の観点から、緊急時に十分対応できる医療施設で、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ投与を行う必要があることから設定した。また、本剤の投与にあたっては、患者又はその家族に対し治療上の有益性と危険性について十分説明し、同意を得てから投与を開始する必要があることから設定した。
1.2 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	1.2 本剤投与後に間質性肺疾患が報告されている。なお、死亡に至った症例は報告されていない。 本剤投与中は、初期症状（息切れ、呼吸困

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。 1.3 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。 1.4 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、抗高血糖治療を開始又は強化する等、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。 1.5 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。	難、咳嗽、低酸素症等）の観察及び定期的な胸部画像検査等を十分に行い、間質性肺疾患が疑われる場合には本剤を休薬し、間質性肺疾患が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とした。 1.3 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とした。 1.4 高血糖は、PI3K 阻害剤のオンターゲット副作用であり、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。高血糖が発現する場合、抗高血糖治療及び/又は本剤の用量調節を行うこととした。 1.5 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、注意喚起する。
2. 禁忌 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症が発現する可能性が考えられることから、禁忌として記載した。
8.重要な基本的注意 8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、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。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。	8.1 本剤を投与した患者に間質性肺疾患が発現したが、死亡に至った症例の報告はない。初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、低酸素症等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこととした。また、患者に対し、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するように指導することが重要であることから設定した。

8.2 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、本剤投与開始前及び投与中は定期的に空腹時血糖値及びHbA1cの測定を行うこと。本剤投与中は血糖値、HbA1cの測定に加えて、ケトン体の測定を実施することが望ましい。本剤の使用にあたっては、患者に対し高血糖について十分に説明するとともに、高血糖の症状（口渇、頻尿、多尿、体重減少等）があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。	8.2 高血糖は、PI3K 阻害剤のオンターゲット副作用であり、本剤で最も多く報告された事象である。投与開始前及び投与中は定期的に空腹時血糖値及び HbA1c の測定を行うことを推奨した。本剤投与中は血糖値、HbA1c の測定に加えて、ケトン体の測定を実施することが望ましい。本剤の使用にあたっては、患者に対し高血糖について十分に説明するとともに、高血糖の症状（口渇、頻尿、多尿、体重減少等）があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導することとした。要するに、高血糖は PI3K 阻害剤でよく発現する副作用であるが、管理可能である。
8.3 血小板減少症があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。	8.3 血小板減少症があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察することとした。
8.4 電解質異常があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に電解質検査（カリウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。なお、本剤投与中の電解質検査は、最初の1カ月間は1週間に1回、その後は3週間に1回を目安に実施し、異常が認められた場合は速やかに適切な処置を行うこと。また、必要に応じて電解質を補正すること。	8.4 電解質異常があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に電解質検査（カリウム等）を行い、患者の状態を十分に観察することとした。なお、本剤投与中の電解質検査は、最初の 1 カ月間は 1 週間に 1 回、その後は 3 週間に 1 回を目安に実施し、異常が認められた場合は速やかに適切な処置を行うこととした。必要に応じて電解質を補正すること。
8.5 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。なお、本剤投与中の心電図検査は、最初の1カ月間は1週間に1回、その後は3週間に1回を目安に実施し、異常が認められた場合は速やかに適切な処置を行うこと。	8.5 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行い、患者の状態を十分に観察することとした。なお、本剤投与中の心電図検査は、最初の 1 カ月間は 1 週間に 1 回、その後は 3 週間に 1 回を目安に実施し、異常が認められた場合は速やかに適切な処置を行うこととした。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意	
9.1 合併症・既往歴等のある患者	
9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。	9.1.1 臨床試験において間質性肺疾患が発現し、本剤の投与に際しては間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者では十分注意する必要があることから設定した。
9.1.2 糖尿病若しくはその既往を有する患者又は血糖コントロールが不良な患者 高血糖が発現又は悪化し、糖尿病性ケトアシドーシスを発現するリスクが高くなるおそれがある。臨床試験においては、糖尿病患者、空腹時血糖値>110mg/dL（6.1mmol/L）、又はHbA1c>基準値上限の患者は除外された。	9.1.2 本剤単剤投与の臨床試験においては、糖尿病患者、空腹時血糖値>110 mg/dL（6.1 mmol/L）、又はHbA1c>基準値上限の患者は除外されたため、これらの患者における本剤の安全性は確立されていない。糖尿病若しくはその既往を有する患者又は血糖コントロールが不良な患者において血糖値を十分観察する必要があることから設定した。
9.1.3 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者 QT間隔延長が発現又は悪化するおそれがある。	9.1.3 QT間隔延長が発現又は悪化するおそれがあるため、QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者において十分注意する必要があることから設定した。
9.3 肝機能障害患者	
9.3.1 中等度又は重度の肝機能障害患者 本剤は主に肝代謝により消失するため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、中等度又は重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。	9.3.1 本剤は主に肝代謝により消失するため、肝機能障害患者の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤の臨床試験においては、中等度又は重度の肝機能障害患者を登録しなかったため、中等度又は重度の肝機能障害患者における本剤の安全性は確立されていないことから設定した。
9.4 生殖能を有する者	
9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導すること。	9.4.1 ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床曝露量の0.2倍に相当する用量で、胎児生存率低下、胎児体重の減少、骨化の成長遅延、骨格の奇形又は変異等が認められた。 健康被験者における平均消失半減期は21～23時間であるため、半減期を考慮して、体内から消失するのに十分な期間（23時間の5倍＝約5日間）の避妊期間を設ける必要があ

	る。
9.4.2 生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、造精機能、卵巣・子宮機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物において精巣及び卵巣の萎縮等が報告されている。	9.4.2 動物への反復投与毒性試験では、本薬が雌雄両方の動物の生殖器系に影響を及ぼすことが示された。雌では、ラットに 1 mg/kg 以上の用量（ヒトの 40 mg QD 投与時の曝露量の約 0.5 倍）で卵巣萎縮、卵胞嚢胞、黄体出血、子宮/子宮頸管萎縮が認められた。雄では、雄イヌに耐用用量 2.4 mg/kg（ヒトの 40 mg QD 投与時の曝露量の約 0.5 倍）で精巣の軽度又は中等度の精細管変性/萎縮及び精巣上体の乏精子症が認められた。また、予定外の剖検動物に 24 mg/kg（ヒトの 40 mg QD 投与時の曝露量の約 3.0 倍）を投与した雄ラットでも精巣及び精巣上体の変化が認められた。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験（妊娠ラット）において、臨床曝露量の 0.2 倍に相当する用量で、胎児生存率低下、胎児体重の減少、骨格の奇形又は変異等が報告されている。	9.5 生殖発生毒性試験において、妊娠 Sprague Dawley（SD）ラットにリソバリシブを 0.03、0.10、0.30 mg/kg の用量（ヒトにおける 40 mg 投与時の約 0.01、0.07、0.2 倍の AUC に相当）で妊娠日齢（GD）6 から GD15 まで 1 日 1 回経口投与した。0.30 mg/kg の投与量において、胎児生存率低下、胎児体重の減少、頭殿長及び尾長の短縮、短尾又は無尾、骨化の成長遅延、骨格の奇形、又は変異が認められた。本試験の妊娠 SD ラットにおける胚・胎児発生の NOAEL は 0.1 mg/kg であった。従って、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することを設定した。
9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行に関するデータはないが、本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。	9.6 本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、母乳を摂取した小児に重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

10. 相互作用

本剤は、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A、対する誘導作用を示す。また、本剤の溶解度は pH の上昇により低下する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール エソメプラゾール ランソプラゾール等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤が胃内 pH を上昇させるため、本剤の溶解度と吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
H2 受容体拮抗剤 シメチジン ファモチジン ニザチジン等		
制酸剤 水酸化アルミニウム 水酸化マグネシウム 沈降炭酸カルシウム等		
CYP2B6 の基質となる薬剤 シクロホスファミド メサドン チオテパ等	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤の CYP2B6 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C8 の基質となる薬剤 レパグリニド パクリタキセル モンテルカスト等		本剤の CYP2C8 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能

10. *In vitro* 代謝試験及び生理学的薬物動態モデルにより推定された薬物相互作用試験の結果に基づいて設定した。

		性がある。	
CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン フルルビプロフェン フェニトイン等		本剤の CYP2C9 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。	
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール ジアゼパム ランソプラゾール等		本剤の CYP2C19 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。	
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム トリアゾラム ジアゼパム 経口避妊薬（レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール、デソゲストレル・エチニルエストラジオール、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール）等		本剤の CYP3A 誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。	
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 間質性肺疾患（8.6%） 間質性肺疾患が疑われる場合には本剤を直ちに休			11.1.1 CYH33-G201 試験では間質性肺疾患が発現したことがある。間質性肺疾患が疑われ

薬すること。間質性肺疾患と診断された場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。	た場合には本剤を直ちに休薬し、間質性肺疾患が診断された場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うことを設定した。
11.1.2 高血糖 高血糖（89.2%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス（1.1%）に至るおそれがある。。糖尿病性ケトアシドーシスが疑われる場合は直ちに休薬し、糖尿病性ケトアシドーシスと診断された場合は投与を中止すること。	11.1.2 高血糖は、PI3K 阻害剤のオンターゲット副作用であり、本剤で最も多く報告された事象である。高血糖の治療及び／又はリソバリシブの用量調節後、ほとんどの患者は回復した。糖尿病性ケトアシドーシス（1.1%）に至るおそれがある。糖尿病性ケトアシドーシスが疑われる場合は直ちに休薬し、糖尿病性ケトアシドーシスと診断された場合は投与を中止することとした。
11.1.3 重度の皮膚障害 多形紅斑（2.2%）等の重度の皮膚障害があらわれたことがある。	11.1.3 皮膚障害は、PI3K 阻害剤のもう一種類のオンターゲット副作用であり、本剤で多く報告された事象である。ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、臨床試験において Grade 4 以上の事象又は重症の皮膚副作用は見られていなかった。CYH33-G201 試験に 2 例の多形紅斑が発現し、そのうちの 1 例は重篤（Grade 3）であったが、2 例とも回復した。
11.1.4 血小板減少症（35.5%）	11.1.4 CYH33-G201 試験において本剤投与と因果関係の否定できない血小板減少症は 35.5%（33/93 例）に認められたため、設定した。
11.1.5 重度の下痢（6.5%）	11.1.5 CYH33-G201 試験において本剤投与と因果関係の否定できない下痢は 37.6%（35/93 例）に認められ、6.5%（6/93 例）が Grade 3 であったため、設定した。
11.1.6 体液貯留 末梢性浮腫（26.9%）、顔面浮腫（15.1%）、低アルブミン血症（5.4%）、腹水（1.1%）等の体液貯留があらわれることがある。急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	11.1.6 CYH33-G201 試験において本剤投与と因果関係の否定できない体液貯留は 32.3%（30/93 例）に認められたため、設定した。急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこととした。
11.1.7 感染症	11.1.7 CYH33-G201 試験において本剤投与と

ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（1.1%）等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.8 QT 間隔延長（2.2%）

11.2 その他の副作用

	20%以上	10%～20%未満	10%未満
胃腸障害	口内炎（68.8%）、悪心（52.7%）、下痢（36.6%）、嘔吐	腹痛	腹部膨満、便秘、腹部不快感、レッチング、排便回数増加
代謝及び栄養障害	食欲減退（38.7%）	低カリウム血症	高コレステロール血症、低ナトリウム血症
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労（41.9%）		発熱
血液及び		貧血、好	白血球減

因果関係の否定できない感染症は 17.2%（16/93 例）に認められ、3.2%（3/93 例）が Grade 3 であった。Grade 4 又は 5 の感染症はなかった。日和見感染であるニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1.1%（1/93 例）を含めて感染症が一定の割合で認められたため、設定した。

11.1.8 CYH33-G201 試験において本剤投与と因果関係の否定できない QT 間隔延長は 2.2%（2/93 例）に認められたが、Grade 3 以上の QT 間隔延長はなかった。本剤と因果関係が否定できない重篤な QT 間隔延長（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）は認められていないものの、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 例認められたため、設定した。

11.2 副作用の発現率は、CYH33-G201 試験において計 93 例の患者（日本人患者 52 例を含む）の結果に基づいて記載した。CYH33-G201 試験において発現率 10%以上の副作用を全て記載した。発現率 10%未満の事象に関しては、単剤投与時の安全性併合解析データ及び本剤の作用機序に基づき検討した結果を記載した。

リンパ系障害		中球減少症	少症	
臨床検査	体重減少（35.5%）	ALT 増加、AST 増加	γ-GTP 増加、血中ビリルビン増加、血中アルカリホスファターゼ増加	
腎及び尿路障害	蛋白尿	高クレアチニン血症		
神経系障害			頭痛、味覚不全、浮動性めまい	
皮膚及び皮下組織障害	発疹（72.0%）		皮膚乾燥、湿疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、そう痒症、皮膚亀裂、皮膚炎	
14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。				14.1 PTP の誤飲対策の自主申し合わせ通知（PTP の誤飲対策について、日薬連発第 240 号、平成 8 年 3 月 27 日付）に基づいて設定した。
15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報				15.2 非臨床試験において、雌のラットで

AUC 比較でいずれも臨床曝露量未満の用量で、ラットを用いた反復投与毒性試験において、卵巣萎縮、卵胞嚢胞、黄体出血及び子宮/子宮頸管萎縮、並びにイヌ又はラットを用いた反復投与毒性試験において、精細管変性/萎縮及び精巣上体の乏精子症が認められた。	は、卵巣萎縮、卵胞嚢胞、黄体出血及び子宮/子宮頸管萎縮が報告され、雄のイヌ又はラットでは、精巣の軽度又は中等度の精細管変性/萎縮及び精巣上体の乏精子症が報告されているため設定した。

目次

目次 1
1.9 一般的名称に係る文書 2
1.9.1 医薬品一般的名称（JAN） 2
1.9.2 International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) 2
1.9.3 構造式等 2
1.9.3.1 分子式、分子量 2
1.9.3.2 化学構造式 2

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 医薬品一般的名称（JAN）

医薬品一般的名称（JAN）は、令和 6 年 3 月 11 日付医薬薬審発 0311 第 1 号により以下のとおり通知された。

登録番号：305-2-A3

JAN（日本名）：リソバリシブメシル酸塩水和物

JAN（英名）：Risovalisib Mesilate Hydrate

1.9.2 International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

risovalisib：WHO Drug Information Vol.37, No.3, 2023, Recommended INN List 90 の 836 頁に r-INN として収載された。

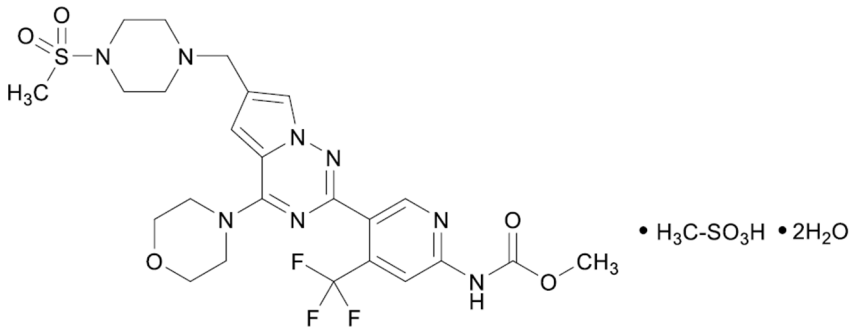
1.9.3 構造式等

1.9.3.1 分子式、分子量

分子式： $C_{24}H_{29}F_3N_8O_5S \cdot CH_4O_3S \cdot 2H_2O$

分子量： 730.73

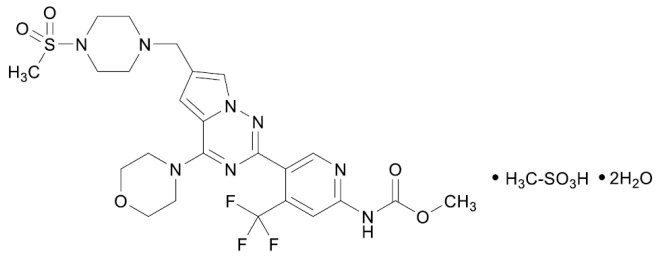
1.9.3.2 化学構造式



目次

目次 1
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>［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 一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</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：リソバリシブメシル酸塩水和物
製剤：ハイツエキシン錠 10 mg（1 錠中リソバリシブメシル酸塩水和物 10.52 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性試験
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>投与期間</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>概略の致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>♂,♀</td><td>単回投与</td><td>30、150、600 mg/kg（リソバリシブメシル酸塩水和物で換算）</td><td>≧600</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>経口</td><td>♂,♀</td><td>単回投与</td><td>10、40、120 mg/kg（リソバリシブメシル酸塩水和物で換算）</td><td>≧120</td></tr>
</table>
反復投与毒性試験
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>投与期間</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>HNSTD/STD10（mg/kg/日）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>♂,♀</td><td>1 日 1 回
4 週</td><td>雄：3、8、24
雌：1、3、8</td><td>雄：8
雌：3</td><td>胸腺、リンパ節、パイエル板におけるリンパ球減少、骨髄における細胞減少、脾臓における髄外造</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

					（リソバリシブメシル酸塩水和物で換算）		血細胞減少、膵島細胞の過形成/変性及び/又は膵島の洞様拡張、皮膚毛包萎縮及び大腿骨板肥厚、黄体の出血
	イヌ	経口	♂,♀	1日1回 4週	0.3→0.05、0.8→0.2、2.4 mg/kg （リソバリシブメシル酸塩水和物で換算）	0.2	リソバリシブの2.4 mg/kgはイヌでは忍容性がなかった。皮膚及び/又は口腔内の潰瘍、腺房細胞変性/萎縮。胸腺/リンパ節/パイエル板にリンパ球減少、骨髄中の骨髄細胞の軽度の増加、胃及び大腸の粘膜腺拡張、精巣に精細管変性/萎縮、精巣上体に乏精子症
	ラット	経口	♂,♀	1日1回 13週	雄：3、8、24 雌：0.3、1、3 （リソバリシブメシル酸塩で換算）	雄：8 雌：3	リソバリシブの24 mg/kgは雄のラットでは忍容性がなかった。大腿骨の成長板の骨端軟骨異形成、造血リンパ器官の細胞密度の低下、食道の上皮萎縮、膵島細胞の過形成、膵臓の間質性浮腫、雌の卵巣、子宮及び膣粘膜の萎縮、黄体の出血と色素沈着、内分泌器官の萎縮
	イヌ	経口	♂,♀	1日1回 13週	0.05、0.2、0.5 （リソバリシブメシル酸塩で換算）	0.5	一過性の軟便又は時折嘔吐、アルブミン／グロブリン比低下（雄）、グロブリン増加（雄）、アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇（雌）、腸間膜リンパ節及びGALTにおけるリンパ球のわずかな細胞密度の減少
	ラット	経口	♂,♀	1日1回 26週	雄：1、3、8 雌：0.3、1、3 （リソバリシブメシル酸塩で換算）	雄：8 雌：3	リソバリシブの8 mg/kgは雄のラットでは忍容性がなかった。膵臓（膵島細胞過形成及び線維化）、大腿骨（骨端軟骨の異形成）、血液・リンパ系器官（胸骨骨髄、脾臓、胸腺及び腸間膜リンパ節での細胞密度の低下、脾臓及び腸間膜リンパ節での色素沈着の増加）、雌の生殖器官（卵巣の萎縮、濾胞性嚢胞及び出血、子宮／子宮頚部の萎縮
	イヌ	経口	♂,♀	1日1回 39週	0.05、0.2、0.5 （リソバリシブメシル酸塩で換算）	0.5	間欠性の水様便／軟便、口腔粘膜蒼白／病変、一過性の嘔吐、脾臓重量の減少、GALT、腸間膜リンパ節及び脾臓におけるリンパ球の減少

副作用	第 II 相ピボタル試験（CYH33-G201）で全例（93 例）において副作用が報告され、内訳は高血糖（89.2%）、発疹（72.0%）、口内炎（68.8%）、悪心（52.7%）、疲労（41.9%）、食欲減退（38.7%）、下痢（36.6%）、血小板減少症（35.5%）、体重減少（35.5%）、末梢性浮腫（26.9%）、嘔吐（26.9%）及び蛋白尿（25.8%）であった。
会社	海和製薬株式会社　製剤：輸入

HNSTD：重篤な毒性が発現しない最大投与量、STD_{10}：供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する投与量；GALT：腸管関連リンパ組織

1.12　添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考の別
3.2	データ又は報告書			
3.2.S	原薬			
3.2.S.1	一般情報			
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.2	Structure	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3	General Properties	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2	製造			
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3	Control of Materials	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3	特性			
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2	Impurities	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4	原薬の管理			
3.2.S.4.1	Specification	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4	Batch Analyses	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5	Justification of Specification	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.5	標準品又は標準物質			
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6	容器及び施栓系			
3.2.S.6	Container Closure System	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7	安定性			
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3	Stability Data	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P	製剤			
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考の別
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2	Drug Product	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4	Container Closure System	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.6	Compatibility	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3	Manuafacturing			
3.2.P.3.1	Manufacturer	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2	Batch Formula	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4	Control of Excipients			
3.2.P.4.1	Specifications	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.6	Novel Excipients	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5	Control of Drug Product			
3.2.P.5.1	Specifications	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4	Batch Analyses	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.6	Reference Standard	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7	Container Closure System	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8	安定性			
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3	Stability Data	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A	その他			
3.2.A.1	Facilities and Equipment			
	該当資料なし			

添付資料番号	タイトル	報種類 （国内、海外）	掲載誌 （社内報告書/社外）	評価/参考の別
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation			
	該当資料なし			
3.2.A.3	Excipients			
	該当資料なし			
3.2.R	各極の要求資料			
	該当資料なし			
3.3	参考文献			
	該当資料なし			

4.2　試験報告書

添付資料番号	タイトル	報種類 （国内、海外）	掲載誌 （社内報告書/社外）	評価/参考の別	報告書番号
4.2	試験報告書				
4.2.1	薬理試験				
4.2.1.1	効力を裏付ける試験				
4.2.1.1-1	data of pharmacodynamic study and pre-clinical study	海外	社外報告書	評価資料	Data of pharmacodynamic study and literature
4.2.1.1-2	Anti-proliferation effects of CYH33 and I27 on human ovarian clear cell carcinoma (OCCC) cell line OVMANA	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]-[redacted]24-28194
4.2.1.1-3	Anti-tumor effect of CYH33 on the HGC-27 human gastric cancer xenograft mouse model	海外	社外報告書	評価資料	HAIHE-20230201A
4.2.1.1-4	The PK/PD study of CYH33 in the HGC-27 human gastric cancer xenograft mouse model- sample collection	海外	社外報告書	評価資料	HAIHE-20230201
4.2.1.1-5	The PK/PD study of CYH33 in the HGC-27 human gastric cancer xenograft mouse model-PD	海外	社外報告書	評価資料	HAIHE-20230301
4.2.1.1-6	The PK/PD study of CYH33 in the HGC-27 human gastric cancer xenograft mouse model-PK	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]23360-[redacted]01_V1.0
4.2.1.1-7	The Effects of CYH33 and I27 on the Phosphorylation of AKT(S473) in OVMANA cells	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]-[redacted]25-28985
4.2.1.1-8	Anti-tumor effect of CYH33 on the OVMANA human ovarian clear cell carcinoma xenograft mouse model	海外	社外報告書	評価資料	HAIHE-20250121
4.2.1.2	副次的薬理試験				
4.2.1.2-1	Effect of CYH33 on the activities of 318 kinases	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]027 and [redacted]030
4.2.1.2-2	Effect of I27 on the activities of 318 kinases	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]031 and [redacted]033
4.2.1.3	安全性薬理試験				
4.2.1.3-1	CYH33: Cardiovascular Effects in Conscious, Jacketed Beagle Dogs following Oral (Gavage) Administration	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]011D
4.2.1.3-2	CYH33: Oral (Gavage) Central Nervous System Safety Pharmacology Study (Modified Irwin Test) in Sprague Dawley Rat	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]010R
4.2.1.3-3	CYH33: Respiratory Effects in Sprague Dawley Rats following Oral (Gavage) Administration	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]019R
4.2.1.3-4	Effects Of CYH33 On hERG Potassium Channels	海外	社外報告書	参考資料	19063-19039
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験				
4.2.1.4-1	Combination use of CYH33 and Lynparza® (Olaparib) in SK-OV-3 human ovarian cancer xenograft model	海外	社外報告書	参考資料	[redacted]1905P
4.2.2	薬物動態試験				
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書				
4.2.2.1-1	Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Determination of CYH33 and I27 in SD Rat Plasma Bioanalytic Method Validation Report (Amendment)	海外	社外報告書	参考資料	15[redacted]018
4.2.2.1-2	Validation of an HPLC-MS/MS Methodology for the Determination of CYH33 and I27 in Beagle Dog Plasma Bioanalytical Method Validation Report (Amendment)	海外	社外報告書	参考資料	16[redacted]003
4.2.2.1-3	Method Validation for Determination the Concentration of CYH33 in Extracellular Solution by LC-MS/MS	海外	社外報告書	参考資料	19063-19037
4.2.2.1-4	Validation of an HPLC Method for CYH33 and Evaluation of Formulation Homogeneity and Stability	海外	社外報告書	参考資料	CYH33-V001
4.2.2.1-5	Partial Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Determination of CYH33 and I27 in SD Rat Plasma (Na Heparin)	海外	社外報告書	参考資料	20[redacted]04[redacted]
4.2.2.1-6	Partial Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Determination of CYH33 and I27 in Beagle Dog Plasma (Na Heparin)	海外	社外報告書	参考資料	20[redacted]03[redacted]
4.2.2.1-7	Method Validation of an LC-MS/MS method for the determination of CYH33, I27 in BN Rat heparin sodium plasma	海外	社外報告書	参考資料	[redacted]23066[redacted]01

添付資料番号	タイトル	報種類 （国内、海外）	掲載誌 （社内報告書/社外）	評価/参考の別	報告書番号
4.2.2.2	吸収				
4.2.2.2-1	Study report of absorption, distribution, in vitro and in vivo metabolism and excretion	海外	社外報告書	評価資料	CYH33-ADME-1
4.2.2.2-2	Abortion and Excretion of [^{14}C]CYH33 in Male and Female Sprague-Dawley Rats Following a Single Oral Administration at 3 mg/100 µCi/kg	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]00952
4.2.2.3	分布				
4.2.2.3-1	Distribution of [^{14}C]CYH33 in Long-Evans Rats Following a Single Oral Dose of [^{14}C]CYH33 at 3 mg/100 µCi/kg Using Quantitative Whole-Body Autoradiography (QWBA)	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]00998
	4.2.2.2-1を参照				
4.2.2.4	代謝				
4.2.2.4-1	Metabolite Radioprofiling and Identification of [^{14}C]CYH33 in Male and Female Sprague-Dawley Rats Following a Single Oral Administration	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]01053
4.2.2.4-2	In vitro Metabolic Profiles in Human Liver Microsomes and CYP450 Phenotyping I27	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]-I27-MetID-EP
	4.2.2.2-1を参照				
4.2.2.5	排泄				
	4.2.2.2-2を参照				
	4.2.2.2-1を参照				
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）				
4.2.2.6-1	Evaluation of CYH33 and I27 for In vitro Induction Potential of CYPs in Human Hepatocytes	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]-CYH33-ADME-DDI-EID
4.2.2.6-2	In Vitro Study for Evaluating TA-22-294 (CYH33) and TA-22-295 (I27) As A Potential Inducer of CYP450 Enzymes (mRNA Expression)	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]-S2308-07-1
4.2.2.6-3	Evaluation of CYH33 and I27 for CYP450 In-vitro Timedependent Inhibition Potential	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]-CYH33-2019-ADME-DDI-EI
4.2.2.6-4	The Potential Effects of CYH33 and I27 on Efflux Transporters of P-gp and BCRP	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]-CYH33-ADME-DDI-ETP
4.2.2.6-5	In Vitro Study for Evaluating TA-22-294 (CYH33) and TA-22-295 (I27) as a Potential Inhibitor of Human ABC Transporters	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]-S2210-20-1
4.2.2.6-6	The Potential Effects of CYH33 and I27 on Uptake Transporters of OATP1B1, OATP1B3, MATE1 and MATE2-K	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]-CYH33-ADME-DDI-UTP
4.2.2.6-7	In Vitro Study for Evaluating CYH33 and I27 as A Potential Inducer of CYP 450 Enzymes (mRNA Expression)	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]-S2510-02-1
4.2.2.6-8	Evaluating the Potential of CYH33 and Its Metabolite I27 as Substrates an Inhibiors of Uptaake Transporters	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]-CYH33-2025-In vitro-DDI-UTP
4.2.2.7	その他の薬物動態試験				
	該当資料なし				
4.2.3	毒性試験				
4.2.3.1	単回投与毒性試験				
4.2.3.1-1	CYH33: Single Oral (Gavage) Dose Toxicity Study in Sprague Dawley Rats	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]004R
4.2.3.1-2	CYH33: Single Oral (Gavage) Dose Toxicity Study in Beagle Dogs	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]006D

添付資料番号	タイトル	報種類 （国内、海外）	掲載誌 （社内報告書/社外）	評価/参考の別	報告書番号
4.2.3.2	反復投与毒性試験				
4.2.3.2-1	CYH33: 28-Day Oral (Gavage) Repeated Dose Toxicity Study with 28-Day Assessment of Recovery in Sprague-Dawley Rats	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]005R
4.2.3.2-2	CYH33: 28-Day Oral (Gavage) Repeated Dose Toxicity Study with 28-Day Assessment of Recovery in Beagle Dogs	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]007D
4.2.3.2-3	CYH33: A 13-Week Oral (Gavage) Toxicity Study with 28-Day Assessment of Recovery in Sprague-Dawley Rats	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]101R
4.2.3.2-4	CYH33: A 13-Week Oral (Gavage) Toxicity Study with 27-Day Assessment of Recovery in Beagle Dogs	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]102D
4.2.3.2-5	CYH33: A 26-Week Oral (Gavage) Toxicity Study with 6-Week Assessment of Recovery in Sprague-Dawley Rats	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]104R
4.2.3.2-6	CYH33: A 39-Week Oral (Gavage) Repeated Dose Toxicity Study with 6-Week Assessment of Recovery in Beagle Dogs	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]105D
4.2.3.3	遺伝毒性試験				
4.2.3.3.1	*In Vitro* 試験				
4.2.3.3.1-1	CYH33: Bacterial Reverse Mutation Test	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]013B
4.2.3.3.1-2	CYH33: Chromosome Aberration Test in Chinese Hamster Lung Cells	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]015C
4.2.3.3.2	*In Vivo* 試験				
4.2.3.3.2-1	CYH33: Bone Marrow Erythrocyte Micronucleus Test Following Oral (Gavage) in ICR Mice	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]017M
4.2.3.4	がん原性試験				
4.2.3.4.1	長期がん原性試験				
	該当資料なし				
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験				
	該当資料なし				
4.2.3.4.3	その他の試験				
	該当資料なし				
4.2.3.5	生殖発生毒性試験				
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験				
	該当資料なし				
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験				
4.2.3.5.2-1	CYH33: Oral (Gavage) Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Sprague-Dawley Rat	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]009R
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験				
	該当資料なし				
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験				
	該当資料なし				
4.2.3.6	局所刺激性試験				
	該当資料なし				
4.2.3.7	その他の毒性試験				
4.2.3.7.1	抗原性試験				
	該当資料なし				

添付資料番号	タイトル	報種類 （国内、海外）	掲載誌 （社内報告書/社外）	評価/参考の別	報告書番号
4.2.3.7.2	免疫毒性試験				
	該当資料なし				
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験				
	該当資料なし				
4.2.3.7.4	依存性試験				
	該当資料なし				
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験				
	該当資料なし				
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験				
	該当資料なし				
4.2.3.7.7	その他の試験				
4.2.3.7.7-1	In Vitro 3T3 Neutral Red Uptake Phototoxicity Test with CYH33	海外	社外報告書	評価資料	20213[redacted]03
4.2.3.7.7-2	A Phototoxicity Study of CYH33 via Oral Gavage in Sprague Dawley Rats	海外	社外報告書	参考資料	20213[redacted]04
4.2.3.7.7-3	A Phototoxicity Study of CYH33 via Oral Gavage in Brown Norway Rats	海外	社外報告書	参考資料	SS23066[redacted]01

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	評価/参考の別
4.3-1	Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993; 10:1093-5.	-	-
4.3-2	Liu XL, Xu YC, Wang YX, et al. Decrease in phosphorylated ERK indicates the therapeutic efficacy of a clinical PI3Kalpha-selective inhibitor CYH33 in breast cancer. Cancer Lett, 2018,433:273-282.	-	-
4.3-3	Chandler RL, Damrauer JS, Raab JR, et al. Coexistent ARID1A-PIK3CA mutations promote ovarian clear-cell tumorigenesis through pro-tumorigenic inflammatory cytokine signalling. Nat Commun, 2015,6:6118.	-	-
4.3-4	Dey P, Nakayama K, Razia S, et al. Development of Low-Grade Serous Ovarian Carcinoma from Benign Ovarian Serous Cystadenoma Cells. Cancers (Basel), 2022,14(6).	-	-
4.3-5	Gymnopoulos M, Elsliger MA, Vogt PK. Rare cancer-specific mutations in PIK3CA show gain of function. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007,104(13):5569-5574.	-	-
4.3-6	Huang CH, Mandelker D, Schmidt-Kittler O, et al. The structure of a human p110alpha/p85alpha complex elucidates the effects of oncogenic PI3Kalpha mutations. Science, 2007,318(5857):1744-1748.	-	-
4.3-7	Isakoff SJ, Engelman JA, Irie HY, et al. Breast cancer-associated PIK3CA mutations are oncogenic in mammary epithelial cells. Cancer Res, 2005,65(23):10992-11000.	-	-
4.3-8	Kang S, Bader AG, Vogt PK. Phosphatidylinositol 3-kinase mutations identified in human cancer are oncogenic. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005,102(3):802-807	-	-
4.3-9	Kinross KM, Montgomery KG, Kleinschmidt M, et al. An activating Pik3ca mutation coupled with Pten loss is sufficient to initiate ovarian tumorigenesis in mice. J Clin Invest, 2012,122(2):553-557.	-	-
4.3-10	Kuo KT, Mao TL, Jones S, et al. Frequent activating mutations of PIK3CA in ovarian clear cell carcinoma. Am J Pathol, 2009,174(5):1597-1601.	-	-
4.3-11	Schnack TH, Oliveira DNP, Christiansen AP, et al. Prognostic impact of molecular profiles and molecular signatures in clear cell ovarian cancer. Cancer Genet, 2023,278-279:9-16.	-	-
4.3-12	Sun P, Zhang X, Wang RJ, et al. PI3Kalpha inhibitor CYH33 triggers antitumor immunity in murine breast cancer by activating CD8(+)T cells and promoting fatty acid metabolism. J Immunother Cancer, 2021,9(8).	-	-
4.3-13	Yang Q, Zhang C, Ren Y, et al. Genomic characterization of Chinese ovarian clear cell carcinoma identifies driver genes by whole exome sequencing. Neoplasia, 2020,22(9):399-430.	-	-
4.3-14	Ye S, Zhou S, Wu Y, et al. Genomic profiling of ovarian clear cell carcinoma in Chinese patients reveals potential prognostic biomarkers for survival. Ann Med, 2023,55(1):2218104.	-	-
4.3-15	Yuan W, Stawiski E, Janakiraman V, et al. Conditional activation of Pik3ca(H1047R) in a knock-in mouse model promotes mammary tumorigenesis and emergence of mutations. Oncogene, 2013,32(3):318-326.	-	-
4.3-16	Zhang X, Deng HX, Zhao X, et al. RNA interference-mediated silencing of the phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit attenuates growth of human ovarian cancer cells in vitroand in vivo. Oncology, 2009,77(1):22-32.	-	-

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考の別	報告書番号
5.2	臨床試験一覧表				
5.3	試験報告書及び関連情報				
5.3.1	生物薬剤学試験報告書				
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	NA			
	該当資料なし				
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	NA			
	該当資料なし				
5.3.1.3	*In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書				
5.3.1.4-1	CYH33-101 Ia_Report of Biological Sample Analysis and appendixes	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]-SHHH-CYH33-2018-HPK-SA-CYH33-101
5.3.1.4-2	CYH33-101 Ib_Report of Biological Sample Analysis and appendixes	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]-21030
5.3.1.4-3	CYH33-G102_Report of Biological Sample Analysis and appendixes	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]-20018
5.3.1.4-4	CYH33-104_Report of Biological Sample Analysis and appendixes	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]-21036
5.3.1.4-5	CYH33-105_Report of Biological Sample Analysis and appendixes	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]02042
5.3.1.4-6	CYH33-G201_Report of Biological Sample Analysis and appendixes	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]-22018
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書				
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書				
5.3.2.3-1	Metabolic Profiles of CYH33 in Human Plasma	海外	社外報告書	評価資料	[redacted]-CYH33-2020-MetID-HP
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書				
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
5.3.3.1-1	CYH33-104 CSR: A Clinical Study to Evaluate the Food Effect on the Pharmacokinetics and Safety of a Single Dose of CYH33 in Healthy Chinese Adults	海外	社内報告書	参考資料	CYH33-104
5.3.3.1-2	CYH33-105 CSR: A mass balance study of [14C]CYH33 in Chinese healthy adult male subjects	海外	社内報告書	参考資料	CYH33-105
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
5.3.3.2-1	CYH33-101 Phase Ia CSR: Multi-center, Open-label, Single-arm Dose Escalation and Expansion Phase I Clinical Study: Evaluation of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetic Characteristics and Preliminary Efficacy of CYH33 in Patients with Advanced Solid Tumors	海外	社内報告書	評価資料	CYH33-101 Ia
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書				
	該当資料なし				

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考の別	報告書番号
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書				
5.3.3.5-1	Population Phamacokinetics of Risovalisib in Patients with Advanced Solid Tumors including E-R and E-S relationship	海外	社外報告書	参考資料	CYH33-ms-001
5.3.3.5-2	PBPK modeling of Risovalisib (CYH33-ms-002)	海外	社外報告書	参考資料	CYH33-ms-002
5.3.3.5-3	Integrated Pharmacokinetics Report (CYH33-ms-004)	海外	社外報告書	参考資料	CYH33-ms-004
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書				
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書				
5.3.5.1-1	CYH33-G201 CSR: A Phase II, Open－Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CYH33, a Selective PI3Kα Inhibitor in Patients with Recurrent/Persistent Ovary, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Clear Cell Carcinoma	国際共同	社内報告書	評価資料	CYH33-G201
5.3.5.1-2	CYH33-101 Phase Ib cohort 5 (OCCC) CSR: Multi-center, Open-label, Single-arm Dose Escalation and Expansion Phase I Clinical Study: Evaluation of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetic Characteristics and Preliminary Efficacy of CYH33 in Patients with Advanced Solid Tumors	海外	社内報告書	評価資料	CYH33-101 Ib Cohort 5
5.3.5.2	非対照試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書				
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Safety	海外	社内報告書	参考資料	CYH33 ISS-Version 1.0-20250423-EN
5.3.5.3-2	QT c -concentration modeling report (CYH33-ms-003)	海外	社外報告書	参考資料	CYH33-ms-003
5.3.5.4	その他の試験報告書				
5.3.5.4-1	CYH33-G102 CSR: An Open Label, Phase Ib Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Activity of CYH33, an Oral α-specific PI3K Inhibitor in Combination with Olaparib, an Oral PARP Inhibitor in Patients with Advanced Solid Tumors	海外	社内報告書	参考資料	CYH33-G102
5.3.5.4-2	CYH33-101 Protocol: Multi-center, Open-label, Single-arm Dose Escalation and Expansion Phase I Clinical Study: Evaluation of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetic Characteristics and Preliminary Efficacy of CYH33 in Patients with Advanced Solid Tumors	海外	社内報告書	参考資料	CYH33-101 Protocol
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書				
	該当資料なし				
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録				
5.3.7-1	患者データ一覧表及び症例記録（CYH33-101 1a）	海外	社内報告書		
5.3.7-2	患者データ一覧表及び症例記録（CYH33-101 1b OCCC）	海外	社内報告書		
5.3.7-3	患者データ一覧表及び症例記録（CYH33-104）	海外	社内報告書		
5.3.7-4	患者データ一覧表及び症例記録（CYH33-105）	海外	社内報告書		

添付資料番号	タイトル	報種類 （国内、海外）	掲載誌 （社内報告書/社外）	評価/参考の別	報告書番号
5.3.7-5	患者データ一覧表及び症例記録（CYH33-G102）	海外	社内報告書		
5.3.7-6	患者データ一覧表及び症例記録（CYH33-G201）	国際共同	社内報告書		

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	評価/参考の別
5.4-1	21 CFR 361.1 Radioactive Drugs for Certain Research Uses. Available at: http://edocket.access.gpo.gov/cfr_2008/aprqtr/pdf/21cfr361.1.pdf.	-	-
5.4-2	Agell L, Hernandez S, Salido M, et al. PI3K signaling pathway is activated by PIK3CA mRNA overexpression and copy gain in prostate tumors, but PIK3CA, BRAF, KRAS and AKT1 mutations are infrequent events. Mod Pathol, 2011, 24(3): 443-452.	-	-
5.4-3	Aghajanian C, Blank S V, Goff B A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer.Clin Oncol, 2012, 30(17): 2039-2045.	-	-
5.4-4	Aghajanian C, Goff B, Nycum L R, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol, 2015, 139(1): 10-16.	-	-
5.4-5	Almond LM, Yang J, Jamei M, et al. Towards a quantitative framework for the prediction of DDIs arising from cytochrome P450 induction. *Curr Drug Metab* . May 2009;10(4):420-32. doi:10.2174/138920009788498978	-	-
5.4-6	Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group.Clin Oncol, 2012, 30(21): 2654-2663.	-	-
5.4-7	American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. 2018: 9–23.	-	-
5.4-8	Ang J E, Gourley C, Powell C B, et al. Efficacy of chemotherapy in BRCA1/2 mutation carrier ovarian cancer in the setting of PARP inhibitor resistance: a multi-institutional study. Clin Cancer Res, 2013, 19(19): 5485-5493.	-	-
5.4-9	Anglesio M S, Carey M S, Kobel M, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a report from the first Ovarian Clear Cell Symposium, June 24th, 2010. Gynecol Oncol, 2011, 121(2): 407-415.	-	-
5.4-10	Arafeh R, Samuels Y. PIK3CA in cancer: The past 30 years. Semin Cancer Biol, 2019, 59: 36-49.	-	-
5.4-11	Armenia J, Wankowicz S a M, Liu D, et al. The long tail of oncogenic drivers in prostate cancer. Nat Genet, 2018, 50(5): 645-651.	-	-
5.4-12	Bader AG, Kang S, Zhao L, et al. Oncogenic PI3K deregulates transcription and translation. Nat Rev Cancer. 2005;5:921-929.	-	-
5.4-13	Baneyx G, Parrott N, Meille C, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of CYP3A4 induction by rifampicin in human: influence of time between substrate and inducer administration. EurPharm Sci. Jun 2 2014;56:1-15. doi:10.1016/j.ejps.2014.02.002	-	-
5.4-14	Barber L J, Sandhu S, Chen L, et al. Secondary mutations in BRCA2 associated with clinical resistance to a PARP inhibitor.Pathol, 2013, 229(3): 422-429.	-	-
5.4-15	Beal SL. Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit.Pharmacokinet Pharmacodyn 2001; 28(5): 481-504.	-	-
5.4-16	Behbakht K, Randall T C, Benjamin I, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary. Gynecol Oncol, 1998, 70(2): 255-258.	-	-
5.4-17	Bennett J A, Dong F, Young R H, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: evaluation of prognostic parameters based on a clinicopathological analysis of 100 cases. Histopathology, 2015, 66(6): 808-815.	-	-
5.4-18	Bergstrand M, Karlsson MO. Handling data below the limit of quantification in mixed effect models. AAPS2009; 11(2): 371-80.	-	-
5.4-19	Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA CancerClin, 2024, 74(3): 229-263.	-	-
5.4-20	Breal C, Beuvon F, de Witasse-Thezy T, et al. Management of Gastro-Intestinal Toxicity of the Pi3 Kinase Inhibitor: Optimizing Future Dosing Strategies. Cancers (Basel). 2023 Apr 13;15(8):2279.	-	-
5.4-21	Brill MJ, Välitalo PA, Darwich AS, et al. Semiphysiologically based pharmacokinetic model for midazolam and CYP3A mediated metabolite 1-OH-midazolam in morbidly obese and weight loss surgery patients. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* . Jan 2016;5(1):20-30. doi:10.1002/psp4.12048	-	-

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	評価/参考の別
5.4-22	Burger R A, Sill M W, Monk B J, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study.Clin Oncol, 2007, 25(33): 5165-5171.	-	-
5.4-23	Calautti E, Li J, Saoncella S, et al. Phosphoinositide 3-kinase signaling to Akt promotes keratinocyte differentiation versus death.Biol Chem. 2005 Sep 23;280(38):32856-65.	-	-
5.4-24	Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. Nature, 2015, 517(7536): 576-582.	-	-
5.4-25	Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumour. Nature, 2012, 490(7418):61-70.	-	-
5.4-26	Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature, 2011, 474(7353): 609-615.	-	-
5.4-27	Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. Nature, 2014, 511(7511):543-550.	-	-
5.4-28	Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. Nature, 2017, 541(7636): 169-175.	-	-
5.4-29	Cannistra S A, Matulonis U A, Penson R T, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer.Clin Oncol, 2007, 25(33): 5180-5186.	-	-
5.4-30	Cannistra S A. Cancer of the ovary. N EnglMed, 2004, 351(24): 2519-2529.	-	-
5.4-31	Cantet G, Berges A, O'Sullivan R, et al. Concentration-QT modelling in early clinical oncology settings: Simulation evaluation of performance. BrClin Pharmacol. 2022 Mar;88(3):1010-1019. doi: 10.1111/bcp.15047. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34416045.	-	-
5.4-32	Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. Science. 2002;296:1655-1657.	-	-
5.4-33	Cao Guoying, Zhang Jing, Xi Yuewen. 2014. Advances in comprehensive QT/QTc research methods in quinolone antimicrobials ChinInfection and Chemotherapy 14:262-265	-	-
5.4-34	Carpten J D, Faber A L, Horn C, et al. A transforming mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in cancer. Nature, 2007, 448(7152): 439-444.	-	-
5.4-35	Cella D, Huang H, Homesley H D, et al. Patient-reported peripheral neuropathy of doxorubicin and cisplatin with and without paclitaxel in the treatment of advanced endometrial cancer: Results from GOG 184. Gynecol Oncol, 2010, 119(3): 538-542.	-	-
5.4-36	CFDA Guidelines for Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. (FDA released in 2002), translated in 2009.	-	-
5.4-37	CFDA Guidelines for Phase I Clinical Trial Management of Drugs. December 5, 2011.	-	-
5.4-38	CFDA. Guidelines for Clinical Pharmacokinetic Research of Chemical Drugs, May 2005.	-	-
5.4-39	Chan J K, Brady W, Monk B J, et al. A phase II evaluation of sunitinib in the treatment of persistent or recurrent clear cell ovarian carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study (GOG-254). Gynecol Oncol, 2018, 150(2): 247-252.	-	-
5.4-40	Chan J K, Teoh D, Hu J M, et al. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. Gynecol Oncol, 2008, 109(3): 370-376.	-	-
5.4-41	Chandler R L, Damrauer J S, Raab J R, et al. Coexistent ARID1A-PIK3CA mutations promote ovarian clear-cell tumorigenesis through pro-tumorigenic inflammatory cytokine signalling. Nat Commun, 2015, 6: 6118.	-	-
5.4-42	Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015. CA CancerClin, 2016, 66(2): 115-132.	-	-
5.4-43	Choi Y E, Meghani K, Brault M E, et al. Platinum and PARP Inhibitor Resistance Due to Overexpression of MicroRNA-622 in BRCA1-Mutant Ovarian Cancer. Cell Rep, 2016, 14(3): 429-439.	-	-
5.4-44	Chou C Y, Cheng W F, Chen M Y, et al. Predicting Long-Term Prognoses and Grading Platinum Sensitivity Using a Novel Progression-Free Interval Criterion in Ovarian Clear Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Cohort Study. Cancers (Basel), 2022, 14(7).	-	-

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	評価/参考の別
5.4-45	Coleman R L, Brady M F, Herzog T J, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2017, 18(6): 779-791.	-	-
5.4-46	Connarn JN, Flowers S, Kelly M, et al. Pharmacokinetics and Pharmacogenomics of Bupropion in Three Different Formulations with Different Release Kinetics in Healthy Human Volunteers. *Aaps j* . Sep 2017;19(5):1513-1522. doi:10.1208/s12248-017-0102-8	-	-
5.4-47	Connarn JN, Zhang X, Babiskin A, et al. Metabolism of bupropion by carbonyl reductases in liver and intestine. *Drug Metab Dispos* . Jul 2015;43(7):1019-27. doi:10.1124/dmd.115.063107	-	-
5.4-48	Creasman W T, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. IntGynaecol Obstet, 2006, 95 Suppl 1: S105-143.	-	-
5.4-49	Crotzer D R, Sun C C, Coleman R L, et al. Lack of effective systemic therapy for recurrent clear cell carcinoma of the ovary. Gynecol Oncol, 2007, 105(2): 404-408.	-	-
5.4-50	D'amico A V, Chen M H, Roehl K A, et al. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. N EnglMed, 2004, 351(2): 125-135.	-	-
5.4-51	Davison, A.C. and Hinkley, D.V. (1997) Bootstrap Methods and Their Application. Cambridge University Press.	-	-
5.4-52	Dienstmann R, Rodon J, et al. Picking the point of inhibition: a comparative review of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors. Mol Cancer Ther. 2014, 13（5）:1021-31.	-	-
5.4-53	Drean A, Lord C J, Ashworth A. PARP inhibitor combination therapy. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 108: 73-85.	-	-
5.4-54	Einarsdottir B O, Karlsson J, Soderberg E M V, et al. A patient-derived xenograft pre-clinical trial reveals treatment responses and a resistance mechanism to karonudib in metastatic melanoma. Cell Death Dis, 2018, 9(8): 810.	-	-
5.4-55	Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. Nat Rev Genet. 2006;7:606-619.	-	-
5.4-56	Enomoto T, Aoki D, Hattori K, et al. The first Japanese nationwide multicenter study of BRCA mutation testing in ovarian cancer: CHARacterizing the cross-sectionaL approach to Ovarian cancer geneTic TEsting of BRCA (CHARLOTTE). IntGynecol Cancer, 2019, 29(6): 1043-1049.	-	-
5.4-57	Etemadmoghadam D, Weir B A, Au-Yeung G, et al. Synthetic lethality between CCNE1 amplification and loss of BRCA1. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(48): 19489-19494.	-	-
5.4-58	Evaluation of Gastric pH Dependent Drug Interactions With Acid-Reducing Agents: Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications (2023).	-	-
5.4-59	FDA. Population Pharmacokinetics Guidance for Industry. 2022.	-	-
5.4-60	Fleming G F, Brunetto V L, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study.Clin Oncol, 2004, 22(11): 2159-2166.	-	-
5.4-61	Fong P C, Boss D S, Yap T A, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. N EnglMed, 2009, 361(2): 123-134.	-	-
5.4-62	Friedlander M, Hancock K C, Rischin D, et al. A Phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol, 2010, 119(1): 32-37.	-	-
5.4-63	Fritsch C, Huang A, Chatenay-Rivauday C, et al. Characterization of the novel and specific PI3Kalpha inhibitor NVP-BYL719 and development of the patient stratification strategy for clinical trials. Mol Cancer Ther, 2014, 13(5): 1117-1129.	-	-
5.4-64	Fuhr LM, Marok FZ, Hanke N, et al. Pharmacokinetics of the CYP3A4 and CYP2B6 Inducer Carbamazepine and Its Drug-Drug Interaction Potential: A Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling Approach. *Pharmaceutics* . Feb 17 2021;13(2)doi:10.3390/pharmaceutics13020270	-	-

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	評価/参考の別
5.4-65	Fujiwara K, Shintani D, Nishikawa T. Clear-cell carcinoma of the ovary. Ann Oncol, 2016, 27 Suppl 1: i50-i52.	-	-
5.4-66	Galic V, Coleman R L, Herzog T J. Unmet needs in ovarian cancer: dividing histologic subtypes to exploit novel targets and pathways. Curr Cancer Drug Targets, 2013, 13(6): 698-707.	-	-
5.4-67	Gillessen S, Attard G, Beer T M, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. Eur Urol, 2018, 73(2): 178-211.	-	-
5.4-68	Glasspool R, McNeish I, Westermann A, et al. 596 A randomised phase II study of nintedanib (BIBF1120) compared to chemotherapy in patients with recurrent clear cell carcinoma of the ovary or endometrium. (NICCC/ENGOT-OV36). IntGynecol Cancer, 2020, 30(Suppl 4): A128.	-	-
5.4-69	Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. Mol Cancer. 2023 Aug 18;22(1):138.	-	-
5.4-70	Global Cancer Observatory, 2022. https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/392-japan-fact-sheet.pdf	-	-
5.4-71	Goff B A, Sainz de la Cuesta R, Muntz H G, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy in stage III disease. Gynecol Oncol, 1996, 60(3): 412-417.	-	-
5.4-72	Goncalves MD, Farooki A. Management of Phosphatidylinositol-3-Kinase Inhibitor-Associated Hyperglycaemia. Integr Cancer Ther. 2022 Jan-Dec;21:15347354211073163.	-	-
5.4-73	Gonzalez-Billalabeitia E, Seitzer N, Song S J, et al. Vulnerabilities of PTEN-TP53-deficient prostate cancers to compound PARP-PI3K inhibition. Cancer Discov, 2014, 4(8): 896-904.	-	-
5.4-74	Good Clinical Practice (No.57), April 23, 2020.	-	-
5.4-75	Graupera M, Guillermet-Guibert J, Foukas LC, et al. Angiogenesis selectively requires the p110alpha isoform of PI3K to control endothelial cell migration. Nature. 2008 May 29;453(7195):662-6.	-	-
5.4-76	Guo W, Wang S J, Yang S, et al. A Bayesian interval dose-finding design addressingOckham's razor: mTPI-2. Contemp Clin Trials, 2017, 58: 23-33.	-	-
5.4-77	Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022.Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.	-	-
5.4-78	Hanke N, Frechen S, Moj D, et al. PBPK Models for CYP3A4 and P-gp DDI Prediction: A Modeling Network of Rifampicin, Itraconazole, Clarithromycin, Midazolam, Alfentanil, and Digoxin. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* . Oct 2018;7(10):647-659. doi:10.1002/psp4.12343	-	-
5.4-79	Heeke A L, Pishvaian M J, Lynce F, et al. Prevalence of Homologous Recombination-Related Gene Mutations Across Multiple Cancer Types. JCO Precis Oncol, 2018, 2018.	-	-
5.4-80	Hemmati S, Sinclair T, Tong M, et al. PI3 kinase alpha and delta promote hematopoietic stem cell activation. JCI Insight. 2019 May 23;5(13):e125832.	-	-
5.4-81	Hoarau-Vechot J, Blot-Dupin M, Pauly L, et al. Akt-Activated Endothelium Increases Cancer Cell Proliferation and Resistance to Treatment in Ovarian Cancer Cell Organoids. IntMol Sci, 2022, 23(22).	-	-
5.4-82	Hollander M C, Blumenthal G M, Dennis P A. PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models. Nat Rev Cancer, 2011, 11(4): 289-301.	-	-
5.4-83	Hop CE, Wang Z, Chen Q, and Kwei G. Plasma-pooling methods to increase throughput for in vivo pharmacokinetic screening.Pharm Sci. 1998, 87(7): 901-3.	-	-
5.4-84	Huang J, Zhang L, Greshock J, et al. Frequent genetic abnormalities of the PI3K/AKT pathway in primary ovarian cancer predict patient outcome. Genes Chromosomes Cancer, 2011, 50(8): 606-618.	-	-
5.4-85	Huang T T, Lampert E J, Coots C, et al. Targeting the PI3K pathway and DNA damage response as a therapeutic strategy in ovarian cancer. Cancer Treat Rev, 2020, 86: 102021.	-	-

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	評価/参考の別
5.4-86	Hubbard P A, Moody C L, Murali R. Allosteric modulation of Ras and the PI3K/AKT/mTOR pathway: emerging therapeutic opportunities, 2014, 5: 478.	-	-
5.4-87	Humber C E, TierneyF, Symonds R P, et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. Ann Oncol, 2007, 18(3): 409-420.	-	-
5.4-88	Ibrahim Y H, Garcia-Garcia C, Serra V, et al. PI3K inhibition impairs BRCA1/2 expression and sensitizes BRCA-proficient triple-negative breast cancer to PARP inhibition. Cancer Discov, 2012, 2(11): 1036-1047.	-	-
5.4-89	Iida Y, Okamoto A, Hollis RL, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a clinical and molecular perspective. IntGynecol Cancer. 2021 Apr;31(4):605-616.	-	-
5.4-90	ICH E14. clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs: Questions and answers (R3). 2017. https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm073161.pdf.	-	-
5.4-91	Itamochi H, Oishi T, Oumi N, et al. Whole-genome sequencing revealed novel prognostic biomarkers and promising targets for therapy of ovarian clear cell carcinoma. BrCancer, 2017, 117(5): 717-724.	-	-
5.4-92	Jackson S P, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. Nature, 2009, 461(7267): 1071-1078.	-	-
5.4-93	Janku F, Yap TA, Meric-Bernstam F. Targeting the PI3K pathway in cancer: are we making headway. Nat Rev Clin Oncol. 2018, 15（5）:273-291.	-	-
5.4-94	Ji, Y. and S J. Wang. Modified toxicity probability interval design: a safer and more reliable method than the 3 + 3 design for practical phase I trials. Journal of Clinical Oncology, 2013, 31(14): 1785.	-	-
5.4-95	Jiang G, Huang Z, Zhang S, et al. PIK3CA gene mutations and amplifications in Chinese patients with ovarian clear cell carcinoma. Cancer Invest, 2013, 31(10): 639-644.	-	-
5.4-96	Juric D, Rodon J, Gonzalez-Angulo AM, et al. Abstract CT-01: BYL719, a next generation PI3K alpha specific inhibitor: Preliminary safety, PK, and efficacy results from the first-in-human study. Cancer Res, 2012, 72 (8_Supplement): CT-01.	-	-
5.4-97	Jusko WJ. Use of pharmacokinetic data below lower limit of quantitation values. PharmRes 2012; 29(9): 2628-31.	-	-
5.4-98	Juvekar A, Burga L N, Hu H, et al. Combining a PI3K inhibitor with a PARP inhibitor provides an effective therapy for BRCA1-related breast cancer. Cancer Discov, 2012, 2(11): 1048-1063.	-	-
5.4-99	Kajiyama H, Shibata K, Mizuno M, et al. Postrecurrent oncologic outcome of patients with ovarian clear cell carcinoma. IntGynecol Cancer, 2012, 22(5): 801-806.	-	-
5.4-100	Kandoth C, Schultz N, Cherniack A D, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature, 2013, 497(7447): 67-73.	-	-
5.4-101	Karar J, Maity A. PI3K/AKT/mTOR Pathway in Angiogenesis. Front Mol Neurosci. 2011 Dec 2;4:51.	-	-
5.4-102	Kato M, Shitara Y, Sato H, et al. The quantitative prediction of CYP-mediated drug interaction by physiologically based pharmacokinetic modeling. *Pharm Res* . Aug 2008;25(8):1891-901. doi:10.1007/s11095-008-9607-2	-	-
5.4-103	Kato N, Sato Y, Kamataki A, et al. PIK3CA hotspot mutations and cyclooxygenase-2 expression in ovarian clear cell carcinomas: a close association with stromal features. Hum Pathol, 2019, 86: 32-37.	-	-
5.4-104	Katso R, Okkenhaug K, Ahmadi K, et al. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, immunity, homeostasis, and cancer. Annu Rev Cell Dev Biol, 2001, 17: 615-675.	-	-
5.4-105	Kilford PJ, Gertz M, Houston JB, et al. Hepatocellular binding of drugs: correction for unbound fraction in hepatocyte incubations using microsomal binding or drug lipophilicity data. *Drug Metab Dispos* . Jul 2008;36(7):1194-7. doi:10.1124/dmd.108.020834	-	-
5.4-106	Kinross K M, Montgomery K G, Kleinschmidt M, et al. An activating Pik3ca mutation coupled with Pten loss is sufficient to initiate ovarian tumorigenesis in mice.Clin Invest, 2012, 122(2): 553-557.	-	-

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	評価/参考の別
5.4-107	Konstantinopoulos P A, Barry W T, Birrer M, et al. Abstract CT008: Phase I study of the alpha specific PI3-Kinase inhibitor BYL719 and the poly (ADP-Ribose) polymerase (PARP) inhibitor olaparib in recurrent ovarian and breast cancer: Analysis of the dose escalation and ovarian cancer expansion cohort. Cancer Research, 2017, 77(13 Supplement): CT008-CT008.	-	-
5.4-108	Konstantinopoulos P A, Barry W T, Birrer M, et al. Olaparib and alpha-specific PI3K inhibitor alpelisib for patients with epithelial ovarian cancer: a dose-escalation and dose-expansion phase 1b trial. Lancet Oncol, 2019, 20(4): 570-580.	-	-
5.4-109	Konstantinopoulos P A, Brady W E, Farley J, et al. Phase II study of single-agent cabozantinib in patients with recurrent clear cell ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer (NRG-GY001). Gynecol Oncol, 2018, 150(1): 9-13.	-	-
5.4-110	Konstantinopoulos P A, Ceccaldi R, Shapiro G I, et al. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. Cancer Discov, 2015, 5(11): 1137-1154.	-	-
5.4-111	Korhonen EA, Murtomäki A, Jha SK, et al. Lymphangiogenesis requires Ang2/Tie/PI3K signaling for VEGFR3 cell-surface expression.Clin Invest. 2022 Aug 1;132(15):e155478.	-	-
5.4-112	Kumar A, Fernandez-Capetillo O, Carrera A C. Nuclear phosphoinositide 3-kinase beta controls double-strand break DNA repair. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(16): 7491-7496.	-	-
5.4-113	Kuo KT, Mao TL, Jones S, et al. Frequent activating mutations of PIK3CA in ovarian clear cell carcinoma. AmPathol. 2009 May;174(5):1597-1601.	-	-
5.4-114	Kuwana H, Terada Y, Kobayashi T, et al. The phosphoinositide-3 kinase gamma-Akt pathway mediates renal tubular injury in cisplatin nephrotoxicity. Kidney Int. 2008 Feb;73(4):430-45.	-	-
5.4-115	Lheureux S, Braunstein M, Oza A M. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. CA CancerClin, 2019, 69(4): 280-304.	-	-
5.4-116	Lheureux S, Tinker A, Clarke B, et al. A Clinical and Molecular Phase II Trial of Oral ENMD-2076 in Ovarian Clear Cell Carcinoma (OCCC): A Study of the Princess Margaret Phase II Consortium. Clin Cancer Res, 2018, 24(24): 6168-6174.	-	-
5.4-117	Liang B, Tenney T, Tokuyama M, et al. EP203/#368 Characterization of folate receptor alpha expression in non-high-grade serous gynecologic tumors. IntGynecol Cancer, 2023, 33(Suppl 4): A158-A159.	-	-
5.4-118	Lin J, Gaudreault F, Johnson N, et al. Investigation of CYP3A induction by PF-05251749 in early clinical development: comparison of linear slope physiologically based pharmacokinetic prediction and biomarker response. *Clin Transl Sci* . Sep 2022;15(9):2184-2194. doi:10.1111/cts.13352	-	-
5.4-119	Lin X, Zhang Y, Huang H, et al. Post-marketing safety concern of PI3K inhibitors in the cancer therapies: an 8-year disproportionality analysis from the FDA Adverse Event Reporting System. Expert Opin Drug Saf. 2024 Sep 18:1-12. doi: 10.1080/14740338.2024.2387317. Epub ahead of print. Erratum in: Expert Opin Drug Saf. 2024 Oct 22:1.	-	-
5.4-120	Liu H, Zhang Z, Chen L, et al. Next-Generation Sequencing Reveals a Very Low Prevalence of Deleterious Mutations of Homologous Recombination Repair Genes and Homologous Recombination Deficiency in Ovarian Clear Cell Carcinoma. Front Oncol, 2021, 11: 798173.	-	-
5.4-121	Liu P, Cheng H, Roberts T M, et al. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8(8): 627-644.	-	-
5.4-122	Liu W, Jing ZT, Xue CR, et al. PI3K/AKT inhibitors aggravate death receptor-mediated hepatocyte apoptosis and liver injury. Toxicol Appl Pharmacol. 2019 Oct 15; 381:114729.	-	-
5.4-123	Lord C J, Ashworth A. Mechanisms of resistance to therapies targeting BRCA-mutant cancers. Nat Med, 2013, 19(11): 1381-1388.	-	-
5.4-124	M. J. D. Powell. “The BOBYQA algorithm for bound constrained optimization without derivatives,” Department of Applied Mathematics and Theoretical Physics, Cambridge England, technical reportNA2009/06 (2009).	-	-
5.4-125	Machida H, Matsuo K, Yamagami W, et al. Trends and characteristics of epithelial ovarian cancer in Japan between 2002 and 2015: A JSGO-JSOG joint study. Gynecol Oncol, 2019, 153(3): 589-596.	-	-

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	評価/参考の別
5.4-126	Marok FZ, Fuhr LM, Hanke N, et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Bupropion and Its Metabolites in a CYP2B6 Drug-Drug-Gene Interaction Network. *Pharmaceutics* . Mar 4 2021;13(3)doi:10.3390/pharmaceutics13030331	-	-
5.4-127	Martini M, De Santis MC, Braccini L, et al. PI3K/AKT signaling pathway and cancer: an updated review. Ann Med. 2014;46:372-383.	-	-
5.4-128	Maru Y, Tanaka N, Ohira M, et al. Identification of novel mutations in Japanese ovarian clear cell carcinoma patients using optimized targeted NGS for clinical diagnosis. Gynecol Oncol, 2017, 144(2): 377-383.	-	-
5.4-129	Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2020, 21(1): 162-174.	-	-
5.4-130	Matulonis U A, Oaknin A, Pignata S, et al. Mirvetuximab soravtansine (MIRV) in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha (FRα) expression: Characterization of antitumor activity in the SORAYA study. Journal of Clinical Oncology, 2022, 40(16_suppl): 5512-5512.	-	-
5.4-131	Matulonis U A, Wulf G M, Barry W T, et al. Phase I dose escalation study of the PI3kinase pathway inhibitor BKM120 and the oral poly (ADP ribose) polymerase (PARP) inhibitor olaparib for the treatment of high-grade serous ovarian and breast cancer. Ann Oncol, 2017, 28(3): 512-518.	-	-
5.4-132	Mayer I A, Abramson V G, Formisano L, et al. A Phase Ib Study of Alpelisib (BYL719), a PI3Kalpha-Specific Inhibitor, with Letrozole in ER+/HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res, 2017, 23(1): 26-34.	-	-
5.4-133	Mccormick A, Donoghue P, Dixon M, et al. Ovarian Cancers Harbor Defects in Nonhomologous End Joining Resulting in Resistance to Rucaparib. Clin Cancer Res, 2017, 23(8): 2050-2060.	-	-
5.4-134	MccubreyA, Steelman L S, Abrams S L, et al. Roles of the RAF/MEK/ERK and PI3K/PTEN/AKT pathways in malignant transformation and drug resistance. Adv Enzyme Regul, 2006, 46: 249-279.	-	-
5.4-135	Millis S Z, Ikeda S, Reddy S, et al. Landscape of Phosphatidylinositol-3-Kinase Pathway Alterations Across 19 784 Diverse Solid Tumors. JAMA Oncol, 2016, 2(12): 1565-1573.	-	-
5.4-136	Mitra A, Parrott N, Miller N, et al. Prediction of pH-Dependent Drug-Drug Interactions for Basic Drugs Using Physiologically Based Biopharmaceutics Modeling: Industry Case Studies.Pharm Sci. Mar 2020;109(3):1380-1394. doi:10.1016/j.xphs.2019.11.017	-	-
5.4-137	Miyasaka A, Oda K, Ikeda Y, et al. Anti-tumor activity of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, in cultured endometrial carcinoma cells. BMC Cancer, 2014, 14: 179.	-	-
5.4-138	Mo W, Liu Q, Lin C C, et al. mTOR Inhibitors Suppress Homologous Recombination Repair and Synergize with PARP Inhibitors via Regulating SUV39H1 in BRCA-Proficient Triple-Negative Breast Cancer. Clin Cancer Res, 2016, 22(7): 1699-1712.	-	-
5.4-139	Moore HN, Goncalves MD, Johnston AM, et al. Effective Strategies for the Prevention and Mitigation of Phosphatidylinositol-3-Kinase Inhibitor-Associated Hyperglycemia: Optimizing Patient Care. Clin Breast Cancer. 2025;25(1):1-11.	-	-
5.4-140	Morris, J. S. (2002). The BLUPs Are Not ‘best’ When It Comes to Bootstrapping. Statistics & Probability Letters 56(4): 425–430. doi:10.1016/S0167-7152(02)00041-X.	-	-
5.4-141	National Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. General Principles Guiding Principles for Human Bioavailability and Bioequivalence Tests of Drug Preparations,2015.	-	-
5.4-142	NMPA. Guidance for Clinical Trial Endpoints of Antitumor Drugs, 2012. https://www.cde.org.cn/zdyz/downloadAtt?idCODE=5c7720770f3dd36dae2664df22188ff9	-	-
5.4-143	NMPA. Guidance on the Management of Drug Clinical Trials During the COVID-19 Pandemic, 2020. https://www.cde.org.cn/zdyz/downloadAtt?idCODE=b831c1a74ed898dc98d27803d8c0be68	-	-
5.4-144	Norquist B, Wurz K A, Pennil C C, et al. Secondary somatic mutations restoring BRCA1/2 predict chemotherapy resistance in hereditary ovarian carcinomas.Clin Oncol, 2011, 29(22): 3008-3015.	-	-

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	評価/参考の別
5.4-145	Nunnery SE, Mayer IA. Management of toxicity to isoform α-specific PI3K inhibitors. Ann Oncol. 2019 Dec 1;30(Suppl_10):x21-x26.	-	-
5.4-146	O'connor M J. Targeting the DNA Damage Response in Cancer. Mol Cell, 2015, 60(4): 547-560.	-	-
5.4-147	Oda K, Stokoe D, Taketani Y, et al. High frequency of coexistent mutations of PIK3CA and PTEN genes in endometrial carcinoma. Cancer Res. 2005 Dec 1;65(23):10669-10673.	-	-
5.4-148	Okamoto A, Glasspool R M, Mabuchi S, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. IntGynecol Cancer, 2014, 24(9 Suppl 3): S20-25.	-	-
5.4-149	Pandurangan AK，Esa NM. Potential targets for prevention of colorectal cancer：a focus on PI3K/Akt/mTOR and Wnt pathways. Asian PacCancer Prev, 2013, 14(4):2201-2205.	-	-
5.4-150	Panier S, Boulton S J. Double-strand break repair: 53BP1 comes into focus. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(1): 7-18.	-	-
5.4-151	Pectasides D, Fountzilas G, Aravantinos G, et al. Advanced stage clear-cell epithelial ovarian cancer: the Hellenic Cooperative Oncology Group experience. Gynecol Oncol, 2006, 102(2): 285-291.	-	-
5.4-152	Penson R T, Valencia R V, Cibula D, et al. Olaparib Versus Nonplatinum Chemotherapy in Patients With Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation (SOLO3): A Randomized Phase III Trial.Clin Oncol, 2020, 38(11): 1164-1174.	-	-
5.4-153	Peres L C, Cushing-Haugen K L, Kobel M, et al. Invasive Epithelial Ovarian Cancer Survival by Histotype and Disease Stage.Natl Cancer Inst, 2019, 111(1): 60-68.	-	-
5.4-154	Philip C A, Laskov I, Beauchamp M C, et al. Inhibition of PI3K-AKT-mTOR pathway sensitizes endometrial cancer cell lines to PARP inhibitors. BMC Cancer, 2017, 17(1): 638.	-	-
5.4-155	Polak R, Buitenhuis M. The PI3K/PKB signaling module as key regulator of hematopoiesis: implications for therapeutic strategies in leukemia. Blood. 2012 Jan 26;119(4):911-23. doi: 10.1182/blood-2011-07-366203. Epub 2011 Nov 7. PMID: 22065598.	-	-
5.4-156	Poulin P, Theil FP. Prediction of pharmacokinetics prior to in vivo studies. 1. Mechanism-based prediction of volume of distribution.Pharm Sci. Jan 2002;91(1):129-56. doi:10.1002/jps.10005	-	-
5.4-157	Powell M. J. D.. “The BOBYQA algorithm for bound constrained optimization without derivatives,” Department of Applied Mathematics and Theoretical Physics, Cambridge England, technical reportNA2009/06 (2009).	-	-
5.4-158	Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. Hum Pathol, 2018, 80: 11-27.	-	-
5.4-159	Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. Ann Oncol, 2012, 23 Suppl 10: x111-117.	-	-
5.4-160	Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial.Clin Oncol, 2014, 32(13): 1302-1308.	-	-
5.4-161	Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse.Clin Oncol, 2010, 28(20): 3323-3329.	-	-
5.4-162	Quigley D A, Dang H X, Zhao S G, et al. Genomic Hallmarks and Structural Variation in Metastatic Prostate Cancer. Cell, 2018, 174(3): 758-769 e759.	-	-
5.4-163	R Core Team (2024). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Version 4.4.3. URL https://www.R-project.org/.	-	-
5.4-164	Rahman M, Nakayama K, Rahman M T, et al. Clinicopathologic and biological analysis of PIK3CA mutation in ovarian clear cell carcinoma. Hum Pathol, 2012, 43(12): 2197-2206.	-	-
5.4-165	Ray M, Fleming G. Management of advanced-stage and recurrent endometrial cancer. Semin Oncol, 2009, 36(2): 145-154.	-	-

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	評価/参考の別
5.4-166	Rehman F L, Lord C J, Ashworth A. The promise of combining inhibition of PI3K and PARP as cancer therapy. Cancer Discov, 2012, 2(11): 982-984.	-	-
5.4-167	Riener MO, BawoM M, Chvien PA. Rare PIK3CA hotspot mutations in carcinomas of the biliary tract. Genes Chromosomes Cancer. 2008;47(5):363-367.	-	-
5.4-168	Robinson D, Van Allen E M, Wu Y M, et al. Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer. Cell, 2015, 162(2): 454.	-	-
5.4-169	Rodón J, Demanse D, Rugo HS, et al. A risk analysis of alpelisib-induced hyperglycemia in patients with advanced solid tumors and breast cancer. Breast Cancer Res. 2024;26(1):36.	-	-
5.4-170	Romero I, Bast R C, Jr. Minireview: human ovarian cancer: biology, current management, and paths to personalizing therapy. Endocrinology, 2012, 153(4): 1593-1602.	-	-
5.4-171	Rottenberg S, Jaspers J E, Kersbergen A, et al. High sensitivity of BRCA1-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(44): 17079-17084.	-	-
5.4-172	Rugo HS, Lacouture ME, Goncalves MD, et al. A multidisciplinary approach to optimizing care of patients treated with alpelisib. Breast. 2022;61:156-167.	-	-
5.4-173	Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017; 18(5): 654–662.	-	-
5.4-174	Saito R, Kuroda T, Yoshida H, et al. Genetic characteristics of platinum-sensitive ovarian clear cell carcinoma. JpnClin Oncol, 2023, 53(9): 781-790.	-	-
5.4-175	Schnack T H, Oliveira D N P, Christiansen A P, et al. Prognostic impact of molecular profiles and molecular signatures in clear cell ovarian cancer. Cancer Genet, 2023, 278-279: 9-16.	-	-
5.4-176	Shachar E, Raphael A, Katz U, et al. Body composition measures as a determinant of Alpelisib related toxicity. Breast Cancer Res Treat. 2024 Jul;206(2):369-376.	-	-
5.4-177	Shah VP, Midha KK, Findlay JW, et al. Bioanalytical method validation-A revisit with a decade of progress. Pharm Res; 2000; 17: 1551-1557.	-	-
5.4-178	Shen W H, Balajee A S, Wang J, et al. Essential role for nuclear PTEN in maintaining chromosomal integrity. Cell, 2007, 128(1): 157-170.	-	-
5.4-179	Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA CancerClin, 2018, 68(1): 7-30.	-	-
5.4-180	Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA CancerClin, 2020, 70(1): 7-30.	-	-
5.4-181	Singh S S, Yap W N, Arfuso F, et al. Targeting the PI3K/Akt signaling pathway in gastric carcinoma: A reality for personalized medicine?. WorldGastroenterol, 2015, 21(43): 12261-12273.	-	-
5.4-182	Stockler M R, Hilpert F, Friedlander M, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer.Clin Oncol, 2014, 32(13): 1309-1316.	-	-
5.4-183	Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. Cancer, 2000, 88(11): 2584-2589.	-	-
5.4-184	Swisher E M, Lin K K, Oza A M, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2017, 18(1): 75-87.	-	-
5.4-185	Swisher E M, Sakai W, Karlan B Y, et al. Secondary BRCA1 mutations in BRCA1-mutated ovarian carcinomas with platinum resistance. Cancer Res, 2008, 68(8): 2581-2586.	-	-
5.4-186	Tabernero J, van Geel R, Guren T, et al. O-026 Combination of encorafenib and cetuximab with or without alpelisib in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer (BRAFm CRC): phase 2 results. Annals of Oncology, 2016, 27: ii127.	-	-

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	評価/参考の別
5.4-187	Takahashi K, Takenaka M, Kawabata A, et al. Rethinking of treatment strategies and clinical management in ovarian clear cell carcinoma. IntClin Oncol, 2020, 25(3): 425-431.	-	-
5.4-188	Takano M, Kikuchi Y, Yaegashi N, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective multicentre experience of 254 patients with complete surgical staging. BrCancer, 2006, 94(10): 1369-1374.	-	-
5.4-189	Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N, et al. Low response rate of second-line chemotherapy for recurrent or refractory clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study. IntGynecol Cancer, 2008, 18(5): 937-942.	-	-
5.4-190	The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer 2023.	-	-
5.4-191	Tokunaga H, Mikami M, Nagase S, et al. The 2020 Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines for the treatment of ovarian cancer, fallopian tube cancer, and primary peritoneal cancer.Gynecol Oncol, 2021, 32(2): e49.	-	-
5.4-192	Torre L A, Trabert B, Desantis C E, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. CA CancerClin, 2018, 68(4): 284-296.	-	-
5.4-193	Vasan N, Razavi P, et al. Double PIK3CA mutations in cis increase oncogenicity and sensitivity to PI3Kα inhibitors. Science. 2019, 366（6466）:714-723.	-	-
5.4-194	Vasan N, Toska E, Scaltriti M. Overview of the relevance of PI3K pathway in HR-positive breast cancer. Ann Oncol. 2019, 30（Suppl_10）:x3-x11.	-	-
5.4-195	Visnes T, Cazares-Korner A, Hao W, et al. Small-molecule inhibitor of OGG1 suppresses proinflammatory gene expression and inflammation. Science, 2018, 362(6416): 834-839.	-	-
5.4-196	Visnes T, Grube M, Hanna B M F, et al. Targeting BER enzymes in cancer therapy. DNA Repair (Amst), 2018, 71: 118-126.	-	-
5.4-197	Viswanathan CT, Bansal Surendra, Booth Brian, et al. Quantitative Bioanalytical Methods Validation and Implementation: Best Practices for Chromatographic and ligand Binding Assays. Pharm Res; 2007; 24: 1962-1973.	-	-
5.4-198	Wang D, Li C, Zhang Y, et al. Combined inhibition of PI3K and PARP is effective in the treatment of ovarian cancer cells with wild-type PIK3CA genes. Gynecol Oncol, 2016, 142(3): 548-556.	-	-
5.4-199	Wang D, Wang M, Jiang N, et al. Effective use of PI3K inhibitor BKM120 and PARP inhibitor Olaparib to treat PIK3CA mutant ovarian cancer. Oncotarget, 2016, 7(11): 13153-13166.	-	-
5.4-200	Wang J, Fu D, Senouthai S, et al. Critical roles of PI3K/Akt/NF-κB survival axis in angiotensin II-induced podocyte injury. Mol Med Rep. 2019 Dec;20(6):5134-5144.	-	-
5.4-201	Wang S, Qiu L, Lang J H, et al. Clinical analysis of ovarian epithelial carcinoma with coexisting pelvic endometriosis. AmObstet Gynecol, 2013, 208(5): 413 e411-415.	-	-
5.4-202	Wiegand K C, Shah S P, Al-Agha O M, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. N EnglMed, 2010, 363(16): 1532-1543.	-	-
5.4-203	Wilson A J, Sarfo-Kantanka K, Barrack T, et al. Panobinostat sensitizes cyclin E high, homologous recombination-proficient ovarian cancer to olaparib. Gynecol Oncol, 2016, 143(1): 143-151.	-	-
5.4-204	Xiang HY, Wang X, Chen YH, et al. Identification of methyl (5-(6-((4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)carbamate (CYH33) as an orally bioavailable, highly potent, PI3K alpha inhibitor for the treatment of advanced solid tumors. EurMed Chem, 2021, 209: 112913.	-	-
5.4-205	Xue C, Zhang X, Cai W. Prediction of Drug-Drug Interactions with Bupropion and Its Metabolites as CYP2D6 Inhibitors Using a Physiologically-Based Pharmacokinetic Model. *Pharmaceutics* . Dec 21 2017;10(1)doi:10.3390/pharmaceutics10010001	-	-
5.4-206	Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, et al. PIK3CA mutations and loss of ARID1A protein expression are early events in the development of cystic ovarian clear cell adenocarcinoma. Virchows Arch, 2012, 460(1): 77-87.	-	-

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	評価/参考の別
5.4-207	Yamashita F, Sasa Y, Yoshida S, et al. Modeling of rifampicin-induced CYP3A4 activation dynamics for the prediction of clinical drug-drug interactions from in vitro data. *PLoS One* . 2013;8(9):e70330. doi:10.1371/journal.pone.0070330	-	-
5.4-208	Yang Q, Zhang C, Ren Y, et al. Genomic characterization of Chinese ovarian clear cell carcinoma identifies driver genes by whole exome sequencing. Neoplasia, 2020, 22(9): 399-430.	-	-
5.4-209	Ye S, Zhou S, Wu Y, et al. Genomic profiling of ovarian clear cell carcinoma in Chinese patients reveals potential prognostic biomarkers for survival. Ann Med, 2023, 55(1): 2218104.	-	-
5.4-210	Yim DS, Choi S, Bae SH. Predicting human pharmacokinetics from preclinical data: absorption. *Transl Clin Pharmacol* . Sep 2020;28(3):126-135. doi:10.12793/tcp.2020.28.e14	-	-
5.4-211	Zhang F, Jia R, Gao H, et al. In Silico Modeling and Simulation to Guide Bioequivalence Testing for Oral Drugs in a Virtual Population. *Clin Pharmacokinet* . Nov 2021;60(11):1373-1385. doi:10.1007/s40262-021-01045-7	-	-
5.4-212	Zhang F, Zhou Y, Wu N, et al. In silico prediction of bioequivalence of Isosorbide Mononitrate tablets with different dissolution profiles using PBPK modeling and simulation. EurPharm Sci. Feb 1 2021;157:105618. doi:10.1016/j.ejps.2020.105618	-	-
5.4-213	Zhang X, Deng H X, Zhao X, et al. RNA interference-mediated silencing of the phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit attenuates growth of human ovarian cancer cells in vitroand in vivo. Oncology, 2009, 77(1): 22-32.	-	-
5.4-214	Zhao L, Vogt P K. Helical domain and kinase domain mutations in p110alpha of phosphatidylinositol 3-kinase induce gain of function by different mechanisms. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(7): 2652-2657.	-	-
5.4-215	榎本隆之. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 2017 年度患者年報. 日産婦誌, 2019, 71: 669-724.	-	-