

2025年3月改訂（第3版）

使用の制限あり

日本標準商品分類番号

874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤（AKT阻害剤）

トルカプ[®]錠 160mg 200mg

Truqap[®] tablets 160mg・200mg（カピバセルチブ錠）

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）

剤形	フィルムコーティング錠		
製剤の規制区分	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）		
規格・含量	トルカプ錠 160 mg :1 錠中 カピバセルチブ 160 mg を含有 トルカプ錠 200 mg :1 錠中 カピバセルチブ 200 mg を含有		
一般名	和名：カピバセルチブ（JAN） 洋名：Capiwasertib（JAN）/capiwasertib（INN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日 2024年3月26日	薬価基準収載年月日 2024年5月22日	販売開始年月日 2024年5月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アストラゼネカ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	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 Tel:0120-189-115 医療関係者向けホームページ（MediChannel） https://med.astrazeneca.co.jp/		

本IFは2025年3月改訂（第2版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	14
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	14
2. 製品の治療学的特性	3	2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 製品の製剤学的特性	4	3. 用法及び用量	15
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4	4. 用法及び用量に関連する注意	17
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4	5. 臨床成績	19
6. RMPの概要	5	VI. 薬効薬理に関する項目	32
II. 名称に関する項目	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は	
1. 販売名	6	化合物群	32
2. 一般名	6	2. 薬理作用	32
3. 構造式又は示性式	6	VII. 薬物動態に関する項目	37
4. 分子式及び分子量	7	1. 血中濃度の推移	37
5. 化学名（命名法）又は本質	7	2. 薬物速度論的パラメータ	40
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	7	3. 母集団（ポピュレーション）解析	41
III. 有効成分に関する項目	8	4. 吸収	41
1. 物理化学的性質	8	5. 分布	42
2. 有効成分の各種条件下における		6. 代謝	43
安定性	9	7. 排泄	43
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9	8. トランスポーターに関する情報	44
IV. 製剤に関する項目	10	9. 透析等による除去率	44
1. 剤形	10	10. 特定の背景を有する患者	44
2. 製剤の組成	11	11. その他	44
3. 添付溶解液の組成及び容量	11	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	45
4. 力価	11	1. 警告内容とその理由	45
5. 混入する可能性のある夾雑物	11	2. 禁忌内容とその理由	45
6. 製剤の各種条件下における安定性	12	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	45
7. 調製法及び溶解後の安定性	12	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	45
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12	5. 重要な基本的注意とその理由	46
9. 溶出性	12	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	46
10. 容器・包装	12	7. 相互作用	49
11. 別途提供される資材類	13		
12. その他	13		

8. 副作用	51	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容 ...	65
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	57	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	65
10. 過量投与.....	57	11. 再審査期間	65
11. 適用上の注意.....	57	12. 投薬期間制限に関する情報	65
12. その他の注意.....	57	13. 各種コード	65
IX. 非臨床試験に関する項目	58	14. 保険給付上の注意	65
1. 薬理試験.....	58	X I. 文 献	66
2. 毒性試験.....	60	1. 引用文献	66
X. 管理的事項に関する項目	64	2. その他の参考文献	68
1. 規制区分.....	64	X II. 参考資料	69
2. 有効期間.....	64	1. 主な外国での発売状況	69
3. 包装状態での貯法.....	64	2. 海外における臨床支援情報	70
4. 取扱い上の注意.....	64	X III. 備 考	73
5. 患者向け資材.....	64	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行 うにあたっての参考情報	73
6. 同一成分・同効薬.....	64	2. その他の関連資料	73
7. 国際誕生年月日.....	64		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬 価基準収載年月日、販売開始年月日	64		

略語表

略語	用語の説明
AI	Aromatase inhibitor : アロマターゼ阻害剤
AGC	cAMP-dependent protein kinases A, cGMP-dependent protein kinases G, and phospholipid-dependent protein kinases C : cAMP-依存性プロテインキナーゼA、cGMP-依存性プロテインキナーゼG及びリン脂質依存性プロテインキナーゼC
AKT <i>AKT</i>	AKT serine/threonine specific protein kinase (protein) AKT serine/threonine specific protein kinase (gene)
APD	Action potential duration : 活動電位持続時間
AST	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve : 血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _(0-12h)	Area under the plasma concentration-time curve from zero to 12 hours : 投与後0時間から12時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AV	Atrioventricular : 房室
BCRP	Breast cancer resistance protein : 乳癌耐性タンパク質
BD	Twice daily : 1日2回
BICR	Blinded Independent Central Review : 盲検下独立中央評価
CBR	Clinical Benefit Rate : 臨床的ベネフィット率
CCDS	Company Core Data Sheet : 企業中核データシート
CDK	Cyclin-dependent kinase : サイクリン依存性キナーゼ
CI	Confidence interval : 信頼区間
C _{max}	Maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度
CrCL	Creatinine clearance : クレアチニンクリアランス
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events : 有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450 : シトクロムP450
DLT	Dose limiting toxicity : 用量制限毒性
DoR	Duration of response : 奏効期間
ECG	Electrocardiogram : 心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group : 米国東海岸癌臨床試験グループ
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer : 欧州がん研究治療機関
ER	Estrogen receptor : エストロゲン受容体
FAS	Full Analysis Set : 最大解析対象集団
GDSC	Genomics of Drug Sensitivity in Cancer
GSK3 β	Glycogen synthase kinase 3- β : グリコーゲン合成酵素キナーゼ3- β
HbA1c	Glycated hemoglobin A1c : ヘモグロビンA1c
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2 : ヒト上皮細胞成長因子受容体2
hERG	Human ether-a-go-go related gene : ヒトether-a-go-go関連遺伝子
HR	Hormone receptor : ホルモン受容体
HR	Hazard ratio : ハザード比
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration : 50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation : 医薬品規制調和国際会議
LHRH	Luteinizing hormone releasing hormone : 黄体形成ホルモン放出ホルモン
LVdP/dt+	Integrated measure of left ventricular contractility : 左室圧一次微分 (心筋収縮力の指標)
MATE1	Multi drug and toxin extrusion 1 : 多剤排出トランスポーター1
MATE2-K	Multi drug and toxin extrusion 2-K : 多剤排出トランスポーター2-K

略語	用語の説明
MTD	Maximum tolerated dose : 最大耐量
mTOR	Mammalian target of rapamycin : 哺乳類ラパマイシン標的タンパク質
NCI	National Cancer Institute : 米国国立がん研究所
OAT	Organic anion transporter : 有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide : 有機アニオン輸送ポリペプチド
ORR	Objective response rate : 客観的奏効率
OS	Overall survival : 全生存期間
p70S6K	Phosphorylated 70kDa ribosomal protein S6 kinase : 70kDaリボソームタンパク質S6キナーゼ
PD	Pharmacodynamic(s) : 薬力学
PDX	Patient derived xenograft : 患者由来異種移植 (片)
PFS	Progression-free survival : 無増悪生存期間
PFS2	Time from randomisation to second progression or death : 無作為化から二次進行又は死亡までの期間
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase : ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ
PIK3CA <i>PIK3CA</i>	Phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, α polypeptide (protein) Phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, α polypeptide (gene)
PK	Pharmacokinetic(s) : 薬物動態
PKA	Protein kinase A : プロテインキナーゼA
PRAS40	Proline-rich AKT substrate of 40kDa : 40kDaのプロリンリッチAKT基質
PS	Performance status
PTEN <i>PTEN</i>	Phosphatase and tensin homolog (protein) Phosphatase and tensin homolog (gene)
QLQ-BR23	23-item quality of life questionnaire for patients with breast cancer
QLQ-C30	30-item core quality of life questionnaire
QT	ECG interval measured from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave : 心電図におけるQRS群の開始からT波の終了までの時間
QTc	Corrected QT interval : 補正QT間隔
QTcR	QT interval corrected for heart rate using an individual linear regression formula : 個々の線形回帰法を用いて心拍数の変化について補正したQT間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours : 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
ROCK	Rho associated protein kinase : Rhoキナーゼ
t_{max}	Time to maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度到達時間
UGT	Uridine di-phospho-glucuronosyl transferase : ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
WHO	World Health Organization : 世界保健機関
WT	Wild type : 野生型

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

HR陽性HER2陰性乳癌

乳癌は、わが国の女性における癌のなかで罹患者数、罹患率ともに最も高く¹⁾、2020年度の国内の患者数は約84万人と推定されている²⁾。ホルモン受容体（HR）陽性ヒト上皮細胞成長因子受容体2（HER2）陰性乳癌は最も多い乳癌のサブタイプであり、乳癌全体の約7～8割を占めている³⁾。

HR陽性HER2陰性転移・再発乳癌治療のアンメットニーズ

乳癌のなかでも転移・再発乳癌は依然として根治困難であるため、その治療目的はQOLの維持・改善と生存期間の延長とされている⁴⁾。現在、『乳癌診療ガイドライン2022年版』では閉経後HR陽性HER2陰性転移・再発乳癌に対する一次治療として、visceral crisis*でない場合には内分泌療法とサイクリン依存性キナーゼ（CDK）4/6阻害剤の併用を行うことが強く推奨されている^{5、6)}が、上記の一次治療を行った場合の二次治療として最適な治療法は確立しておらず⁷⁾、新たな治療法が求められている。

PI3K/AKT/PTEN経路とERシグナル

PI3K/AKT/PTEN経路はエストロゲン受容体（ER）シグナルとともに乳癌の病勢進行に関わる重要な細胞内シグナル伝達経路であり⁸⁾、その活性化機構としてPIK3CA、AKT1、PTEN等の上流の分子の遺伝子変異を介する機構やERシグナルとのクロストーク等が知られている^{8、9)}。HR陽性HER2陰性転移・再発乳癌の治療において内分泌療法とCDK4/6阻害剤との併用等を長期的に行うことによって治療抵抗性が生じる場合があり、その主要な耐性機序の1つにPI3K/AKT/PTEN経路の活性化が報告されているため^{10、11)}、内分泌療法やCDK4/6阻害剤に対する耐性を獲得した乳癌ではPI3K/AKT/PTEN経路の抑制が重要と考えられ、複数の経路やシグナルを同時に抑制することで抗腫瘍効果の増強が期待される。

トルカブの臨床開発

AKTはPI3K/AKT/PTEN経路を構成する重要な分子の1つであり、細胞の増殖、生存、代謝及び遺伝子発現の促進に関わり、様々な癌で活性化されている^{8、9)}。

トルカブ（一般名：カピバセルチブ）はAKTを選択的に阻害する¹²⁾世界初のAKT阻害剤で、PI3K/AKT/PTEN経路を阻害することで抗腫瘍効果を示すと考えられる¹³⁾。

トルカブは、進行固形悪性腫瘍患者を対象とした国際共同第I相試験（FTIH試験）¹⁴⁾のパートA～D及び国内第I相試験（D3610C00004試験）¹⁵⁾において連日及び間欠投与における安全性、忍容性、薬物動態及び抗腫瘍効果が検討され、FTIH試験のパートE及びFにおいてフルベストラントとの併用療法の安全性及び忍容性が検討された。さらに、アロマトー

ゼ阻害剤（AI）を含む内分泌療法後に増悪した、ER陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象として国際共同第Ⅲ相試験（CAlItello-291試験）^{16、17）}が行われ、フルベストラントとの併用療法の有効性及び安全性が検討された。

これらの成績に基づき、米国では2023年11月、「転移性乳癌に対して少なくとも1レジメン以上の内分泌療法ベースの治療を受けて進行した患者又は術後薬物療法中もしくは術後薬物療法終了後12ヵ月以内に再発した患者で、FDAにより承認された検査で*PIK3CA*、*AKT1*又は*PTEN* 遺伝子変異の1つ以上が検出されたHR陽性、HER2陰性の局所進行又は転移性乳癌の成人患者」を対象に、トルカプとフルベストラントの併用療法が承認された^{18）}。

CAlItello-291試験には日本人患者が含まれており、本試験で示された有効性及び安全性の結果に基づき、2024年3月に「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」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

* visceral crisis：広範な肝転移や肺転移、癌性リンパ管症等、差し迫った生命の危機がある内臓転移が存在する病態。
visceral crisisの場合は内分泌療法ではなく、化学療法を第一選択とする。

注) 本剤の国内での承認内容

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

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400 mg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。

2. 製品の治療学的特性

- (1) AKTを選択的に阻害する世界初のAKT阻害剤で、PI3K/AKT/PTEN経路を阻害することで抗腫瘍効果を示すと考えられる。

(「VI-2 (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

- (2) AIを含む内分泌療法後に増悪した、ER陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CAPItello-291試験) において、主要評価項目である*PIK3CA*、*AKT1*、*PTEN* 遺伝子変異が1つ以上認められる集団の無増悪生存期間 (PFS) *はプラセボ+フルベストラント群に比ベトルカプ+フルベストラント群で有意に延長し、優越性が検証された (検証的解析結果)。

・ハザード比 (HR) 0.50、95%信頼区間 (CI) : 0.38~0.65、層別Cox比例ハザードモデル、 $p < 0.001$ 検証的解析によるp値、両側有意水準5%、層別log-rank検定 (検証的解析結果)

・PFS中央値: トルカプ+フルベストラント群7.3ヵ月、プラセボ+フルベストラント群3.1ヵ月

* RECIST ver1.1を用いた治験責任 (分担) 医師評価に基づく。データカットオフ: 2022年8月15日
(「V-5 (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

- (3) フルベストラントとの併用において、1回400 mg (200 mg錠×2錠)、1日2回投与 (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) の経口薬である。

(「V-3 (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

(4) 安全性

重大な副作用として、高血糖、重度の下痢、重度の皮膚障害 (多形紅斑、全身性剥脱性皮膚炎等) が報告されている。

主な副作用は、下痢、悪心、発疹等であった。

電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	（「I-6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について （令和6年5月21日保医発0521第1号） （「X-14. 保険給付上の注意」の項参照）

(2025年3月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。（「I-6. RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

製品の納品に先立ち電子化された添付文書に記載された医療施設及び医師要件を確認し、安全対策に関する説明を実施する。（「VIII-1. 警告内容とその理由」の項参照）

6. RMPの概要

提出年月：令和6年5月

医薬品リスク管理計画（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・ 高血糖 ・ 重度の下痢 ・ 重度の皮膚障害 ・ CYP3A阻害剤との薬物相互作用 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎機能障害 ・ QT間隔延長 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 製造販売後データベース調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 電子添文、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起
追加のリスク最小化活動 市販直後調査による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トルカブ®錠160 mg

トルカブ®錠200 mg

(2) 洋名

Truqap® tablets 160 mg

Truqap® tablets 200 mg

(3) 名称の由来

Trust (信頼) やTruth (真実) の第一音節の「tru」を用いることで、薬剤と科学への信頼を表現し、後半の「qap」は、一般名のcapi^ovasertibの第一音節と同じ発音の綴りとを組み合わせ、Truqap (トルカブ) と命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

カピバセルチブ (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

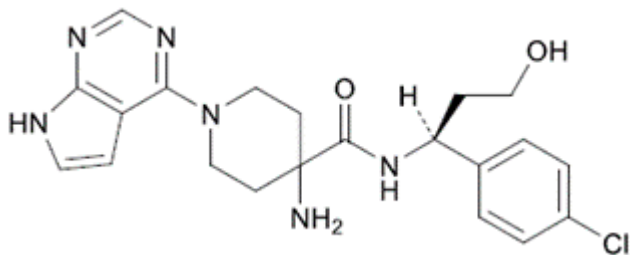
Capivasertib (JAN)

capivasertib (INN)

(3) ステム

serine/threonine kinase inhibitors : -sertib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{21}H_{25}ClN_6O_2$

分子量 : 428.92

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

AZD5363、AZ12952302

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	温度 (°C)	溶解性 (mg/mL)
pH 1.2 (塩酸-塩化ナトリウム)	37	>10
pH 4.5 (酢酸塩緩衝液)	37	4.25
pH 6.8 (リン酸塩緩衝液)	37	0.19
エタノール	20	>15

(3) 吸湿性

本品は吸湿性を示さない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

本品は約170°Cで融解する。

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 4.35 (ピロロピリミジン環由来)、6.15 (一級アミン由来)

(6) 分配係数

Log D = 2.5 (pH 7.4)

(7) その他の主な示性値

本品をエタノールに溶かした2 mg/mLの溶液の比旋光度は、109.72°であった (25°C、波長589 nm)。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	—	ポリエチレン袋 ／硬質容器	36ヵ月	規格内
中間的試験	30℃	75%RH	—		36ヵ月	規格内
加速試験	40℃	75%RH	—		6ヵ月	規格内
苛酷試験	50℃	成り行き 湿度	—		6ヵ月	規格内
	—	—	曝光	無包装	総照度120万 lx・hr 及び総近紫外放射 エネルギー 400 W・h/m ²	規格内

試験項目：性状、定量、純度試験（有機不純物及び鏡像異性体）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定量法：液体クロマトグラフィー



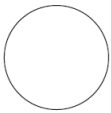
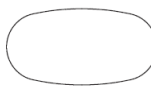


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		トルカプ錠 160 mg	トルカプ錠 200 mg
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 10 mm	約 14.5 mm x 約 7.3 mm
	厚さ	約 4.5 mm	約 5.0 mm
重量		約 0.42 g	約 0.52 g

(3) 識別コード

トルカプ錠160 mg : CAV 160 (錠剤表面)

トルカプ錠200 mg : CAV 200 (錠剤表面)

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	トルカブ錠 160 mg	トルカブ錠 200 mg
有効成分	1錠中 カピバセルチブ 160 mg	1錠中 カピバセルチブ 200 mg
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	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25°C	60%RH	—	PTP包装	24ヵ月	規格内
中間的試験	30°C	75%RH	—	PTP包装	24ヵ月	規格内
加速試験	40°C	75%RH	—	PTP包装	6ヵ月	規格内
苛酷試験	50°C	成り行き 湿度	—	PTP包装	3ヵ月	規格内
	40°C	75%RH	—	無包装	6ヵ月	規格内
	—	—	曝光	無包装	総照度120万 lx·hr 以上及び総近紫外 放射エネルギー 200 Wh/m ² 以上	規格内

試験項目：性状、溶出性、定量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

パドル法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

〈トルカプ錠160 mg〉

32錠 [8錠 (PTP) × 4]

〈トルカプ錠200 mg〉

32錠 [8錠 (PTP) × 4]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP (PVCブリスター) 包装 : ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 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

(解説)

AIを含む内分泌療法後に増悪した、ER陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象としたCAPItello-291試験において、本剤とフルベストラントの併用投与の有効性及び安全性を評価した。変異ありの集団で、プラセボ+フルベストラント併用投与と比較して、本剤+フルベストラント併用投与で、統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるPFSの延長が認められた (HR : 0.50, 95%CI : 0.38~0.65, p<0.001)。また、CAPItello-291試験から得た安全性データは、本剤関連の臨床試験から得た安全性の併合データにより支持され、本剤とフルベストラントを併用投与したときの安全性及び忍容性プロファイルは許容可能であることが示された。また、CAPItello-291試験の有効性及び安全性の結果について、日本人集団で大きく異なることを示す根拠は認められず、本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルは、日本人患者においても同様であると考えられた。以上の臨床試験成績に基づき、本剤とフルベストラントの併用投与は全般的に良好なベネフィット・リスクプロファイルを有していることから、効能又は効果を「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」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

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>

(解説)

- 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ことから設定した。
- 5.2 適応患者の選択を行う上で、CAPItello-291試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等についてについて、電子添文の「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することが重要であることから設定した。
- 5.3 本剤による効果が期待される患者に対して適切な治療を行うためには、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* 遺伝子変異を承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いて確認する必要があることから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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400 mg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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

フルベストラントを併用投与するときの本剤の推奨用法及び用量は、食事の有無にかかわらず400 mg 1日2回 (BD) の4日間投与3日間休薬とする。これは、本剤の開発中に蓄積された薬物動態、薬力学、安全性及び有効性のエビデンスに基づいている。

- 非臨床試験により、低用量の連日投与と比較して高用量の間欠投与でも同等の有効性を示すことが立証された。間欠投与スケジュールにより1週間あたりの総投与量が減少しても、ベネフィット・リスクプロファイルが改善する可能性がある。
- D3610C00001試験 (FTIH試験) での本剤単独投与の際に、数種類の用量 (80～800 mg BD) 及び投与スケジュール [連日投与及び間欠投与 (4日間投与3日間休薬及び2日間投与5日間休薬)] を評価した。
- 連日投与 [用量制限毒性 (DLT) : 下痢、発疹] 及び2日間投与5日間休薬 (DLT: 高血糖) と比較して、4日間投与3日間休薬の間欠投与スケジュールでは忍容性が向上し、480及び640 mg BD投与でDLTは認められなかった。このことは、第I相試験の併合データを用いた曝露－反応解析において、1週間あたりの総投与量の増加により有害事象の発現割合が上昇したことから支持された。ただし、高血糖は例外であり、投与スケジュール中の本剤投与時の曝露量と関連性が高かった。

- 本剤480 mg BD投与は、4日間投与3日間休薬スケジュールの単独投与において忍容性は良好と考えられ、その曝露量及び標的結合は、薬力学的効果がプラトーに達していないながらも、マウス異種移植試験での腫瘍増殖阻害で認められたものと同様であった。
- FAKTION試験¹⁹⁾ (ESR[※]) の第I b相パートで、フルベストラントを併用した本剤の第II相試験での推奨用量として400 mg BDを選択した。400 mg BDでDLTは認められなかったが、480 mg BDにおける適切な忍容性の維持に関する探索は行わなかった。
- 選択した用法及び用量 (400 mg BD、4日間投与3日間休薬) により、ER陽性乳癌の非臨床モデルで有効性を示すために必要な曝露量とほぼ同じ範囲の曝露量が得られた。
- CAPItello-291試験において、フルベストラントを併用した本剤400 mg BDの4日間投与3日間休薬により、プラセボ+フルベストラント併用投与と比較して、統計学的に有意で臨床的に意味のあるPFSの延長が示され、管理可能かつ忍容可能な安全性プロファイルが示された。有害事象の大半はCTCAE Grade 1又は2であった。毒性は概して減量及び投与中断及び/又は支持療法により管理された。多くの患者は本剤+フルベストラント併用投与に忍容性を示し、有害事象により本剤の減量に至った患者数の割合は19.7%であり、投与中止に至った患者数の割合は13.0%であった。
- 第I相、第II相及び第III相試験の母集団薬物動態解析では、人口統計学的特性やその他の特性 (年齢、人種、性別、体重、肝機能障害及び腎機能障害) は本剤の薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。
- CAPItello-291試験の日本人集団における有効性の結果は、全体集団における有効性の結果と概ね一致しており、同集団における安全性プロファイルは、全体集団における安全性プロファイルと概ね一致していた。

以上のことから、日本人集団におけるHR陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌に対する用法及び用量は、全体集団と同様に本剤400 mg BDの4日間投与3日間休薬が適切であると結論付け、用法及び用量を「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400 mg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。」と設定した。

※Externally sponsored research, ie, research that is initiated and managed by an external researcher who assumes the legal and regulatory responsibility for the conduct and management of the research as defined by applicable regulations and laws of the country involved: アストラゼネカ社以外で実施された研究、すなわち、当該国の該当する法令及び規制により定められた、研究の実施及び管理に関して法的及び規制上の責任を負う社外研究者により開始され、管理される研究。

4. 用法及び用量に関連する注意

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	400 mg
1段階減量	320 mg
2段階減量	200 mg
3段階減量	投与中止

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^{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。
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 ver 4.03に、その他の副作用のGradeはNCI-CTCAE ver 5.0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320 mgに減量すること。
[10.2、16.7.1参照]

(解説)

- 7.1 CAPItello-291試験は、AIを含む内分泌療法後に増悪した、ER陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、本剤とフルベストラントの併用投与の有効性及び安全性を検証した第Ⅲ相試験であり、フルベストラント以外の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ことから設定した。
- 7.2 副作用発現時に、症状や重症度に応じて適切に本剤に対する処置を実施する必要があることから、CAPItello-291試験における基準ならびに企業中核データシート(CGDS)の基準を参考に、適切な休薬、減量及び中止基準を設定した。
- 7.3 本剤を強いCYP3A阻害剤と併用した際に、本剤の血中濃度が上昇し副作用が増強されるおそれがあるので、やむを得ず併用する場合には本剤を減量する必要があることから設定した。(「Ⅶ-1(4)2)併用薬の影響」及び「Ⅷ-7(2)併用注意とその理由」の項参照)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

試験番号 試験の相	試験デザイン 実施国	主要目的	対象 割付け例数	用法及び用量
D3615C00001 (CAPItello-291) 第Ⅲ相 (継続中)	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 日本他 計19カ国	有効性	ER陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者 708例 (日本人患者：78例)	(カピバセルチブ：フィルムコーティング錠) カピバセルチブ又はプラセボ： 1回400 mg BDを4日間経口投与3日間休薬 フルベストラント： 1サイクル28日間とし、Cycle 1ではWeek 1及び3のDay 1に、その後は各サイクルWeek 1 Day 1に500 mgを筋肉内投与
D3610C00001 (FTIH) 第Ⅰ相	パートA及びB： 多施設共同 非盲検 パートA： 用量漸増期 パートB： 規模拡大期 英国及び オランダ	安全性	パートA及びB： 進行固形悪性腫瘍患者 90例 パートA： 62例 パートB： 28例	(カピバセルチブ：カプセル剤) 単回経口投与（80 mg）後、3～7日間の休薬期間を経て、以下の投与を開始 パートA スケジュール1（連日投与）： 開始用量80 mgとし、80～600 mg BDの範囲で用量を漸増 スケジュール2（間欠投与）： 1回480～800 mg BDを4日間経口投与3日間休薬又は2日間経口投与5日間休薬 パートB スケジュール1（連日投与）： 推奨用量BDを経口投与 スケジュール2（間欠投与）： 推奨用量BDを4日間経口投与3日間休薬又は2日間経口投与5日間休薬
	パートC： 多施設共同 非盲検 規模拡大期 英国他 計7カ国	安全性	<i>PIK3CA</i> 遺伝子変異を有する進行又は転移性のER陽性又はHER2陽性乳癌、婦人科癌、その他の進行固形癌患者 59例 ・コホートCb（ER陽性又はHER2陽性乳癌）：31例 ・コホートCg（婦人科癌）：28例 ・コホートCo（その他の進行固形癌）：実施せず	(カピバセルチブ：カプセル剤又は同用量の錠剤) 1回480 mg BDを4日間経口投与3日間休薬

評価資料 (続き)

試験番号 試験の相	試験デザイン 実施国	主要目的	対象 割付け例数	用法及び用量
D3610C00001 (FTIH) 第 I 相	パートD: 多施設共同 非盲検 規模拡大期 日本他 計8カ国	安全性	<i>AKT1</i> 遺伝子変異又は PI3K/AKT経路の調節異常 につながるその他の分子 的異常を有する、進行又は 転移性のER陽性又はHER2 陽性乳癌、婦人科癌、その 他の進行固形癌患者 59例 (日本人患者: 3例) ・コホートDb (<i>AKT1</i> 遺伝 子変異を有するER陽性 又はHER2陽性乳癌): 20 例 ・コホートDg (<i>AKT1</i> 遺伝 子変異を有する婦人科 癌): 19例 ・コホートDo (PI3K/AKT経 路の調節異常につな がる分子的異常を有する 乳癌、婦人科癌、その 他の進行固形癌): 20例	(カピバセルチブ: カプセル剤又は同用 量の錠剤) 1回480 mg BDを4日間経口投与3日間休 薬
	パートE: 多施設共同 非盲検 規模拡大期 日本他 計6カ国	安全性	<i>AKT1</i> 遺伝子変異を有する 進行又は転移性のER陽性 乳癌患者 44例 (日本人患者: 9例) ・コホートE _R (フルベス ト ラントによる前治療に 抵抗性): 28例 ・コホートE _D (フルベス ト ラントによる前治療歴 がない): 16例	(カピバセルチブ: 錠剤) カピバセルチブ: 1回400 mg BDを4日間経口投与3日間休 薬 フルベストラント: Day 1、15及び29に、その後は月1回で 500 mgを筋肉内投与
	パートF: 多施設共同 非盲検 規模拡大期 カナダ他 計6カ国	安全性	<i>PTEN</i> 遺伝子変異を有する 進行又は転移性のER陽性 乳癌患者 32例 ・コホートF _R (フルベス ト ラントによる前治療に 抵抗性): 20例 ・コホートF _D (フルベス ト ラントによる前治療歴 がない): 12例	(カピバセルチブ: 錠剤) カピバセルチブ: 1回400 mg BDを4日間経口投与3日間休 薬 フルベストラント: Day 1、15及び29に、その後は月1回で 500 mgを筋肉内投与
D3610C00004 第 I 相	多施設共同 非盲検 パートA: 用量漸増期 パートB: 規模拡大期 (実施せず) 日本	安全性	進行固形悪性腫瘍患者 41例	(カピバセルチブ: カプセル剤) パートA スケジュール1 (連日投与): 1回80~400 mg BDを経口投与 スケジュール2 (間欠投与): 1回360~640 mg BDを4日間経口投与3日 間休薬又は2日間経口投与5日間休薬

参考資料

試験番号 試験の相	試験デザイン 実施国	主要目的	対象 割付け例数	用法及び用量
D3610C00002 (BEECH) 第 I / II 相	多施設共同 パートA : 安全性観察 期 パートB : 無作為化 規模拡大期 パートA : 英国他 計3カ国 パートB : 日本他 計11カ国	パートA : 安全性 パートB : 有効性	148例 パートA : 進行又は転移性乳癌患者 38例 パートB : 進行又は転移性のER陽性 /HER2 陰性乳癌患者 (PIK3CA 遺伝子変異陽性 集団及びPIK3CA 遺伝子変 異不検出集団) 110例 (日本人患者 : 17例)	(カピバセルチブ : カプセル剤又は同 用量の錠剤) パートA (カピバセルチブ) スケジュール1 (間欠投与) : 1回560又は640 mg BDを2日間経口投 与5日間休薬 (Week 1~3のDay 2及 び3に投与) スケジュール2 (間欠投与) : 1回360~480 mg BDを4日間経口投与3 日間休薬 (Week 1~3のDay 2~5に 投与) パートB (カピバセルチブ又はプラセ ボ) : 1回400 mg BDを4日間経口投与3日間 休薬 (Week 1~3のDay 2~5に投与) パートA及びB (パクリタキセル) : 90 mg/m ² を静注。1サイクル28日間と し、週1回投与を3週連続し (Week 1 ~3のDay 1)、その後は1週間休薬
D3610C00007 第 I 相	パートA及び B : 多施設共同 非盲検 英国及び オランダ	パートA及 びB : 薬物動態	パートA及びB : 進行固形悪性腫瘍患者 30例 パートA : 18例 パートB : 12例	(カピバセルチブ : カプセル剤又は同 用量の錠剤) パートA : Cycle 1 Week 1に錠剤1回480 mg BD を4日間経口投与3日間休薬 Cycle 1 Week 2及び3にカプセル剤1 回480 mg BDを4日間経口投与3日間休 薬 1サイクル21日間とした。 パートB : Cycle 1 Week 1及び2に錠剤1回 480 mg BDを4日間経口投与3日間休薬 ・ Cycle 1 Week 1のDay 4で空腹時に カピバセルチブを経口投与 ・ Cycle 1 Week 2のDay 11で空腹時 に標準的な食事を摂取開始してから 30分後にカピバセルチブを経口 投与 1サイクル21日間とした。
D3614C00003 第 I 相	多施設共同 非盲検 固定順序投 与 米国	薬物動態	進行固形悪性腫瘍患者 21例	(カピバセルチブ : 錠剤) パートA : 投与期1 (ミダゾラム単独投与) : Cycle 1 Day 1にミダゾラム1 mg単回 経口投与 投与期2 (カピバセルチブ単独投 与) : Cycle 1 Day 2~7にカピバセルチブ1 回400 mg BDを4日間経口投与3日間休 薬 投与期3 (ミダゾラム+カピバセルチ ブ併用投与) : Cycle 1 Day 8~15にミダゾラム1 mg

参考資料 (続き)

試験番号 試験の相	試験デザイン 実施国	主要目的	対象 割付け例数	用法及び用量
				<p>単回経口投与 (Cycle 1 Day 8及び12) に加え、カピバセルチブ1回400 mg BDを間欠経口投与 (Cycle 1 Day 9~12投与、Cycle 1 Day 13~15休薬) Cycle 1は29日間、Cycle 2以降は1サイクル28日間とした。</p> <p><u>パートB:</u> カピバセルチブ1回400 mg BDを4日間経口投与3日間休薬</p>
D3614C00004 第 I 相	非盲検 固定順序投与 ドイツ	薬物動態	健康成人 11例	<p>(カピバセルチブ: フィルムコーティング錠)</p> <p><u>投与期1 (カピバセルチブ単独投与):</u> Day 1にカピバセルチブ80 mg単回経口投与</p> <p><u>投与期2 (イトラコナゾール導入期):</u> Day 3の朝及び夜、並びにDay 4及び5の朝に、イトラコナゾール200 mg経口投与</p> <p><u>投与期3 (カピバセルチブ+イトラコナゾール併用投与):</u> Day 6の朝にカピバセルチブ80 mg及びイトラコナゾール200 mgを経口投与し、Day 6投与24時間後に、イトラコナゾール200 mg経口投与</p>
D3614C00005 第 I 相	単一施設 非盲検 無作為化 クロスオーバー ドイツ	薬物動態	健康成人 48例 <u>パート1:</u> 24例 <u>パート2:</u> 24例	<p>(カピバセルチブ: フィルムコーティング錠)</p> <p><u>パート1:</u> 3つの投与期から成り、各投与期で以下の投与A~Cのいずれかの方法でカピバセルチブを投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与A: 空腹時に400 mgを単回経口投与 ・投与B: 高脂肪・高カロリー食摂取後に400 mgを単回経口投与 ・投与C: ラベプラゾール20 mgを経口投与 (Day -3~-1はBD投与、Day 1は単回投与) + Day 1の空腹時に400 mgを単回経口投与 <p><u>パート2:</u> 3つの投与期から成り、各投与期で以下の投与D~Fのいずれかの方法でカピバセルチブを投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与D: 空腹時に400 mgを単回経口投与 ・投与E: 低脂肪・低カロリー食摂取後に400 mgを単回経口投与 ・投与F: 短時間絶食時に400 mgを単回経口投与

参考資料 (続き)

試験番号 試験の相	試験デザイン 実施国	主要目的	対象 割付け例数	用法及び用量
D3614C00007 第 I 相	単一施設 非無作為化 2パート 逐次投与 非盲検 英国	薬物動態	男性健康成人 6例 <u>パート1:</u> 6例 <u>パート2:</u> 5例 (パート1で1例が有害 事象により試験を中止)	(カピバセルチブ: フィルムコーティング錠、注射剤、経口服液) <u>パート1:</u> 空腹時にカピバセルチブ400 mgを 単回経口投与し、その75分後に [¹⁴ C] カピバセルチブ 100 µg (20 µg/mL × 5 mL) 静脈内投与 <u>パート2:</u> 空腹時に [¹⁴ C] カピバセルチブ 400 mg (400 mg/100 mL) を経口投与

注) カプセル剤は本邦未承認である。

注) 本剤の国内での承認内容

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

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400 mg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。

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第 I 相試験 (D3610C00004試験)¹⁵⁾

日本人進行固形悪性腫瘍患者41例を対象に、パートA（用量漸増期）ではスケジュール1（連日投与：本剤開始用量を80 mgとし、本剤1回80、240、320又は400 mg BD）及びスケジュール2（間欠投与：本剤1回360又は480 mg BDを4日間経口投与3日間休薬、640 mg BDを2日間経口投与5日間休薬）の2つのスケジュールでの投与を実施した。最初は各患者に単回投与し、3～7日の休薬期間後に反復投与を開始した。パートB（規模拡大期）ではパートAで選択された推奨用量で実施予定であったが、D3610C00001試験（FTIH試験）の結果に基づき、パートBは不要であると判断され、実施されなかった。

DLTIは、連日投与スケジュールの5例で認められた。いずれの間欠投与スケジュールにおいても最大耐量（MTD）には到達しなかった。

有害事象は40/41例（97.6%）に認められた。最もよく見られた有害事象は下痢 [32/41例（78.0%）]、高血糖 [28/41例（68.3%）]、悪心 [23/41例（56.1%）] 及び斑状丘疹状皮疹 [23/41例（56.1%）] であった。本剤に関連すると判断された有害事象は39/41例（95.1%）に認められ、最もよく見られた事象は下痢 [32/41例（78.0%）]、高血糖 [27/41例（65.9%）] 及び斑状丘疹状皮疹 [23/41例（56.1%）] であった。重篤な有害事象は3/41例（7.3%）に認められたが（腹腔内出血、血性胆汁及び失神各1例）、いずれも本剤に関連なしと判断された。本剤の投与中止に至った有害事象は5/41例（12.2%）に認められ（薬物過敏症、低酸素症、血性胆汁、肝機能異常、発疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び放射線損傷各1例）、そのうち本剤に関連すると判断された事象は低酸素症、肝機能異常、薬物過敏症及び発疹各1例であった。死亡に至った有害事象、その他の重要な有害事象は認められなかった。日本人進行固形悪性腫瘍患者に対して本剤を連日投与及び間欠投与したときの忍容性は良好であった。

注) 本剤の国内での承認内容

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

用法及び用量：フルベストラントとの併用において、通常、成人にはカビバセルチブとして1回400 mg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。

- 2) 国際共同第 I 相試験 [D3610C00001試験 (FTIH試験)]¹⁴⁾ (外国人データを含む)
本試験は、進行固形悪性腫瘍患者を対象として、本剤経口投与時の安全性、忍容性、予備的な抗腫瘍活性及び薬物動態特性を評価する、6つのパート (パートA、B、C、D、E及びF) で構成された。

パートA及びB

進行固形悪性腫瘍患者90例 [パートA (用量漸増期) : 62例、パートB (規模拡大期) : 28例] を対象とした。パートAではスケジュール1 (連日投与 : 本剤の開始用量を80 mgとし、本剤1回80、160、240、320、400、480又は600 mg BD) 及びスケジュール2 (間欠投与 : 本剤1回480又は640 mg BDを4日間経口投与3日間休薬、640又は800 mg BDを2日間経口投与5日間休薬) の2つのスケジュールでの投与を実施した。パートBではスケジュール1 (連日投与 : 本剤推奨用量でBD投与) 及びスケジュール2 (間欠投与 : 本剤推奨用量でBDを4日間経口投与3日間休薬、又は2日間経口投与5日間休薬) の2つのスケジュールでの投与を実施した。

連日投与及び間欠投与の両方で、各投与コホートのDLTに基づき用量を漸増した。全体として、11例にDLT [スケジュール1 (400 mg BD投与が1/11例、480 mg BD投与が4/6例、600 mg BD投与が2/2例)、スケジュール2 (640 mg BDを2日間経口投与5日間休薬が1/8例、800 mg BDを2日間経口投与5日間休薬が3/14例)] が認められた。連日投与では、320 mg BD投与、間欠投与では、480 mg BDを4日間経口投与3日間休薬がMTDであると判断し、パートBではこれらの用量を採用した。

パートA及びBの全例で有害事象が認められた。大部分の患者 [85/90例 (94.4%)] で本剤に関連すると判断された有害事象が認められ、最もよく見られた事象は、下痢 [64/90例 (71.1%)]、悪心 [35/90例 (38.9%)]、嘔吐 [27/90例 (30.0%)]、高血糖及び斑状丘疹状皮疹 [各24/90例 (26.7%)]、疲労 [19/90例 (21.1%)]、並びに食欲減退 [14/90例 (15.6%)] であった。重篤な有害事象は43/90例 (47.8%) に75件認められ、最もよく見られた事象は、下痢 [11/90例 (12.2%)]、斑状丘疹状皮疹 [7/90例 (7.8%)]、嘔吐 [5/90例 (5.6%)]、腹痛及び高血糖 [各4/90例 (4.4%)]、並びに脱水 [3/90例 (3.3%)] であった。本剤に関連すると判断された重篤な有害事象は22/90例 (24.4%) に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。本剤の投与中止に至った有害事象は21/90例 (23.3%) に認められ、最もよく見られた事象 (2例以上に発現) は、下痢及び斑状丘疹状皮疹 [各7/90例 (7.8%)]、並びに脱水 [2/90例 (2.2%)] であった。

パートA及びBでは、本剤の安全性及び忍容性は良好であり、臨床評価に用いる推奨用量は480 mg BDを4日間経口投与3日間休薬と決定された。

パートC及びD

パートCでは*PIK3CA* 遺伝子変異を有する、進行又は転移性のER陽性又はHER2陽性乳癌（31例）、婦人科癌〔（卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌）28例〕、その他の進行固形癌（実施せず）の患者59例に本剤1回480 mg BDを4日間経口投与3日間休薬スケジュールで投与した。59例全例に本剤に関連すると判断された有害事象が認められ、最もよく見られた事象は、下痢、悪心、高血糖、疲労、嘔吐及び食欲減退であった。本剤に関連すると判断された重篤な有害事象は13/59例（22.0%）に認められた。本剤に関連すると判断された死亡に至った有害事象はなかった。

パートDでは*AKT1* 遺伝子変異を有する進行又は転移性のER陽性又はHER2陽性乳癌（20例）、*AKT1* 遺伝子変異を有する婦人科癌〔（卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌）19例〕、PI3K/AKT経路の調節異常につながるその他の分子的異常を有する乳癌、婦人科癌、その他の進行固形癌（20例）の患者59例に本剤1回480 mg BDを4日間経口投与3日間休薬スケジュールで投与した。59例全例に有害事象が認められた。大部分の患者〔53/59例（89.8%）〕に本剤に関連すると判断された有害事象が認められ、最もよく見られた事象は、下痢、悪心、高血糖、疲労、斑状丘疹状皮疹、嘔吐及び食欲減退であった。本剤に関連すると判断された重篤な有害事象は8/59例（13.6%）に認められた。本剤に関連すると判断された死亡に至った有害事象はなかった。

パートC及びパートDの患者を対象に、本剤を480 mg BDを4日間経口投与3日間休薬スケジュールで投与したときの忍容性は全体的に良好であった。

パートE及びF

パートEでは*AKT1* 遺伝子変異を有する進行又は転移性ER陽性乳癌患者44例（フルベストラントによる前治療に抵抗性を示した患者：28例、フルベストラントによる前治療歴がない患者：16例）にフルベストラント（500 mgをDay 1、15及び29に、その後は月1回で筋肉内投与）と併用して本剤1回400 mg BDを4日間経口投与3日間休薬スケジュールで投与した。43/44例（97.7%）に有害事象が認められた。大部分の患者〔38/44例（86.4%）〕に本剤に関連すると判断された有害事象が認められ、最もよく見られた事象は、下痢、悪心、斑状丘疹状皮疹、疲労、高血糖、食欲減退及び嘔吐であった。本剤に関連すると判断された重篤な有害事象は3/44例（6.8%）に認められた。死亡に至った有害事象はなかった。

パートFでは*PTEN* 遺伝子変異を有する進行又は転移性ER陽性乳癌患者32例（フルベストラントによる前治療に抵抗性を示した患者：20例、フルベストラントによる前治療歴がない患者：12例）にフルベストラント（500 mgをDay 1、15及び29に、その後は月1回で筋肉内投与）と併用して本剤1回400 mg BDを4日間経口投与3日間休薬スケジュールで投与した。31例全例に有害事象が認められた。大部分の患者〔29/31例（93.5%）〕に本剤に関連すると判断された有害事象が認められ、最も

よく見られた事象は、下痢、悪心、嘔吐、疲労、高血糖、食欲減退及び斑状丘疹状皮疹であった。本剤に関連すると判断された重篤な有害事象は3/31例（9.7%）に認められた。死亡に至った有害事象はなかった。

パートE及びパートFの患者を対象に、本剤とフルベストラントを併用投与したときの忍容性は全体的に良好であった。

注) 本剤の国内での承認内容

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

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400 mg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。

(3) 用量反応探索試験

「V-5 (2) 2) 国際共同第 I 相試験 [D3610C00001試験 (FTIH試験)]」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

ER陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験^{16, 17)}

[D3615C00001 (CAPItello-291) 試験] (外国人データ含む)

目的	全体集団及びPIK3CA / AKT1 / PTEN 遺伝子変異ありの集団 (部分集団) でのPFSの評価に基づき、本剤+フルベストラント併用投与の有効性をプラセボ+フルベストラント併用投与と比較する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設、国際共同試験 (19カ国: アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、カナダ、中国、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、韓国、ペルー、ポーランド、ロシア、スペイン、台湾、英国、米国)
対象	AIを含む内分泌療法後に増悪した、ER陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者 全体集団 [最大解析対象集団 (FAS)] : 708例 (日本人78例) [本剤+フルベストラント群355例 (37例)、プラセボ+フルベストラント群353例 (41例)] -変異ありの集団 (全体集団のうちPIK3CA / AKT1 / PTEN 遺伝子変異がある部分集団のFAS) : 289例 (日本人38例) [本剤+フルベストラント群155例 (19例)、プラセボ+フルベストラント群134例 (19例)] -変異なしの集団 (全体集団のうちPIK3CA / AKT1 / PTEN 遺伝子変異がない部分集団のFAS) : 419例 (日本人40例) [本剤+フルベストラント群200例 (18例)、プラセボ+フルベストラント群219例 (22例)] 安全性解析対象集団 : 705例 (日本人78例) [本剤+フルベストラント群355例 (37例)、プラセボ+フルベストラント群350例 (41例)]
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 閉経前及び/又は閉経後の成人女性患者、並びに成人男性患者 [18歳以上 (日本では20歳以上)]。閉経前及び閉経期周辺の女性は、黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH) アゴニストの併用投与をCycle 1 Day 1より前に開始しているか、Cycle 1 Day 1に開始しなければならない。 HR陽性/HER2陰性乳癌が、米国臨床腫瘍学会/米国病理学会ガイドラインの勧告に従って、最新の腫瘍サンプル (原発巣又は転移巣) を用いて組織学的に決定されている患者。HR陽性の乳癌は、プロゲステロン受容体の共発現の有無を問わず、ERを発現していなければならない。 画像診断又は客観的エビデンスによる再発又は病勢進行を伴う転移性癌又は治療切除不能な局所進行癌 (直近の治療中/治療後に病勢進行が認められていること) を有する患者 (ただし、治験薬の投与によるダウンスレージング後に外科手術又はアブレーションによる治療の適応となると考えられる患者は不適格)。 ECOG/WHO PSが0又は1の患者。 AIを含む療法 (単独又は併用療法) による治療を受けており、以下に該当する患者 : -AIによる術前/術後補助療法中又は終了後12カ月以内に、画像診断により乳癌の再発又は病勢進行が認められた患者、若しくは -局所進行又は転移性乳癌に対するAIによる前治療 (直近の治療でなくとも可とする) 中に画像診断により病勢進行が認められた患者。 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST) 第1.1版に基づく測定可能病変がある、及び/又はコンピュータ断層撮影又は磁気共鳴画像法により評価可能な溶骨性又は混合性 (溶骨性+硬化性) 骨病変が1つ以上ある患者。 CDK4/6阻害剤による前治療を受けた患者を51%以上組み入れる計画とした。

主要除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・フルベストラント及びその他の選択的ER抑制剤、並びにAKT/PI3K/哺乳類ラパマイシン標的タンパク質 (mTOR) 阻害剤の投与を受けた患者。 ・脊髄圧迫又は脳転移のある患者。ただし、無症状、治療済みで安定しており、治験薬の投与開始前4週間以内にステロイド治療を必要としない場合は組入れ可とする。 ・糖代謝の臨床的に重要な異常 [インスリン投与を必要とする糖尿病、又はHbA1c値が8.0% (63.9 mmol/mol) 以上] が見られる患者。 ・手術不能な局所進行又は転移性癌に対する三次治療以上の内分泌療法を受けた患者。 ・手術不能な局所進行又は転移性癌に対する二次治療以上の化学療法を受けた患者。
試験方法	<p>本剤+フルベストラント群又はプラセボ+フルベストラント群に1:1で無作為割付けした。</p> <p>本剤：28日間を1サイクルとし、各週のDay 1~4に本剤400 mg BDを4日間経口投与3日間休薬した。</p> <p>プラセボ：28日間を1サイクルとし、各週のDay 1~4にプラセボ2錠BDを4日間経口投与3日間休薬した。</p> <p>フルベストラント：Cycle 1ではWeek 1及びWeek 3 Day 1、Cycle 2以降はWeek 1 Day 1にフルベストラント500 mgを筋肉内注射した。</p> <p>投与期間：治験薬投与は、許容しがたい毒性が認められた場合、又は患者が治験薬の投与中止を希望した場合を除き、病勢進行が認められるまで継続した。</p>
評価項目	<p><u>有効性</u>：</p> <p>主要評価項目：全体集団及び<i>PIK3CA / AKT1 / PTEN</i> 遺伝子変異ありの集団におけるPFS [無作為化から、治験責任 (分担) 医師がRECIST v1.1に基づき病勢進行と判断した日又は死因を問わない死亡日までの期間]</p> <p>副次的評価項目：全体集団及び<i>PIK3CA / AKT1 / PTEN</i> 遺伝子変異ありの集団における全生存期間 (OS)、客観的奏効率 (ORR)、PFS2、DoR、CBR、EORTC QLQ-C30及びEORTC QLQ-BR23質問票のスケール/項目のスコア、ECOG PSのベースラインからの明らかな悪化が認められるまでの期間</p> <p><u>安全性</u>：有害事象、臨床検査 等</p> <p><u>薬物動態</u>：血漿中カピバセルチブ濃度 等</p>
解析方法	<ul style="list-style-type: none"> ・PFSは、層別log-rank検定により解析した [同時点 (tie) の扱いはBreslow法に該当する方法を用いた]。HRは、tieを扱うためのEfron法及び層別化因子を用いた層別Cox比例ハザードモデルから推定した。CIは、プロファイル尤度法を用いて算出した。 ・OSは、PFSと同様解析を行い、ORRは、層別化因子で調整したロジスティック回帰モデルを用いた。
結果	<p><u>有効性</u>：</p> <p>主要評価項目：<i>PIK3CA / AKT1 / PTEN</i> 遺伝子変異ありの集団におけるPFS (データカットオフ時点：2022年8月15日)</p> <p>病勢進行は本剤+フルベストラント群に121/155例 (78.1%)、プラセボ+フルベストラント群に115/134例 (85.8%) 認められた。プラセボ+フルベストラント群と比較して本剤+フルベストラント群で統計学的に有意なPFSの延長が認められた (HR：0.50、95%CI：0.38~0.65、$p<0.001$)。PFS中央値は、本剤+フルベストラント群で7.3ヵ月、プラセボ+フルベストラント群で3.1ヵ月であった。</p> <p>盲検下独立中央評価 (BICR) に基づくPFSの感度分析の結果は、変異ありの集団 (HR：0.51、95%CI：0.38~0.68、$p<0.001$) で主解析の結果と同様であり、これにより本剤+フルベストラント群で認められたPFS改善の頑健性が示された。</p> <p><日本人集団></p> <p>病勢進行は本剤+フルベストラント群に12/19例 (63.2%)、プラセボ+フルベストラント群に15/19例 (78.9%) 認められた。日本人集団のPFSのHRは0.65 (95%CI：0.29~1.39) であり、全体集団と同様の結果が得られた。PFS中央値は、本剤+フルベストラント群で13.9ヵ月、プラセボ+フルベストラント群で9.1ヵ月であった。</p>

果
(続 き)

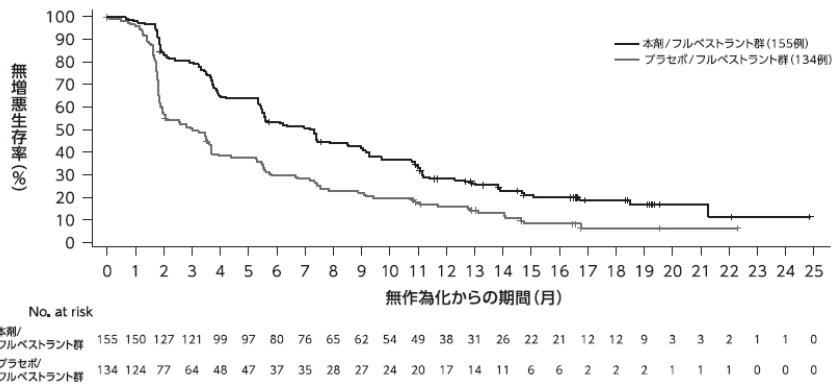
表 治験責任（分担）医師の評価に基づくPFSの要約（データカットオフ：2022年8月15日）

	変異ありの集団 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）
PFS中央値（ヵ月）（95%CI）	7.3（5.5~9.0）	3.1（2.0~3.7）
HR ^a （95%CI）	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 PFSのKaplan-Meier曲線 [変異ありの集団、治験責任（分担）医師による評価]



副次的評価項目：PIK3CA / AKT1 / PTEN 遺伝子変異ありの集団におけるOS、ORR（データカットオフ時点：2022年8月15日）

OSへの有害な影響を評価する解析では、プラセボ+フルベストラント群と比較して本剤+フルベストラント群で生存に対する有害な影響は示唆されなかった（HR：0.69、95%CI：0.45~1.05）。

ORRはプラセボ+フルベストラント群と比較して本剤+フルベストラント群で数値的に高かった（本剤+フルベストラント群：28.8%、プラセボ+フルベストラント群：9.7%、オッズ比：3.93、95%CI：1.93~8.04）。

安全性：安全性解析対象集団（データカットオフ時点：2022年8月15日）

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。

治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象はなかった。

重篤な有害事象の発現割合は本剤+フルベストラント群16.1%（57/355例）でプラセボ+フルベストラント群8.0%（28/350例）と比較して高かった。そのうち本剤+フルベストラント群で多く認められた事象は、下痢（6例、1.7%）、斑状丘疹状皮疹（5例、1.4%）及び嘔吐（4例、1.1%）であった。重篤な発疹（グループ化事象）の発現割合は本剤+フルベストラント群で2.0%（7/355例）であり、プラセボ+フルベストラント群では認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は本剤+フルベストラント群13.0%（46/355例）でプラセボ+フルベストラント群2.3%（8/350例）と比較して高かった。そのうち本剤+フルベストラント群で多く認められた事象は、発疹（11例、3.1%）並びに下痢及び嘔吐（各7例、2.0%）であった。注目すべき有害事象である発疹（グループ化事象）については、本剤+フルベストラント群で本剤の投与中止に至った有害事象の発現割合は4.5%であり、プラセボ+フルベストラント群でプラセボの投与中止に至った有害事象は認められなかった。

注目すべき有害事象である高血糖（グループ化事象）の発現割合は本剤+フルベストラント群16.9%（60/355例）でプラセボ+フルベストラント群4.0%（14/350例）と比較して高かった。

結 (続 き)	果 ＜日本人集団＞ 本剤とフルベストラントが併用投与された37例中全例に有害事象が認められた。主な有害事象は、下痢27例（73.0%）、斑状丘疹状皮疹14例（37.8%）、口内炎11例（29.7%）、発熱9例（24.3%）、嘔吐9例（24.3%）、悪心8例（21.6%）であった。
--------------	--

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

製造販売後データベース調査（計画中）

調 査 の 目 的	実臨床下において、本剤を使用する患者における血糖変動に関する安全対策の実施状況の把握、高血糖の発現に影響を与えられとされるリスク因子の探索
安全性検討事項	高血糖
実 施 計 画	データベース：リアルワールドデータ株式会社の管理するデータベース データ期間：検討中 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：本適応症患者 曝露群：本剤使用患者 対照群：検討中 アウトカム定義に用いるデータ項目：ICD-10コード、診療行為、治療薬処方、臨床検査値等

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

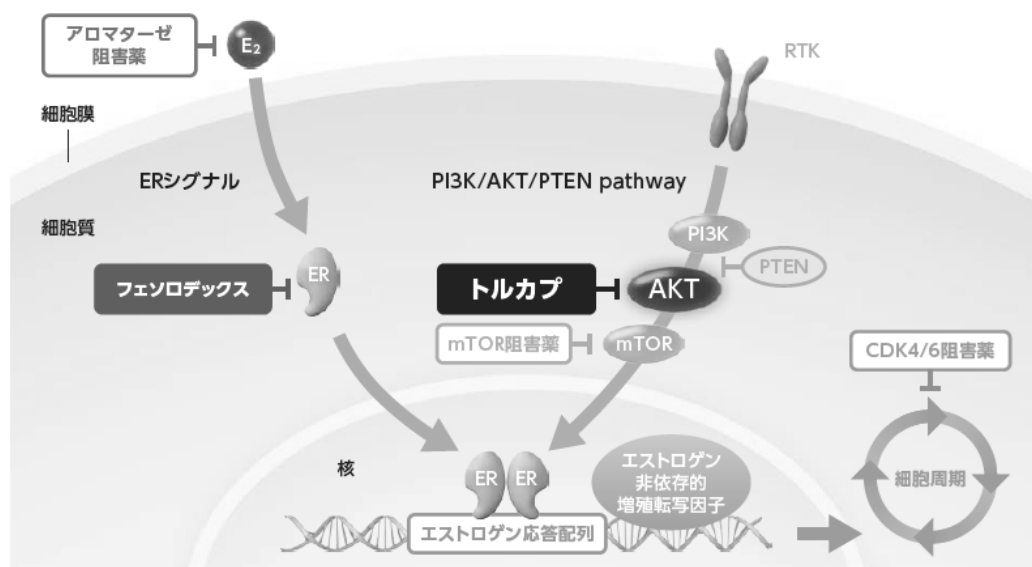
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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²⁰⁾。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²¹⁾。



E₂: エストラジオール、ER: エストロゲン受容体、CDK: サイクリン依存性キナーゼ、RTK: 受容体型チロシンキナーゼ、PI3K: ホスファチジルイノシトール3キナーゼ、mTOR: 哺乳類ラパマイシン標的タンパク質、PTEN: ホスファターゼ・テンシンホモログ

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 酵素阻害活性 (*in vitro* 試験)²⁰⁾

カピバセルチブは、AKT1、AKT2及びAKT3の3種類のアイソフォームがあるAGCセリン／スレオニンキナーゼAKTのキナーゼドメインが標的となるように設計されている。単離酵素を用いた*in vitro*の生化学アッセイにおいて、カピバセルチブはAKT1、AKT2及びAKT3を強力に阻害し（IC₅₀値は10 nmol/L未満）、同程度の活性でp70S6K及びPKAを阻害した。また、カピバセルチブは、中程度の活性でROCK1及びROCK2を阻害した（IC₅₀値はそれぞれ126 nmol/L及び55 nmol/L）。

また、75種のキナーゼに対するカウンタースクリーニングにおいて、カピバセルチブは16種のキナーゼに対して活性を示し、1 µmol/Lでの阻害率は75%を上回った。

2) *In vitro* 腫瘍細胞株におけるAKT、p70S6K、PKA及びROCKに対するカピバセルチブの活性 (*in vitro* 試験)²¹⁾

キナーゼ活性は、特定の標的に対する化合物の真の細胞への効力を反映するものではないことから、細胞の特定のタンパク質のリン酸化阻害を評価することにより、カピバセルチブのAKT、p70S6K、PKA及びROCKに対する阻害能を検討した。

種々の細胞株において、カピバセルチブはAKTの基質であるGSK3β及びPRAS40のリン酸化を阻害し、IC₅₀値はそれぞれ80~760 nmol/L及び250 nmol/L~2.57 µmol/Lであった。カピバセルチブはAKTの下流バイオマーカーS6のリン酸化を抑制し、IC₅₀値は70 nmol/L~1.71 µmol/Lであった。p70S6Kにも活性を有し、IC₅₀値は800~850 nmol/Lであった。またカピバセルチブは、PKAのキナーゼ活性及びROCK活性も阻害し、IC₅₀値はそれぞれ1.15~10.38 µmol/L及び19.83 µmol/L超であった。

ヒトにおいてカピバセルチブが効果を示す範囲を明らかにするため、AKT経路（pGSK3β、pPRAS40及びpS6の減少）、p70S6K（*TSC2* null細胞におけるpS6）及びPKA（pVASP）のIC₅₀値を、母集団PKモデルの予測によるヒト曝露量に重ね合わせた。その結果、カピバセルチブは臨床曝露量においてAKTの効果的な阻害剤であるが、臨床曝露量においてp70S6K又はPKAの阻害を維持できないことが示唆された。

4) パルボシクリブ感受性及び耐性のER陽性乳癌細胞株におけるカピバセルチブとフルベストラントの併用による活性の比較 (*in vitro* 試験)²³⁾

カピバセルチブ及びフルベストラントの単独並びに併用での活性を、WT (パルボシクリブ感受性) のT47D及びMCF-7細胞、並びにパルボシクリブ存在下で長期間培養しパルボシクリブ耐性を得た派生株であるT47D RB- (網膜芽細胞腫タンパク質陰性)、T47D CDK6H、MCF-7 PacqR及びMCF-7 RB-細胞において比較した。カピバセルチブとフルベストラントの併用により、ER陽性乳癌細胞株MCF-7及びT47D、並びにパルボシクリブ耐性のMCF-7及びT47D派生株の増殖が抑制された。

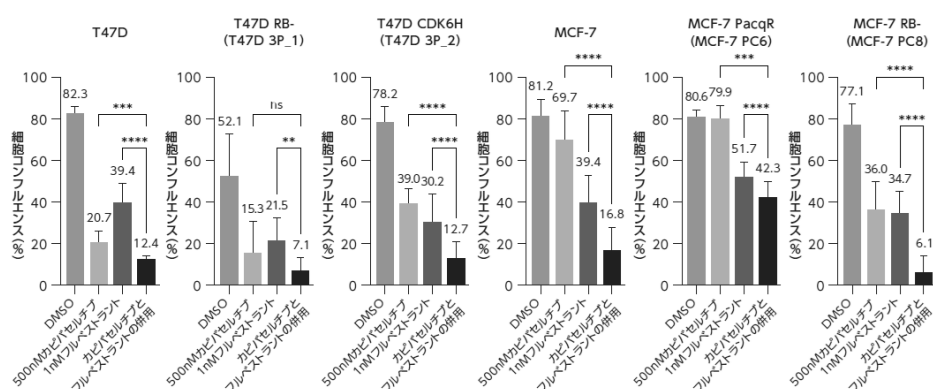


図 長期間の細胞コンフルエンスに対するカピバセルチブとフルベストラントの併用の効果

親株とパルボシクリブ耐性のT47D又はMCF-7細胞コンフルエンスは、Incucyte S3を使用して8時間ごとに測定した。細胞は、500 nMカピバセルチブ4日間薬剤処理3日間無処理、1 nMフルベストラント継続処理、又はその併用で処理した。単独と併用処理後の細胞コンフルエンスは、18日目又はコントロールの80%コンフルエントで計算した。データは、3回の独立した実験 (MCF-7については4回の独立した実験) の幾何平均と幾何標準偏差を示しており、通常の一元配置分散分析統計解析で示す。

* = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.005$; **** = $p < 0.001$; ns = 有意差なし

5) ヒト腫瘍異種移植モデルにおけるPK/PD関係 (*in vivo* 試験)²⁴⁾

BT474c異種移植ヌードマウス及びPC3 (*PTEN* null型) 腫瘍異種移植ヌードラットにカピバセルチブを単回投与しPK/PDを検討した結果、下流バイオマーカーのリン酸化抑制に対するPK/PD関係が認められた。BT474c及びPC3異種移植腫瘍では、広範にわたる用量/血漿中曝露量において、AKT基質PRAS40及びGSK3 β 、並びに下流バイオマーカーS6のリン酸化が抑制された。

6) 異種移植モデルにおけるカピバセルチブの効果 (*in vivo* 試験)²⁵⁾

腫瘍異種移植モデルを用いて、カピバセルチブ単独投与の抗腫瘍効果を調べた。BT474cヒト乳癌異種移植ヌードマウス及び786-0 (*PTEN* null型) 腎癌異種移植ヌードマウスにカピバセルチブを反復経口投与した結果、用量依存的な増殖抑制が認められた。

また、BT474c乳癌異種移植モデルを用いて単独投与の用量及び投与スケジュールを検討した結果、カピバセルチブ単独の2日間投与5日間休薬、又は4日間投与3日間休薬の間欠投与では同程度の抗腫瘍効果が認められた。連日投与と同程度の効果を維持するためには、連日投与より高い用量を間欠投与する必要があった。

次に、内分泌療法耐性乳癌マウスモデルを用いて、カピバセルチブとフルベストラントの併用投与の効果を調べた。HBCx22 OvaR異種移植腫瘍において、カピバセルチブとフルベストラントの併用により、抗腫瘍効果の増強及び投与中止後の腫瘍増殖遅延が認められた²⁶⁾。

ER陽性乳癌異種移植片及び患者由来異種移植片 (PDX) モデルにおいて、活性が示された。CDK4/6阻害剤パルボシクリブに低反応性又は耐性のモデルを含む、治療歴のある患者由来のモデルで活性が認められた。

カピバセルチブはER陽性乳癌PDX腫瘍の増殖を用量依存的に抑制し、固定用量のフルベストラントとの併用下、130 mg/kg又は100 mg/kgの1日2回4日間投与3日間休薬から60 mg/kgの1日2回4日間投与3日間休薬への減量により、増殖抑制作用が減弱した。減量はまた、各モデルのPRAS40及びS6のリン酸化阻害の程度にも影響を及ぼした。

7) AKT阻害剤カピバセルチブ (AZD5363) のエーテル型グルクロン酸抱合体AZ14102143の*in vitro* 細胞活性²⁷⁾

ヒトにおけるカピバセルチブの主要な血中代謝物であるエーテル型グルクロン酸抱合体AZ14102143の*in vitro* の細胞における活性をHCC70 (*PTEN* null乳癌細胞) 及びLNCAP (*PTEN* null前立腺癌細胞) で検討した結果、AZ14102143は30 µmol/Lまで*in vitro* の細胞活性がなく、PI3K/AKTシグナル伝達経路を阻害しないことが示された。

(3) 作用発現時間・持続時間
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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400 mg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400 mgを1日2回連日反復経口投与したときの、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²⁸⁾。

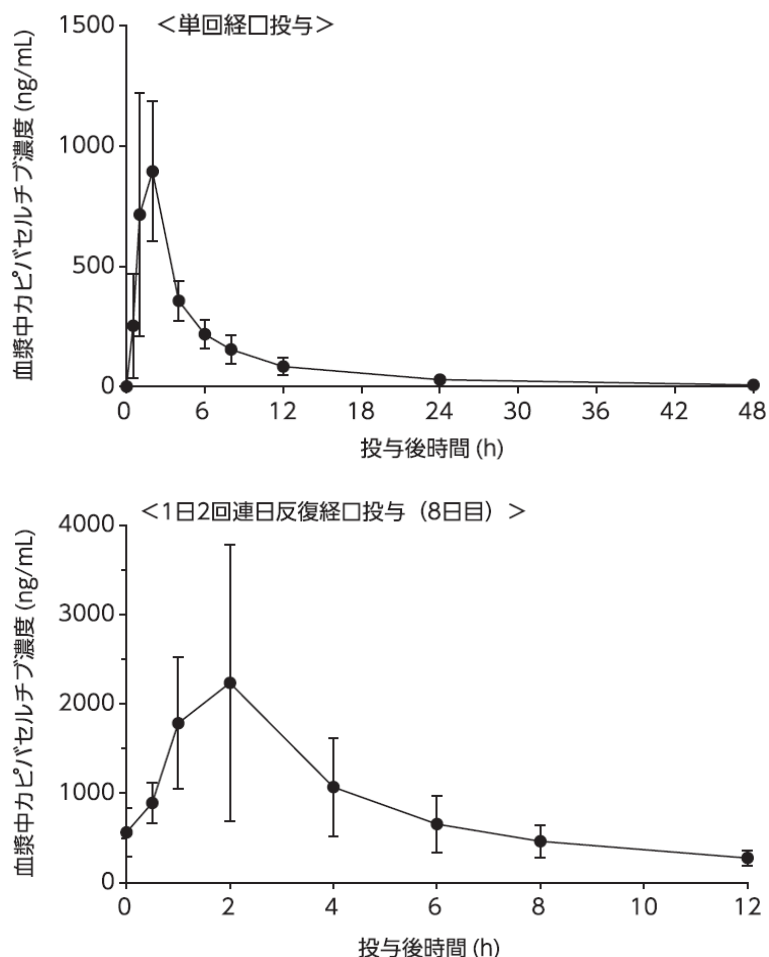


図 日本人進行固形癌患者にカピバセルチブのカプセル剤400 mgを単回及び1日2回連日反復経口投与したときの血漿中カピバセルチブ濃度推移（平均値±標準偏差）

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400 mgを単回及び1日2回連日反復経口投与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 _(0-12h) (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80～800 mgの用量範囲で概ね用量に比例して増加した²⁹⁾（外国人データ）。

注) カプセル剤は本邦未承認である。

注) 本剤の国内での承認内容

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

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400 mg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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）³⁰⁾

健康成人に本剤400 mg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400 mg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。

注) 本剤の国内での承認内容

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

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400 mg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。

2) 併用薬の影響

① イトラコナゾール（外国人データ）³¹⁾

健康成人（11例）にイトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200 mg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80 mg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。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII-7（2）併用注意とその理由」の項参照）

② ミダゾラム（外国人データ）³²⁾

進行固形癌患者（21例）に本剤400 mg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）1 mg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。（「VIII-7（2）併用注意とその理由」の項参照）

③ 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション³³⁾

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400 mg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。（「VIII-7（2）併用注意とその理由」の項参照）
- (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。（「VIII-7（2）併用注意とその理由」の項参照）
- (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。（「VIII-7（2）併用注意とその理由」の項参照）
- (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。（「VIII-7（2）併用注意とその理由」の項参照）

④ ラベプラゾール（外国人データ）³⁰⁾

健康成人（22例）にラベプラゾール20 mgを1日2回で3日間経口投与し、本剤400 mg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。

注) 本剤の国内での承認内容

効能又は効果：内分泌療法後に増悪した*PIK3CA*、*AKT1*又は*P TEN*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

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400 mg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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法³⁴⁾

ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(外国人データ)³⁴⁾

健康成人（6例）にカピバセルチブ100 µgを単回静脈内投与したときの全身クリアランスの幾何平均値は38.1 L/hであった。

(5) 分布容積

(外国人データ)^{34)、35)}

健康成人（6例）にカピバセルチブ100 µgを単回静脈内投与したときの分布容積は205 Lであった。

(6) その他

該当資料なし

注) 注射剤は本邦未承認である。

注) 本剤の国内での承認内容

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

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400 mg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。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因³⁶⁾

D3610C00001試験（FTIH試験）、D3610C00004試験、D3610C00007試験、D3610C00002試験（BEECH試験）及びCAPItello-291試験に組み入れられた781例から得られたデータを併合した母集団薬物動態解析によって評価した。

母集団薬物動態解析の結果、人種、年齢、性別、体重、喫煙状況に基づくカピバセルチブの用量調節は必要ないことが示された。なお、腎機能障害及び肝機能障害の影響についてはそれぞれ「VII-10 (1) 肝機能障害のある患者」及び「VII-10 (2) 腎機能障害のある患者」の項を参照のこと。

4. 吸収

絶対バイオアベイラビリティ（外国人データ）³⁷⁾

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

注) 注射剤は本邦未承認である。

注) 本剤の国内での承認内容

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

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400 mg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。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>³⁸⁾

雌雄有色ラットに [¹⁴C]-カピバセルチブを10 mg/kgの用量で単回経口投与したとき、雄有色ラットの脳及び脊髄での放射能濃度は全測定時点で検出限界以下であった。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>³⁹⁾

妊娠ラット（8例/群）にカピバセルチブを0、10及び150 mg/kg/日の用量で妊娠6日から少なくとも授乳6日まで1日1回経口投与した結果、150 mg/kg/日群の哺育児でカピバセルチブへの曝露が確認されたことから、カピバセルチブの乳汁移行の可能性が示唆された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>³⁸⁾

雌雄白色ラット及び有色ラットに [¹⁴C]-カピバセルチブを10 mg/kgの用量で単回経口投与したとき、放射能は投与後速やかに腸管から吸収され、広範な組織に分布し、組織中放射能濃度は全血中放射能濃度に比べて概ね同程度あるいは高値を示した。比較的高濃度の放射能が認められたのは排泄に關与する組織及び体液であり、胆汁、肝臓及び腎臓において顕著であった。

(6) 血漿蛋白結合率⁴⁰⁾

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* 試験)。カピバセルチブの血液/血漿中濃度比は1.402であった (*in vitro* 試験)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人データ)⁴¹⁾

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。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

代謝酵素の寄与（*in vitro* 試験）^{41、42)}

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。カピバセルチブは発現系のCYP2D6、CYP3A4、CYP3A5、CYP2C9、CYP1A1、CYP2C19及びCYP2B6でそれぞれ代謝されたが、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8及びCYP2E1には代謝されなかった。カピバセルチブの代謝に寄与するCYP分子種を更に検討した結果、CYP3A4の寄与が最も大きいことが示された。また、カピバセルチブはUGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A9及びUGT2B7の基質であり、主代謝物M2（AZ14102143）の生成には、検討した7種類のUGT分子種の中で主にUGT2B7が寄与しており、寄与率は84%であった。（「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照）

代謝酵素の阻害（*in vitro* 試験）⁴³⁾

カピバセルチブはCYP2C9、CYP2D6、UGT1A1、UGT1A4を阻害した。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「Ⅷ-6（1）代謝部位及び代謝経路」の項参照

7. 排泄

(外国人データ)³⁴⁾

健康成人（5例）に [¹⁴C]-カピバセルチブ400 mg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。

8. トランスポーターに関する情報

(*in vitro* 試験)⁴³⁾

カピバセルチブはP-gp及びOCT2の基質であるが、BCRP、OATP1B1又はOATP1B3の基質ではない。また、カピバセルチブはBCRP、OATP1B1、OATP1B3及びOAT3を阻害した。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害のある患者⁴⁴⁾

母集団薬物動態解析の結果より、軽度肝機能障害患者（総ビリルビン値が基準値上限値以下且つAST値が基準値上限値超、又は総ビリルビン値が基準値上限値超～1.5倍以下）では、肝機能が正常な患者に比べ、 C_{max} 及びAUCはともに5%高値を示すと予測された。中等度肝機能障害患者（総ビリルビン値が基準値上限値の1.5倍超～3倍以下）では、肝機能が正常な患者に比べ、 C_{max} は13%高値及びAUCは17%高値を示すと予測された。（「Ⅷ-6（3）肝機能障害患者」の項参照）

(2) 腎機能障害のある患者⁴⁵⁾

母集団薬物動態解析の結果より、軽度腎機能障害患者（CrCL：60～89 mL/min）では、腎機能が正常な患者に比べ、 C_{max} 及びAUCはともに1%高値を示すと予測された。中等度腎機能障害患者（CrCL：30～59 mL/min）では、腎機能が正常な患者に比べ、 C_{max} 及びAUCはともに16%高値を示すと予測された。（「Ⅷ-6（2）腎機能障害患者」の項参照）

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

（解説）

本剤の適切な使用のため、本剤は緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤及びがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用される必要がある。治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性と危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

一般的注意事項として設定した。

本剤の有効成分及び添加剤に過敏症の既往歴のある患者では、重篤な過敏症が発現する可能性が考えられる。本剤には以下の成分が含まれているので、投与に際しては問診等を行い、これらの成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないこと。

有効成分：カピバセルチブ

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、コポリドン、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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

(解説)

高血糖は、PI3K/AKT/PTENシグナル伝達経路の阻害に起因する直接的な有害作用であり、発現した場合に糖尿病性ケトアシドーシスや高血糖性高浸透圧症候群などの急性合併症を引き起こす可能性がある。

高血糖を早期に発見し、高血糖の急性合併症の発生を防止するため、本剤投与開始前及び投与中に空腹時の血糖値及びHbA1cをモニタリングし、ケトン体等その他必要な検査を実施し患者の状態を観察すること、高血糖の症状があらわれた場合は速やかに医療機関を受診することが重要であることから設定した。（「Ⅷ-6 (1) 合併症・既往歴等のある患者」及び「Ⅷ-8 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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 \geq 8.0%の患者は除外された。[8.1、11.1.1参照]

(解説)

本剤の投与により、高血糖が発現又は増悪し、糖尿病性ケトアシドーシスなどの高血糖の急性合併症に至る可能性があること、臨床試験では、1型糖尿病及びインスリン治療が必要な2型糖尿病患者を対象から除外していたことから設定した。これらの患者に投与する際には注意すること。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ-8 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

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。

(解説)

カピバセルチブの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討するための臨床試験は実施していないが、母集団薬物動態解析において、腎機能障害の重症度に伴い本剤の曝露量の増加が認められたこと、重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者を対象としたデータは得られていないことから設定した。(「VII-10 (2) 腎機能障害のある患者」の項参照)

(3) 肝機能障害患者

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。

(解説)

カピバセルチブの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を検討するための臨床試験は実施していないが、母集団薬物動態解析において、肝機能障害の重症度に伴い本剤の曝露量の増加が認められたこと、中等度の肝機能障害(総ビリルビン値が基準値上限値の1.5倍超～3倍以下)患者における報告は少数例に限られていること、及び重度の肝機能障害(総ビリルビン値が基準値上限値の3倍超)患者を対象としたデータは得られていないことから設定した。(「VII-10 (1) 肝機能障害のある患者」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

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。

(解説)

本剤の遺伝毒性試験において染色体異数性誘発が認められていることから、本剤投与中及び投与終了後の避妊について注意喚起を記載した。本剤投与終了後の避妊期間は、妊娠する可能性のある女性は、「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイドンス」(薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号)に基づき投与終了後1カ月を設定した。(「VIII-6 (5) 妊婦」及び「IX-2 (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

本剤の反復投与毒性試験(試験2638AR、試験527477、試験1112AD及び試験527482)において、雄生殖器(精巣及び精巣上体等)で毒性所見が認められ、4週間の休薬後にも完全な回復性が認められなかったことから、CCDSを参考に設定した。

(5) 妊婦

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]

(解説)

「Ⅷ-6 (4) 生殖能を有する者」及び「Ⅸ-2 (5) 生殖発生毒性試験」の項参照。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

臨床試験での使用例はないため、非臨床試験結果を考慮して設定した。（「Ⅶ-5 (3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

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。

(解説)

15歳未満の患者における使用経験がないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3A1により代謝され、CYP3A1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]

(解説)

「Ⅶ-6 (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率」の項参照。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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 ポリコナゾール 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。	
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。
---	--	---

(解説)

CYP3A阻害剤の併用や、CYP3A阻害作用を有する成分を含むグレープフルーツ含有食品の摂取により、本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現割合及び重症度が増加する可能性があること、また、CYP3A誘導作用を有する薬物と本剤を併用することにより本剤の代謝酵素が誘導され、本剤の血中濃度が減弱する可能性があることから設定した。

なお、「薬剤名等」の欄の「強いCYP3A4阻害剤」、「強いCYP3A4誘導剤」、及び「中程度のCYP3A4誘導剤」の例示は、海外における薬物相互作用試験の結果及び「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（平成30年7月23日付薬生薬審発0723第4号）を参考に設定した。（「Ⅶ-1（4）2）併用薬の影響」の項参照）

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 高血糖（14.1%）

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。

(解説)

本剤のCCDS及び臨床試験での発現状況に基づき、特に注意が必要な副作用について、十分な観察及び適切な処置を促すために設定した。各事象の発現割合は、CAPItello-291試験の本剤＋フルベストラント併用群において、治験担当医師より本剤との因果関係が否定できないと評価された事象から算出した。

11.1.1 臨床試験においてGrade 3以上の本剤との因果関係が否定できない高血糖が認め

られていること、また、高血糖は発現した場合に生命を脅かす重度の副作用に至る可能性があることから、十分な観察、適切な診断及び処置を促すために設定した。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ-6（1）合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

国内・海外の市販後において、本剤との因果関係が否定できない糖尿病性ケトアシドーシスが報告されている。糖尿病性ケトアシドーシスは、高血糖の症状に加え、悪心・嘔吐、腹痛などの消化器症状や、呼吸困難、意識障害、全身の倦怠感等の症状が急激におこることがあり、呼気中のアセトンにより息がフルーツのような甘い匂いをすることもある。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。

空腹時血糖値が基準値を超えるなどの異常が認められた場合は、必要に応じ糖尿病専門医や内分泌専門医などと連携し、本剤投与による高血糖を認めた場合には、「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」の副作用発現時の用量調節基準も参照すること。

なお、本項での高血糖はグループ化事象での集計である。

- 11.1.2 臨床試験においてGrade 3以上の本剤との因果関係が否定できない下痢が認められていることから設定した。

本剤投与による下痢を認めた場合には、「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」の副作用発現時の用量調節基準も参照すること。

なお、本項での重度の下痢はグループ化事象の集計である

- 11.1.3 臨床試験においてGrade 3以上の因果関係が否定できない皮膚障害が認められていることから設定した。

本剤投与による皮膚障害を認めた場合には、「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」の副作用発現時の用量調節基準も参照すること。

(2) その他の副作用

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

(解説)

本剤のCCDS及び臨床試験での発現状況に基づき設定した。各事象の発現割合は、CAlitello-291試験の本剤＋フルベストラント併用群において、治験担当医師より本剤との因果関係が否定できないと評価された事象から算出した。当該試験からの報告がない事象は頻度不明とし、20%以上の発現割合で認められた事象については、事象名と発現頻度を併記した。

なお、本項での下痢、発疹、尿路感染、過敏症、口内炎はグループ化事象での集計である。

◆副作用頻度一覧表

CAPitello-291試験の全体集団において、本剤が投与された355例（日本人37例を含む）中318例（89.6%）に認められた副作用の一覧を以下に示す。（安全性解析対象集団）

副作用 器官別大分類／基本語	全体集団 (n=355)		副作用 器官別大分類／基本語	全体集団 (n=355)	
	全Grade	Grade 3以上		全Grade	Grade 3以上
副作用発現例数 (%)	318 (89.6)	109 (30.7)	糖尿病性代謝代償不全	1 (0.3)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	28 (7.9)	7 (2.0)	耐糖能障害	1 (0.3)	0
尿路感染	4 (1.1)	1 (0.3)	高カルシウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)
膀胱炎	3 (0.8)	1 (0.3)	高マグネシウム血症	1 (0.3)	0
口腔カンジダ症	3 (0.8)	0	高トリグリセリド血症	1 (0.3)	0
カンジダ感染	2 (0.6)	0	低アルブミン血症	1 (0.3)	0
結膜炎	2 (0.6)	0	低血糖	1 (0.3)	0
膿疱性皮疹	2 (0.6)	2 (0.6)	低マグネシウム血症	1 (0.3)	0
蜂巣炎	1 (0.3)	0	精神障害	7 (2.0)	0
真菌感染	1 (0.3)	0	不眠症	4 (1.1)	0
胃腸炎	1 (0.3)	0	激越	1 (0.3)	0
B型肝炎再活性化	1 (0.3)	1 (0.3)	不快気分	1 (0.3)	0
単純ヘルペス再燃	1 (0.3)	0	易刺激性	1 (0.3)	0
麦粒腫	1 (0.3)	1 (0.3)	神経系障害	49 (13.8)	1 (0.3)
感染性胸水	1 (0.3)	1 (0.3)	味覚不全	20 (5.6)	0
口腔ヘルペス	1 (0.3)	0	頭痛	19 (5.4)	0
爪囲炎	1 (0.3)	0	浮動性めまい	6 (1.7)	0
細菌性咽頭炎	1 (0.3)	0	錯感覚	5 (1.4)	0
皮膚感染	1 (0.3)	0	感覚鈍麻	3 (0.8)	0
上気道感染	1 (0.3)	0	失神寸前の状態	2 (0.6)	0
尿道炎	1 (0.3)	0	注意力障害	1 (0.3)	0
血液およびリンパ系障害	18 (5.1)	0	末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0
貧血	14 (3.9)	0	感覚障害	1 (0.3)	0
好中球減少症	3 (0.8)	0	傾眠	1 (0.3)	0
血小板減少症	2 (0.6)	0	失神	1 (0.3)	1 (0.3)
白血球減少症	1 (0.3)	0	眼障害	14 (3.9)	0
リンパ球減少症	1 (0.3)	0	ドライアイ	4 (1.1)	0
免疫系障害	3 (0.8)	1 (0.3)	流涙増加	4 (1.1)	0
アナフィラキシー反応	1 (0.3)	1 (0.3)	霰粒腫	1 (0.3)	0
過敏症	1 (0.3)	0	眼の炎症	1 (0.3)	0
口腔アレルギー症候群	1 (0.3)	0	眼瞼浮腫	1 (0.3)	0
内分泌障害	2 (0.6)	0	眼瞼そう痒症	1 (0.3)	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	0	角膜炎	1 (0.3)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	霧視	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	100 (28.2)	16 (4.5)	耳および迷路障害	4 (1.1)	0
高血糖	50 (14.1)	8 (2.3)	回転性めまい	4 (1.1)	0
食欲減退	38 (10.7)	1 (0.3)	心臓障害	4 (1.1)	0
低カリウム血症	8 (2.3)	5 (1.4)	頻脈	2 (0.6)	0
低ナトリウム血症	5 (1.4)	1 (0.3)	動悸	1 (0.3)	0
脱水	3 (0.8)	2 (0.6)	心室性不整脈	1 (0.3)	0
多飲症	3 (0.8)	0	血管障害	7 (2.0)	1 (0.3)
高コレステロール血症	2 (0.6)	0	高血圧	3 (0.8)	1 (0.3)
高カリウム血症	2 (0.6)	0	ほてり	2 (0.6)	0
高尿酸血症	2 (0.6)	0	低血圧	2 (0.6)	0
糖尿病	1 (0.3)	0	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (2.5)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)			

副作用 器官別大分類／基本語	全体集団 (n=355)	
	全Grade	Grade 3以上
呼吸困難	3 (0.8)	0
鼻乾燥	3 (0.8)	0
咳嗽	1 (0.3)	0
喉頭痛	1 (0.3)	0
口腔咽頭不快感	1 (0.3)	0
鼻漏	1 (0.3)	0
咽喉刺激感	1 (0.3)	0
胃腸障害	275 (77.5)	43 (12.1)
下痢	239 (67.3)	33 (9.3)
悪心	97 (27.3)	2 (0.6)
嘔吐	56 (15.8)	5 (1.4)
口内炎	43 (12.1)	6 (1.7)
口内乾燥	15 (4.2)	0
消化不良	9 (2.5)	0
上腹部痛	8 (2.3)	0
便秘	8 (2.3)	0
腹部膨満	4 (1.1)	0
腹痛	4 (1.1)	0
胃食道逆流性疾患	4 (1.1)	0
口腔内潰瘍形成	4 (1.1)	0
アフタ性潰瘍	3 (0.8)	0
口腔内痛	3 (0.8)	0
口唇浮腫	2 (0.6)	0
口唇潰瘍	2 (0.6)	0
腹部不快感	1 (0.3)	0
嚥下障害	1 (0.3)	0
鼓腸	1 (0.3)	0
胃炎	1 (0.3)	0
胃腸障害	1 (0.3)	0
消化器痛	1 (0.3)	0
痔核	1 (0.3)	0
口腔内不快感	1 (0.3)	0
口腔障害	1 (0.3)	0
口腔知覚不全	1 (0.3)	0
歯痛	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	4 (1.1)	0
肝細胞融解	2 (0.6)	0
肝機能異常	1 (0.3)	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	171 (48.2)	59 (16.6)
発疹	62 (17.5)	19 (5.4)
斑状丘疹状皮疹	52 (14.6)	22 (6.2)
そう痒症	30 (8.5)	2 (0.6)
皮膚乾燥	11 (3.1)	0
多形紅斑	6 (1.7)	3 (0.8)
皮膚反応	6 (1.7)	0
脱毛症	5 (1.4)	0
薬疹	4 (1.1)	4 (1.1)
紅斑性皮疹	4 (1.1)	1 (0.3)
丘疹性皮疹	4 (1.1)	2 (0.6)
爪破損	3 (0.8)	0
蕁麻疹	3 (0.8)	2 (0.6)

副作用 器官別大分類／基本語	全体集団 (n=355)	
	全Grade	Grade 3以上
皮脂欠乏症	2 (0.6)	0
全身性剥脱性皮膚炎	2 (0.6)	2 (0.6)
紅斑	2 (0.6)	0
ざ瘡	1 (0.3)	0
蝶形皮疹	1 (0.3)	0
皮膚炎	1 (0.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1 (0.3)	0
多汗症	1 (0.3)	0
爪変色	1 (0.3)	0
爪の障害	1 (0.3)	0
爪ジストロフィー	1 (0.3)	0
爪甲剥離症	1 (0.3)	0
丘疹	1 (0.3)	0
紫斑	1 (0.3)	1 (0.3)
毛孔性皮疹	1 (0.3)	0
斑状皮疹	1 (0.3)	0
そう痒性皮疹	1 (0.3)	0
皮膚変色	1 (0.3)	0
皮膚亀裂	1 (0.3)	0
皮膚病変	1 (0.3)	0
皮膚潰瘍	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	16 (4.5)	0
関節痛	5 (1.4)	0
筋痙縮	4 (1.1)	0
骨痛	2 (0.6)	0
筋肉痛	2 (0.6)	0
背部痛	1 (0.3)	0
筋力低下	1 (0.3)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0
四肢痛	1 (0.3)	0
脊椎痛	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	17 (4.8)	5 (1.4)
急性腎障害	4 (1.1)	3 (0.8)
蛋白尿	4 (1.1)	1 (0.3)
排尿困難	3 (0.8)	0
多尿	2 (0.6)	0
腎不全	2 (0.6)	1 (0.3)
腎機能障害	2 (0.6)	0
血尿	1 (0.3)	0
白血球尿	1 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	0
外陰腔乾燥	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	103 (29.0)	6 (1.7)
疲労	50 (14.1)	1 (0.3)
無力症	26 (7.3)	4 (1.1)
発熱	20 (5.6)	1 (0.3)
粘膜の炎症	7 (2.0)	0
倦怠感	6 (1.7)	0

副作用 器官別大分類/基本語	全体集団 (n=355)	
	全Grade	Grade 3以上
末梢性浮腫	4 (1.1)	0
悪寒	1 (0.3)	0
空腹	1 (0.3)	0
疾患	1 (0.3)	0
治癒不良	1 (0.3)	0
炎症	1 (0.3)	0
注射部位反応	1 (0.3)	0
疼痛	1 (0.3)	0
乾燥症	1 (0.3)	0
臨床検査	62 (17.5)	12 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (6.2)	5 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (4.5)	4 (1.1)
血中クレアチニン増加	9 (2.5)	0
好中球数減少	6 (1.7)	0
体重減少	6 (1.7)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.4)	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (1.4)	1 (0.3)
グリコヘモグロビン増加	4 (1.1)	0
白血球数減少	4 (1.1)	1 (0.3)
心電図QT延長	3 (0.8)	1 (0.3)
リンパ球数減少	3 (0.8)	1 (0.3)

副作用 器官別大分類/基本語	全体集団 (n=355)	
	全Grade	Grade 3以上
血中ビリルビン増加	2 (0.6)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.6)	0
体温上昇	2 (0.6)	1 (0.3)
駆出率減少	2 (0.6)	0
糸球体濾過率減少	2 (0.6)	0
血小板数減少	2 (0.6)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	0
血中マグネシウム減少	1 (0.3)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.3)	0
血中尿素増加	1 (0.3)	0
尿中血陽性	1 (0.3)	0
尿中クレアチニン増加	1 (0.3)	0
好酸球数増加	1 (0.3)	0
リパーゼ増加	1 (0.3)	0
低比重リポ蛋白増加	1 (0.3)	0
好中球数増加	1 (0.3)	0
エストラジオール増加	1 (0.3)	0
尿中アルブミン/クレアチニン比増加	1 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.6)	0
角膜損傷	1 (0.3)	0
皮膚裂傷	1 (0.3)	0

MedDRA/J version 25.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

(解説)

「PTPの誤飲対策について」(平成8年3月27日付日薬連発第240号)に基づき、PTP包装の薬剤に関する一般的な注意事項として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

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。

(解説)

*In vitro*試験(復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ試験)では遺伝毒性を示さなかったが、ラット骨髄小核試験(試験2718QR及び試験8331243)では経口投与後に異数性誘発作用による小核の増加が認められたことから、CCDSを参考に設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴⁶⁾

試験項目	動物種又は細胞種 例数	投与量又は濃度 投与経路	結果
中枢神経系 (Irwinスクリー ニング変法)	雄ラット/ HsdHan: WIST (6例/群)	0 (溶媒)、30、 100、150 mg/kg 単回経口投与	100又は150 mg/kg投与4時間後まで、 自発運動及び接触反応の低下が認め られた。
心血管系 (hERGチャネル)	hERGを発現する チャイニーズハム スター卵巣細胞	10~100 µmol/L <i>in vitro</i>	hERGの阻害が認められ、IC ₅₀ 値は 73 µmol/Lであった。
心血管系 (活動電位パラ メータ)	イヌ心室筋細胞	0.3、3、30、 100 µmol/L <i>in vitro</i>	心血管系パラメータに対する統計学 的に有意な変化は認められなかつ た。
心血管系 (収縮機能)	ラット摘出胸部 大動脈	0.01 ~100 µmol/L <i>in vitro</i>	収縮前大動脈の直接弛緩を誘発し た。最小活性濃度は1~3 µmol/Lで あり、30 µmol/L以上で顕著な弛緩が認 められた。
心血管系 (APD、伝導速度 及び冠血流量)	ウサギ摘出心臓 (n=6)	0.3、1、3、10、 30 µmol/L <i>in vitro</i>	Torsades de PointesのQT関連不整 脈の誘発リスクは「低」に分類され た。濃度に関連した冠血流量増加が 認められた。1 µmol/Lを超えるいく つかの濃度において、6例中3例の心 臓に心室性頻脈が認められた。
心血管系 (冠血流量、心拍 数、及び心筋収 縮力)	ラット摘出ラン ゲンドルフ灌流 心 (n=6)	0.3、3、10、 30 µmol/L <i>in vitro</i>	30 µmol/Lで心筋収縮力の増加が認 められ、3 µmol/L以上では冠血流量 増加が認められた。心拍数への影響 はいずれの用量でも認められなかつ た。
心血管系 (電気生理学的 作用)	雄モルモット/ Dunkin Hartley (12例/群)	0 (溶媒)、3.5、 17.5、35 mg/kg 静脈内投与	35 mg/kgで血圧及び心拍数の大幅な 減少、及びECGの顕著なSTセグメント 上昇が認められ、これらが2例の動物 の死因と考えられた。AV伝導時間の 延長も認められた。
心血管系 (心筋収縮力)	雄モルモット/ Dunkin Hartley (1例/群)	3.33、10 mg/kg 静脈内投与	心拍数、血圧、心筋収縮力及び左室 収縮期圧に用量依存的な減少が認め られた。
心血管系 (テレメトリー試 験)	雄ラット/ Alderley Park Wistar (3例/群)	150 mg/kg 単回経口投与	心血管系パラメータに対する影響は 認められなかった。
心血管系 (テレメトリー試 験)	雄ラット/ Han Wistar (11例/群)	0 (溶媒)、25、 75、150 mg/kg 単回経口投与	25 mg/kgで心拍数が低下し、75及び 150 mg/kgで動脈圧が低下した。顕著 ではないQA間隔減少が認められ、心 筋収縮力の増加が示唆された。

試験項目	動物種又は細胞種 例数	投与量又は濃度 投与経路	結果
心血管系 (テレメトリー試験)	雄イヌ/ビーグル (4例/群)	5、30、40 mg/kg 単回経口投与	全用量で心拍数の低下が最大8時間 まで認められた。30及び40 mg/kgで 収縮期及び拡張期血圧の最大低下が 認められ、4時間以内に回復した。同 じ用量でQTcRの持続的延長、 LVdP/dt+の増加が認められた。
心血管系 (探索的テレメト リー試験)	雄イヌ/ビーグル (4例/群)	30 mg/kg経口投与 →4時間後アテノ ロール0.5 mg/kg 又はベラパミル 0.3 mg/kg 静脈内 投与	カピバセルチブによるLVdP/dt+増加 はアテノロール投与後に軽減し、点 滴開始後4時間までに心筋収縮力の 回復が認められた。ベラパミル投与 もカピバセルチブによるLVdP/dt+へ の影響を軽減したが、アテノロール より作用は小さかった。
呼吸器系 (全身プレチスモ グラフィ)	雄ラット/ HsdHan: WIST (8例/群)	0 (溶媒)、30、 100、150 mg/kg 単回経口投与	呼吸器系パラメータへの影響は認め られなかった。
消化器系 (charcoal meal 法)	雄ラット/ HsdHan: WIST (8例/群)	0 (溶媒)、30、 100、150 mg/kg 単回経口投与	100及び150 mg/kgで胃内容排出を 用量依存的に阻害し、150 mg/kgでは腸 管輸送の減少が認められた。
腎機能	雄ラット/ Han Wistar (8例/群)	0 (溶媒)、30、 100、150 mg/kg 単回経口投与	100及び150 mg/kgで尿量増加を伴う 顕著な糖尿が認められた。全ての用 量でナトリウム及び塩化物の分画排 泄の増加が、100及び150 mg/kgでカ リウム及びリンの増加が認められ た。150 mg/kgで血漿中リン濃度のわ ずかな上昇、100及び150 mg/kgでカ リウム濃度のわずかな減少が認めら れた。

(3) その他の薬理試験

(参考情報)⁴⁷⁾

種々の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素を含む333種のパネルの *in vitro* 放射性リガンド結合及び酵素試験によりカピバセルチブを評価した結果 (10 µmol/Lの単一濃度で繰り返し測定)、333種中8種に対し顕著な阻害活性 (30%以上) が認められた。

また、7種の心臓イオンチャネルのパネルを用いた *in vitro* の電気生理学的試験において、100 µmol/Lまでの種々の濃度のカピバセルチブを評価した結果、最高濃度で7つのいずれのイオンチャネルに対しても、顕著な活性は検出されなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴⁸⁾

ICH M3 (R2) ガイドラインに従い、反復投与毒性試験に使用した動物種で適切に実施されたMTDを確定する用量設定試験から、急性毒性に関する情報を得ることができる。したがって、カピバセルチブの単回投与毒性試験は実施していない。反復投与毒性試験の一部としてMTD評価を実施した。

動物種	性別、動物数	投与経路	投与量 (mg/kg)	最小致死量 (mg/kg)
マウス	雄雌各2例/群	経口	雄：150、300、500、750、850 雌：150、300、400、450、500	500
ラット	雄各3例/群 (500 mg/kg群は1例)	経口 (2回投与)	150、300、500	500
イヌ	雄雌各1例/群	経口 (3~4回投与)	雄：5、15、40、60、90 雌：5、15、25、40	90

(2) 反復投与毒性試験⁴⁸⁾

マウスを用いた最長1ヵ月間、ラットを用いた最長6ヵ月間、イヌを用いた最長9ヵ月間の反復経口投与試験により、カピバセルチブの主要な標的器官／器官系として、インスリンシグナル伝達、心機能、腎臓系及び生殖器が特定された。カピバセルチブによる大部分の変化には、回復性又は回復傾向（休薬期間終了時に発現頻度及び／又は重症度の低下）が認められた。

動物種	性別、動物数	投与経路/ 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	雄雌各 10例/群	経口/ 1ヵ月間	雄：0、25、150、 300 雌：0、25、75、 150	150	300 mg/kg/日の雄で体重増加量の低値、すべての投与群でグルコース代謝障害、二次的変化である肝酵素及びビリルビンの高値、肝臓及び胆嚢重量の高値、並びに肝細胞空胞化の増加が認められた。 150 mg/kg/日以上雌雄の胸腺、150 mg/kg/日以上雄の精巣及びすべての投与群の雌雄の肝臓に病理組織学的変化が認められた。
ラット	雄雌各 10例/群	経口/ 1ヵ月間	0、10、30、100	10	100 mg/kg/日で体重の変化（雄で減少、雌で増加量低下）、摂餌量の減少（雄）、尿量増加、摂水量増加（雄）が認められた。血中グルコースの高値、インスリンの高値（雄）、肝臓及び膵臓の病理組織学的変化が認められた。生殖器（精巣及び前立腺又は子宮及び卵巣）の病理組織学的変化及び器官重量の変化、造血系（胸腺、骨髄、脾臓及び白血球数の変化）への影響、下垂体（雄）、甲状腺（雄）及び副腎（雌雄）の変化が認められた。 30 mg/kg/日で尿量変化が認めら

動物種	性別、動物数	投与経路/投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
					れた。病理組織学的変化及び血中グルコースの変化は100 mg/kg/日と類似していたが、頻度及び重症度は100 mg/kg/日よりも軽度であった。
ラット	雄雌各15例/群	経口/6ヵ月間	雄：0、10、30、100 雌：0、10、30、150	雄：10 雌：30	100/150 mg/kg/日で体重増加量及び摂餌量低値、30 mg/kg/日で体重増加量（雄）低値が認められた。30 mg/kg/日以上で電解質、グルコース、インスリン及び総タンパク変化が認められ100/150 mg/kg/日で顕著であった。30 mg/kg/日以上の雄で腎臓、肝臓、膵臓、副腎及び甲状腺に変化が認められた。100/150 mg/kg/日では、雌雄で胸腺、大腿骨及び胸骨の骨髓の変化が認められた。100 mg/kg/日の雄で、下垂体前葉の肥大、精巣の変性/萎縮（セルトリ細胞の空胞化を伴う）の発現頻度の増加、精巣上体の細胞残屑の発現頻度の増加及び精子数の低値が認められた。
イヌ	雄雌各3例/群	経口/1ヵ月間	0、3、10、30	3	30 mg/kg/日で体重及び摂餌量の低値が認められた。すべての用量でインスリン伝達の変化が認められ、30 mg/kg/日でQTc延長が認められた。30 mg/kg/日で、雄性生殖器（精巣、精巣上体及び前立腺）、甲状腺、副腎、膵臓、肝臓及び胸腺に病理組織学的変化が認められた。10 mg/kg/日で甲状腺、膵臓及び肝臓の変化がみられ、3 mg/kg/日でも肝臓の変化が認められた。
イヌ	雄雌各4例/群	経口/9ヵ月間	0、1.5、5、15	1.5	5 mg/kg/日以上でグルコース及びインスリン高値を伴う膵臓（ランゲルハンス島細胞空胞化）の病理組織学的変化が認められた。15 mg/kg/日で糖化ヘモグロビンの高値、精巣（精細管変性）及び精巣上体（細胞残屑）で病理組織学的変化がみられ、精巣（低値）、精巣上体（低値）、肝臓（高値）、副腎（高値）で器官重量の変化が認められた。

(3) 遺伝毒性試験⁴⁹⁾

In vitro 試験である細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ試験において、カピバセルチブの変異原性は認められなかったが、ラットを用いた小核試験で陽性を示した。150 mg/kg/日を経口投与した結果、ラットの骨髄における小核を有する未熟赤血球の発現頻度増加が認められ、無作用量は125 mg/kg/日であった。ラット骨髄において動原体が標識された小核が増加したことから、異数性誘発作用が示唆された。コメットアッセイでは、カピバセルチブを150 mg/kgで2回経口投与した結果、ラットの肝臓におけるDNA損傷の増加は誘発されなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験³⁹⁾

1) 受胎能及び初期胚の発生に関する試験 (ラット)

雄ラット (15例/群) にカピバセルチブを0、10、30及び100 mg/kg/日の用量で6カ月間経口投与し、試験10/11週に無処置雌ラットと1対1で同居させた。その結果、病理組織学的変化 (精巣の変性/萎縮、並びに精巣上体の細胞残屑及び精子数減少) 及び精巣重量の低値が認められた。交尾確認までの日数及び妊娠動物数により評価した交尾行動及び生殖能力に影響は認められなかった。着床前及び着床後胚死亡率にも対照群との差は認められなかった。

雌受胎能試験は、ICH S9ガイドラインに従い実施しなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験 (ラット)

カピバセルチブを妊娠2~16日 (第1相)、又は妊娠6日から少なくとも授乳6日 (第2相) の期間に投与し、交配後の雌ラットに対するカピバセルチブの影響を評価した。

(第1相)

雌ラット (8例/群) にカピバセルチブを0、10、30及び150 mg/kg/日の用量で1日1回経口投与した。その結果、投与期間中及び投与期間終了後の体重増加量及び摂餌量の低値が認められた。妊娠16日に、すべての用量で母動物の血中グルコースの高値が認められた。150 mg/kg/日では、胎児の軽微な内臓変異 (左側臍動脈) の増加、早期胚死亡増加の指標である着床後胚死亡率の増加、妊娠子宮重量及び胎児体重の低値が認められた。母動物に対する無毒性量及び胚・胎児に対する無作用量は30 mg/kg/日と考えられた。

(第2相)

雌ラット (8例/群) にカピバセルチブを0、10及び150 mg/kg/日の用量で1日1回経口投与した。その結果、妊娠及び授乳初期の体重増加量及び摂餌量の低値、最終投与日の母動物で血中グルコースの高値が認められた。10 mg/kg/日では、体重増加量及び摂餌量の低値が授乳初期のみに認められた。150 mg/kg/日でも、同腹児及び出生児の体重の明らかな低値が認められた。すべての用量で、カピバセルチブ投与に関連した出生児の異常は認められなかった。母動物に対する無毒性量及び生殖に対する無作用量は10 mg/kg/日と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験 (*in vitro*)

カピバセルチブは、290~700 nmにおける光吸収 (モル吸光係数 : $15923 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) が認められたが、Balb/c 3T3マウス線維芽細胞を用いた紫外線照射下及び非照射下における *in vitro* 光毒性試験では光毒性は認められなかった⁵⁰⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：トルカブ錠160 mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

トルカブ錠200 mg 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

有効成分：カピバセルチブ 劇薬

2. 有効期間

36カ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：「トルカブによる治療を受けられる方へ」、「服薬手帳」
(「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：アベマシクリブ、パルボシクリブ

7. 国際誕生年月日

2023年11月16日 (米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
トルカブ [®] 錠160 mg	2024年3月26日	30600AMX00119	2024年5月22日	2024年5月22日
トルカブ [®] 錠200 mg	2024年3月26日	30600AMX00120	2024年5月22日	2024年5月22日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年間：2024年3月26日～2032年3月25日

12. 投薬期間制限に関する情報

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る。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
トルカブ® 錠160 mg	4291082F1028	4291082F1028	129549801	622954901
トルカブ® 錠200 mg	4291082F2024	4291082F2024	129550401	622955001

14. 保険給付上の注意

「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について」

（令和6年5月21日保医発0521第1号）の記の2の(3)

(3) トルカブ錠160mg 及び同錠200mg

本製剤の効能又は効果は「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」であることから、ホルモン受容体陽性、HER2 陰性及び*PIK3CA*、*AKT1* 又は*PTEN* 遺伝子変異を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず当該検査の実施年月日を記載すること。

X I. 文 献

1. 引用文献

- 1) がんの統計編集委員会（編）：がんの統計〈2023年版〉. がん研究振興財団. 2023.
- 2) 厚生労働省：患者調査 令和2年患者調査 確定数 全国編 報告書, 第37表,
<https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0004002481> (2024年5月アクセス)
- 3) Hayashi N, et al. Breast Cancer. 2020;27(5):803–809. (PMID : 32710374) (ML-2037-JP-0044)
- 4) 日本乳癌学会（編）. 乳癌診療ガイドライン2022年版. 総説V,
<https://jbcx.xsrv.jp/guideline/2022/s/s5/> (2024年5月アクセス)
- 5) 日本乳癌学会（編）. 乳癌診療ガイドライン2022年版. 薬物療法, CQ20,
https://jbcx.xsrv.jp/guideline/2022/y_index/cq20/ (2024年5月アクセス)
- 6) 日本乳癌学会（編）. 乳癌診療ガイドライン2022年版. 薬物療法, CQ21,
https://jbcx.xsrv.jp/guideline/2022/y_index/cq21/ (2024年5月アクセス)
- 7) 日本乳癌学会（編）. 乳癌診療ガイドライン2022年版. 薬物療法, FRQ10,
https://jbcx.xsrv.jp/guideline/2022/y_index/frq10/ (2024年5月アクセス)
- 8) Alves CL, et al. Int J Mol Sci. 2023;24(5):4522. (PMID : 36901954) (ML-2037-JP-0046)
- 9) Deng L, et al. PLoS One. 2015;10(3):e0120511. (PMID : 25816324) (ML-2037-JP-0045)
- 10) Iwase H. Int J Clin Oncol. 2015;20(2):249–252. (PMID : 25666484) (ML-2037-JP-0047)
- 11) Pandey K, et al. Int J Cancer. 2019;145(5):1179–1188. (PMID : 30478914) (ML-2037-JP-0048)
- 12) Davies BR, et al. Mol Cancer Ther. 2012;11(4):873–887. (PMID : 22294718) (ML-2037-JP-0049)
- 13) Andrikopoulou A, et al. Breast. 2022;63:157–167. (PMID : 35398754) (ML-2037-JP-0050)
- 14) 社内資料 [進行固形悪性腫瘍患者を対象とした非盲検用量漸増第 I 相国際共同試験 (FTIH試験)] (2024年3月26日承認、CTD2.7.6.2.2) (ML-2037-JP-0004)
- 15) 社内資料 [日本人進行固形悪性腫瘍患者を対象とした非盲検用量漸増多施設共同第 I 相試験 (D3610C00004試験)] (2024年3月26日承認、CTD2.7.6.2.3) (ML-2037-JP-0003)
- 16) Turner NC, et al. N Engl J Med. 2023;388(22):2058–2070. (PMID : 37256976) (ML-2037-JP-0001)

- 17) 社内資料 [乳癌患者を対象とした無作為化二重盲検国際共同第Ⅲ相試験 (CAPitello-291試験)] (2024年3月26日承認、CTD2. 7. 6. 2. 1) (ML-2037-JP-0005)
- 18) TRUQAP™ (capivasertib) tablets, for oral use添付文書 (米国版)
- 19) Jones R, et al. NCRI Cancer Conference. 2016.
- 20) 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) (ML-2037-JP-0006)
- 21) 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) (ML-2037-JP-0007)
- 22) 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) (ML-2037-JP-0008)
- 23) 社内資料 [パルボシクリブ感受性及び耐性のER陽性乳癌細胞株におけるカピバセルチブとフルベストラントの併用による活性の比較 (*in vitro* 試験)] (2024年3月26日承認、CTD2. 6. 2. 2. 1. 4) (ML-2037-JP-0012)
- 24) 社内資料 [ヒト腫瘍異種移植モデルにおけるPK/PD関係 (*in vivo* 試験)] (2024年3月26日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2. 1~2. 6. 2. 2. 2. 2) (ML-2037-JP-0013)
- 25) 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) (ML-2037-JP-0009)
- 26) Ribas R, et al. Mol Cancer Ther. 2015;14(9):2035-2048. (ML-2037-JP-0014) (PMID : 26116361)
- 27) 社内資料 [AKT阻害薬カピバセルチブ (AZD5363) のエーテル型グルクロン酸抱合体 AZ14102143の *in vitro* 細胞活性] (2024年3月26日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2. 4) (ML-2037-JP-0015)
- 28) 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) (ML-2037-JP-0017)
- 29) 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) (ML-2037-JP-0018)
- 30) 社内資料 (食事の影響) (2024年3月26日承認、CTD2. 7. 6. 2. 8. 2. 2) (ML-2037-JP-0019)
- 31) 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) (ML-2037-JP-0020)
- 32) 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) (ML-2037-JP-0022)
- 33) 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) (ML-2037-JP-0023)
- 34) 社内資料 (ADME試験) (2024年3月26日承認、CTD2. 7. 6. 2. 9. 3) (ML-2037-JP-0025)
- 35) 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) (ML-2037-JP-0026)

- 36) 社内資料(母集団薬物動態解析) (2024年3月26日承認、CTD2. 7. 2. 1. 1. 2. 3、2. 7. 2. 3. 1～2. 7. 2. 3. 3) (ML-2037-JP-0024)
- 37) 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) (ML-2037-JP-0029)
- 38) 社内資料 (組織内分布試験) (2024年3月26日承認、CTD2. 6. 4. 4. 3. 1) (ML-2037-JP-0030)
- 39) 社内資料 (生殖発生毒性試験) (2024年3月26日承認、CTD2. 4. 4. 5、2. 6. 6. 6) (ML-2037-JP-0028)
- 40) 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) (ML-2037-JP-0031)
- 41) 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) (ML-2037-JP-0032)
- 42) 社内資料 (*In vitro* 代謝試験) (2024年3月26日承認、CTD2. 6. 4. 5. 2) (ML-2037-JP-0033)
- 43) 社内資料 (*In vitro* 相互作用試験) (2024年3月26日承認、CTD2. 6. 4. 7) (ML-2037-JP-0034)
- 44) 社内資料 (肝機能障害の影響) (2024年3月26日承認、CTD2. 7. 2. 3. 2. 4) (ML-2037-JP-0035)
- 45) 社内資料 (腎機能障害の影響) (2024年3月26日承認、CTD2. 7. 2. 3. 2. 3) (ML-2037-JP-0036)
- 46) 社内資料 (安全性薬理試験) (2024年3月26日承認、CTD2. 4. 2. 3、2. 6. 2. 4、2. 6. 3. 4) (ML-2037-JP-0037)
- 47) 社内資料 (副次的薬理試験) (2024年3月26日承認、CTD2. 6. 2. 3) (ML-2037-JP-0038)
- 48) 社内資料 (単回投与毒性／反復投与毒性試験) (2024年3月26日承認、CTD1. 10. 1、2. 6. 6. 2～2. 6. 6. 3) (ML-2037-JP-0039)
- 49) 社内資料 (遺伝毒性試験) (2024年3月26日承認、CTD2. 6. 6. 4) (ML-2037-JP-0040)
- 50) 社内資料 (光毒性試験) (2024年3月26日承認、CTD2. 6. 6. 8. 7) (ML-2037-JP-0041)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1) 外国における承認状況

2025年3月現在、米国、EU、日本、スイス、シンガポール、オーストラリア、イギリス、カナダ、イスラエル、ブラジル、韓国、ロシア、メキシコ、UAE、台湾、チリ、マカオ、香港、カタール、バーレーン及びアルゼンチンにおいて承認されている。

主要国のカピバセルチブの承認状況

国名又は地域	販売名	販売会社名	承認年月日
米国	TRUQAP™ (capivasertib) tablets, for oral use	AstraZeneca Pharmaceuticals LP	2023年11月16日

(2) 外国における効能・効果及び用法・用量

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

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400 mg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。

米国における効能・効果及び用法・用量

TRUQAP™ (capivasertib) tablets, for oral use

効能・効果	TRUQAPは以下の効能・効果において、フルベストラントとの併用療法により使用する。 転移性乳癌に対して少なくとも1レジメン以上の内分泌療法ベースの治療を受けて進行した患者又は術後薬物療法中若しくは術後薬物療法終了後12ヵ月以内に再発した患者で、FDAにより承認された検査で <i>PIK3CA</i> 、 <i>AKT1</i> 又は <i>PTEN</i> 遺伝子変異の1つ以上が検出されたHR陽性、HER2陰性の局所進行又は転移性乳癌の成人患者。
用法・用量	フルベストラントとの併用療法において、本剤400 mgを食後又は空腹時に1日2回（約12時間毎）、4日間経口投与し、その後3日間休薬する。病勢進行が認められるまで又は許容できない毒性が発現するまで継続すること。

2023年11月

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

日本の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書の記載とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年11月)	TRUQAP™ (capivasertib) tablets, for oral use 8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> TRUQAP is used in combination with fulvestrant. Refer to the Full Prescribing Information of fulvestrant for pregnancy information. Based on findings in animals and mechanism of action, TRUQAP can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of TRUQAP in pregnant women. In an animal reproduction study, oral administration of capivasertib to pregnant rats during the period of organogenesis caused adverse developmental outcomes, including embryo-fetal mortality and reduced fetal weights at maternal exposures 0.7 times the human exposure (AUC) at the recommended dose of 400 mg twice daily. Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects is 2% to 4% and of miscarriage is 15% to 20% of clinically recognized pregnancies in the U.S. general population.

出典	記載内容
米国の 添付文書 (続き)	<p><u>Data</u> <i>Animal Data</i></p> <p>In an embryo-fetal development study, pregnant rats received oral doses of capivasertib up to 150 mg/kg/day during the period of organogenesis. Administration of capivasertib resulted in maternal toxicities (reduced body weight gain and food consumption, increased blood glucose) and adverse developmental outcomes, including embryo-fetal deaths (post-implantation loss), reduced fetal weights, and minor fetal visceral variations at a dose of 150 mg/kg/day (0.7 times the human exposure at the recommended dose of 400 mg twice daily based on AUC).</p> <p>In a pre- and post-natal assessment, pregnant rats received oral doses of capivasertib up to 150 mg/kg/day from gestation day 6 through at least lactation day 6. Administration of 150 mg/kg/day resulted in reduced litter and pup weights.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>TRUQAP is used in combination with fulvestrant. Refer to the Full Prescribing Information of fulvestrant for lactation information. There are no data on the presence of capivasertib or its metabolites in human milk or their effects on milk production or the breastfed child. Capivasertib was detected in the plasma of suckling rat pups. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with TRUQAP.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i></p> <p>In a pre- and post-natal assessment, when capivasertib was administered to maternal rats during the lactation period, capivasertib was detected in plasma of suckling rat pups on lactation day 7 to 8. Plasma concentrations in pups were up to 0.6% of concentrations in maternal plasma in the 150 mg/kg/day group.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p>TRUQAP is used in combination with fulvestrant. Refer to the Full Prescribing Information of fulvestrant for contraception and infertility information.</p> <p>TRUQAP can cause fetal harm when administered to pregnant women.</p> <p><u>Pregnancy Testing</u></p> <p>Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating TRUQAP.</p> <p><u>Contraception</u></p> <p><i>Females</i></p> <p>Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TRUQAP and for 1 month after the last dose.</p> <p><i>Males</i></p> <p>Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TRUQAP and for 4 months after the last dose.</p>

(2) 小児等への投与に関する海外情報

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年11月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of TRUQAP have not been established in pediatric patients.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料：「適正使用ガイド」、「2段階減量時の対応について」
- ・患者向け資料：「トルカブによる治療を受けられる方へ」、「服薬手帳」

アストラゼネカ株式会社ホームページ MediChannel

<https://med.astrazeneca.co.jp/index.html>参照

