2025 年度 薬物治療塾 D コース前期 第 4･5 回目勉強会要旨

開催日時:2026 年 2 月 22 日（日）、3 月 22 日(日)13:10～16:20（Web 会議システムを用いて実施）

対象:トルカプ®錠(カピバセルチブ錠)

主な検討資料:インタビューフォーム(2026 年 3 月改訂(第 4 版)※)、審査報告書(別紙 審査報告(1)令和 5 年 12 月 22 日 、審査報告(2) 令和 6 年 2 月 15 日)、申請資料概要

※評価はインタビューフォーム第 3 版を用いて実施したが、後日確認したところ公開資料として第 4 版のみが入手可能であったため、第 4 版に差し替えた。

論文名:Capivasertib in Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer N Engl J Med. 2023.

検討理由:添付文書の適応に加え、遺伝子変異が確認できていること、フルベストラントとの併用が求められる薬剤であることから、適正使用のため検査依頼のタイミング・結果解釈・併用レジメンを具体的に整理したい。

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名): カピバセルチブ

製品名(医薬品名): トルカプ錠

参照資料: ①IF ②審査報告書 ③申請資料概要 ④文献1

文献1:MILLER, Claire, et al. A phase I study to determine the absolute bioavailability and absorption, distribution, metabolism, and excretion of capivasertib in healthy male participants. *Drug Metabolism and Disposition*, 2024, 52.9: 939-948. https://doi.org/10.1124/dmd.124.001636

静脈内マイクロトレーサー法 https://www.tno-pharma.com/MicroTracing_AMS.html

日本薬物動態学会_マイクロドーズ試験による臨床投与量でのPK予測 https://www.jssx.org/nl-30-2/tech-research-1/

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m^2 を標準的値として、/kg、/m^2 のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.29	① p41 吸収 絶対バイオアベイラビリティ（外国人データ） 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。
Ae(%)	(21)	原著論文の C^{14} 標識された薬剤を静注で微量投与する方法による。ベースになる全身クリアランスなどのデータが原著論文、インタビューフォーム、他、全てにおいて、どの試験結果の全身クリアランスを指しているのかが不明確。 ① p43 (外国人データ) 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。 ④ p945 The geometric mean (geometric CV%) renal clearance (CLR) was

		8.3 l/h (12.4%). The mean (CV%) cumulative fraction of the administered capivasertib dose recovered in urine (Fe) by the end of the sampling period was 7.4% (29.5%), and the fraction of capivasertib systemically available that was excreted unchanged in the urine [FE(geometric CV%)] was 21.1% (12.9%). **社内資料を HP から原著論文と同じ試験のデータが確認できるが、数値が異なる(21.15%)。**
CLtot(mL/min)	635	① p40 (外国人データ) 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。
Vss(L)	205	① p40 (外国人データ) 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。
fuP	0.22	① p42 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) 。 (76.8+78.9)/2 = 77.85
B/P	1.402	① p42 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) 。

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。また、同一試験で CLtot と CLR の測定値があった場合は算出した数値を記載する。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値＊＊	基準	分類
Ae(%)	(参考値:21)	<30	肝代謝型
Vss'	205/1.402≒146	>50	細胞内分布型
EH'	EH' = 〔CLH/(B/P)〕/1600 ≒ (635*0.79/1.402)/1600 = 0.22	<0.3	消失能依存型
ER'	ER' = 〔CLR/(B/P)〕/1200 ≒ (635*0.21/1.402)/1200 = 0.079	<0.3	消失能依存型
fuP	0.22	0.2<	蛋白結合非依存型

＊:B/P、もしくは B/P＝0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

＊＊:各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1)fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2)分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

注 3)Ae(%)については、不確実性を残すものの、以降の評価は肝代謝型として検討を進めた。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度・非結合形濃度
	決定因子
Vd, Vdf	VT/fuT
CLtot, CLtotf	CLintH

CLpo,CLpof	CLintH/Fa ＃(CLintH＋CLintR)/Fa
AUCiv,AUCivf	D/CLintH ＃D/ (CLintH＋CLintR)
AUCpo,AUCpof	Fa･D/CLintH ＃Fa･D/(CLintH＋CLintR)
CBssave (po), CBssavef(po)	Fa･D/τ/CLintH ＃Fa･D/τ/(CLintH＋CLintR)
t1/2	0.693･VT/(fuT･CLintH) ＃0.693･VT/{(fuT･(CLintH＋CLintR)}

＃臓器機能障害時

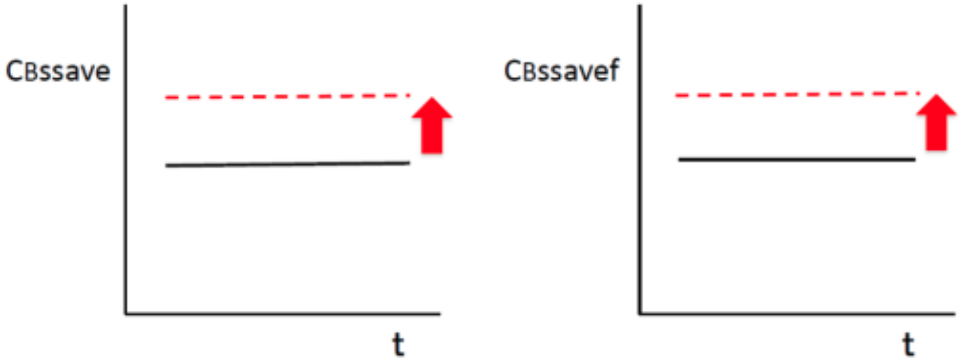
【各パラメータの変動因子による変化】

パラメータ	総濃度･非結合形濃度 変動因子の影響 （変化を↓、↑、↔で記載） CLintH↓
Vd, Vdf	↔
CLtot, CLtotf	↓
CLpo, CLpof	↓
AUCiv,AUCivf	↑
AUCpo,AUCpof	↑
CBssave(po), CBssavef (po)	↑
t1/2	↑

＊決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

CLintH の低下



【蓄積率】

投与間隔 τ ＝12 (hr)

kel= CL/Vd or t1/2 の値を使用して算出

① p38 表より t 1/2 = 10.2hr

τ ＝n･t1/2 より n＝ 1.17

蓄積係数＝1/{1−(1/2)^n} = 1.79

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

資料③ p35(85)　2.7.2.3.1.5 反復投与

480 mg BD を 4 日間投与 3 日間休薬で間欠投与したとき、Day 4 での AUC(0−12h)の平均値は、投与初日の AUC(0−12h)の 1.76 倍(0.92～2.52)であった(累積係数)(FTIH 試験[D3610C00001]

半減期を用いて計算した蓄積係数と、実データから得られた累積係数はほぼ同じ値となった。

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間=(4～5)×t1/2 = (4～5)×10.2 = 40.8 ～ 51 (h)

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

資料③ p35(85)　2.7.2.3.1.5 反復投与

母集団薬物動態解析の結果、カピバセルチブ 400 mg BD を 4 日間投与 3 日間休薬で間欠投与したときでは、大部分の被験者で血漿中濃度は Day 4 に定常状態に到達し、Week 2 以降は毎週 3 及び 4 日目の投与日に繰り返し定常状態に到達すると予測された(CAPI-MS-2022-005[第 5 部 3.3.5 項]、6.2.6 項参照)。

母集団薬物動態解析では定常状態に到達するまでに 3～4 日を要しているが、半減期に基づく計算値では 2 日程度と推定される。日数の違いがあるものの、いずれも数日以内に到達している点では共通している。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

本薬の病態変化時の薬物動態については、臨床試験は実施されておらず、母集団薬物動態解析より得られた数値であることから、変化率については参考値とする。

＜肝機能低下患者での薬物動態＞

②　P.34 より抜粋

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

肝機能の程度別に CAPI の曝露量を PPK 解析により推定した結果、肝機能(NCI Organ Dysfunction Working Group 基準)が正常な患者(505 例)に対する軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者(それぞれ 268 及び 7 例)における、投与量で補正した CAPI の①Cmax,ss 及び②AUCss の幾何平均値の比[95%CI]は、それぞれ①1.05[1.01, 1.09]及び1.13[0.93, 1.36]並びに②1.05[1.01, 1.10]及び 1.17[0.94, 1.47]であったこと。

＜母集団薬物動態解析によるデータから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率＞

項目 データがあるもので検討	決定因子	肝機能に応じた変化率			推測される変化
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	↓、↑、⇔
AUCpo,AUCpof	Fa・D/(CLintH＋CLintR)	1.05	1.17	−	↑ (↔)

＜肝機能に応じた母集団薬物動態解析によるデータの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)＞

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
CLintH	⇔	↓(↔)	

＊各変動因子について、矢印の数で変化率の相対的な大きさを表示する

＜添付文書での肝機能変化時の用量調節について＞

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。

＜考察＞

今回の評価は、肝機能障害の影響を検討することを目的とした臨床試験ではなく、母集団薬物動態解析に基づくものである。特に、中等度の肝機能障害を有する患者のデータは限られており、解析結果の解釈には留意する必要がある。また、PKパラメータの特徴付けからは、肝機能低下に伴い血中濃度が上昇する可能性が考えられる。一方、審査報告書では、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対するCAPIの用量調節は不要と考える旨が記載されている。この見解と、評価上の限界や血中濃度上昇の可能性は区別して捉える必要がある。以上から、肝機能障害を有する患者への投与に際しては、これらの点を踏まえ、慎重に使用する必要があると考える。肝機能障害時の血中濃度上昇の可能性と、肝機能障害患者を対象とした臨床試験が実施されていないことを示した添付文書の記載は、こうした注意を促すものとして適切と考える。

＜腎機能低下患者における薬物動態＞

③2.7.2.3.2.3 腎機能障害

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

＜母集団薬物動態解析によるデータから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率＞

項目 データがあるもので検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	（↓、↑、⇔）
AUCpo,AUCpof	Fa・D/（CLintH＋CLintR）	1.01	1.16	－	⇔

＜添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載＞

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。

＜考察＞

今回の評価は、腎機能障害の影響を検討することを目的とした臨床試験ではなく、母集団薬物動態解析に基づくものである。このため、腎機能低下に伴う薬物動態の変化を解釈する際には、評価方法の限界に留意する必要がある。腎機能低下時には、生体内の代謝物が血中に蓄積し、その一部が肝臓に移行して薬物代謝酵素の活性を低下させるという報告がある。こうした機序によって肝クリアランスが低下する可能性も考慮する必要があるが、今回の解析でその影響が十分に評価されているかは明らかではない。また、国際共同第Ⅲ相試験（CAPItello-291 試験）では、腎機能低下に伴い CAPI の休薬又は減量に至った有害事象の発現率が高くなる傾向が認められた。 以上から、腎機能低下時には、これらの評価上の限界と有害事象の発現傾向を踏まえ、慎重に使用する必要があると考える。

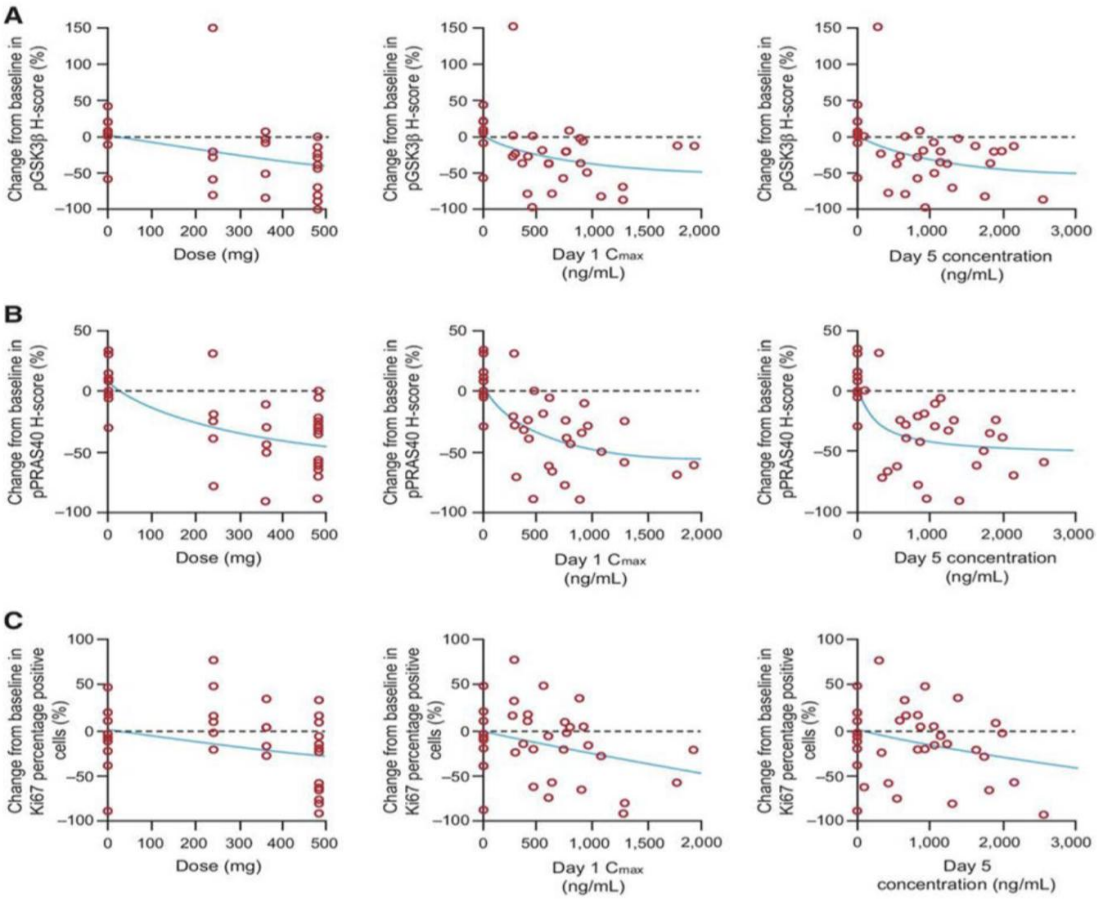
【薬力学に関する検討】

③ 申請資料概要 2.7.2 臨床薬理試験

P.48～ 2.7.2.3.4.1 薬力学及び薬物動態－薬力学関係

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

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



文献評価シート ver.2

薬物名（一般名）： カピバセルチブ

製品名（医薬品名）： トルカプ錠

論文名：Capivasertib in Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer Turner NC, et al. N Engl J Med. 2023.

参考資料：

https://clinicaltrials.gov/study/NCT04305496

乳癌診療ガイドライン 2022 年版 https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/c/

JRCT（臨床研究等提出・公開システム）：https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2080225182

19.

Jones RH, Casbard A, Carucci M, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor–positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020;21:345–357. https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30817-4/fulltext

Howell SJ, Casbard A, Carucci M, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor–positive, HER2–negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression–free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2022;23:851–864. https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(22)00284-4/fulltext

（臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。）

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

注：本シートの CONSORT 2025 該当箇所は、CONSORT 2025（BMJ 2025; doi:10.1136/bmj-2024-081124） の趣旨・用語を参照して構成しています。完全準拠（compliant）を主張せず，Referenced/Aligned の位置づけです。

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。 － CONSORT 2025：Item 7（Objectives） 本文コア：PICO 一文（対象・介入・比較・ 主要アウトカム）＋安全性にも触れる／ 登録・Protocol と整合／変更は本文で理由 補足（任意）：Estimand 等の定義細目は Protocol/SAP（本文から参照が望ましい：Item 3）	■Y ■N □NA	p2059 右上のパラグラフの最後 論文のキーワードだけ読もうとすると読み取れないが、全文で目的は示されている。 背景として、ホルモン受容体陽性 HER2 陰性乳がんの約半数では、PIK3CA および AKT1 の活性化変異と PTEN の不活性化変異によって、この経路の過剰活性化が起こること、CDK4/6 阻害剤などの過去の治療によって獲得されることもあると述べており、 また、第 II 相試験の報告論文で、過去に CDK4/6 阻害剤による治療を受けた患者を含む第 III 相試験のデータが必要と記載しており、第 III 相試験では CDK4/6 阻害剤の前治療歴のある患者を組入患者として設定している。このことは、前のパラグラフに、フェーズ II までの経緯を記載しているので、流れからは理解できる。 ただし、本論文では、Here, we present・・・と試験結果の内容を紹介するとしており、「この試験の目的は・・・」と、明確に記載することを避けている。
Introduction の限界点 ・第 II 相試験を経て、試験設定の違いが CDK4/6 阻害剤の前治療歴の患者を組入ということは読み取れるが、プラセボ比較であることはイントロダクションには書かれておらず、組入患者と使用薬剤を述べるのみで、どのように目的を達成するのかを示すには、情報不足ではないか。 ・併用療法であることがわかるとよい。 ・CDK4/6 阻害剤の新規性・有用性について記載がない。		

Method		

2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 － CONSORT 2025：Item 9（Trial design） 本文コア：型（並行/クロスオーバー等）・割付比・枠組み（優越/非劣/同等/探索）を本文に明記（参考：無作為化の要点［Item 17a–19］は本文または Protocol/SAP で把握可）。	■Y ■N □NA	p2059 右のパラグラフ TRIAL DESIGN protocol p27 Figure 1 Study design ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験であること、割り付け比の記載はあり。 多施設で実施された試験だが、結果には「多施設」と明記されるが、Method では明記されていない。 本来、デザインを述べる部分に簡潔に記載すべきではないかと考え、Y/N とした。
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準（inclusion criteria）や除外基準（exclusion criteria）の記載があるか。除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。 － CONSORT 2025：Item 12a（Eligibility） 本文 コア：組入・除外の主要条件を本文 に一覧（診断/確定基準の要点も） 補足（任意）：診断アルゴリズム等の長い 手順は補足 **組入基準**: Age≧18y（日本人≧20y） 閉経前・閉経後の成人女性および成人男性 ホルモン受容体陽性（定義あり）、HER2 陰性（米国 GL 準拠）の局所進行（原発性手術不能）または転移性乳がん（米国 GL 準拠） 再発または進行の放射線学的または客観的証拠がある転移性または局所進行性疾患。 CDK4/6 阻害剤の併用の有無にかかわらず、アロマターゼ阻害剤による治療中に病勢進行が認められた患者（定義あり） 患者は、測定可能な病変（RECIST バージョン 1.1 に従って評価）を有するか、コンピュータ断層撮影（CT）または磁気共鳴画像（MRI）によって評価可能な、同定可能な軟部組織成分を伴う少なくとも 1 つの溶骨性または溶骨性と芽球性の混合性骨病変を有すること。 患者は、現地の治験担当医師の評価に基づき、フルベストラント療法の適応となる必要がある。 東欧共同腫瘍グループ（ECOG）/世界保健機関（WHO）パフォーマンスステータス 0 または 1 で、過去 2 週間に症状の悪化がなく、平均余命が 12 週間あること。 **除外基準**: Medical conditions 内分泌療法の不適応 5 年以内の他のがん既往 直近の放射線治療 4 週間以内の大きな手術 前治療の副作用の残存 脊髄圧迫または脳転移 軟膜転移 間質性肺疾患（ILD）の既往 心機能の異常 フルベストラントまたは他の選択的エストロゲン受容体分解酵素阻害薬、あるいは AKT、PI3K、または mTOR 阻害剤の投与歴のある患者。 インスリン療法を受けている、あるいはベースラインのグリコヘモグロビン値が 8.0%（63.9 mmol/mol）以上の糖尿病患者。 骨髄・臓器機能の不全 全身疾患・感染症・凝固異常 吸収・移植・免疫不全 アレルギー・精神状態・その他	■Y □N □NA	p2060 左のパラグラフ PATIENTS Protocol p50 Inclusion criteria Age (p51) Type of patient and disease characteristics (p51) Protocol p53 Exclusion criteria 本文中に、組み入れ基準（inclusion criteria）や除外基準（exclusion criteria）の記載はあるが、明確に分けて書かれておらず、また詳細が不明で、試験を再現するにはプロトコルを参照する必要あり。 組み入れ基準（inclusion criteria）や除外基準（exclusion criteria）が多い研究のため、論文上に全てを記載することで読者が混乱を起こさないよう、試験結果に影響する重要な条件のみ記載していると考えられ、プロトコル参照と記述するのは妥当な方法と考え、Y とした。

4. 再現可能となるような詳細な各群の介入(治療やプロトコール)についての記載があるか。 — CONSORT 2025:Item 13 (Intervention details) 本文コア:用量・投与法・頻度・期 間・ 対照の中身・併用制限など再現可能 な 要点を本文に 補足(任意):手順書 /TIDieR 等は補足 (本文から所在明示)	■Y □N □NA	p2060 右のパラグラフ PROCEDURES protocol p58 6.1 Treatments administered 投与薬剤について protocol p58～61 6.1.1 Capivasertib/placebo 投与スケジュール protocol p59 Figure 3 Treatment schedule 治療期間について protocol p61 6.1.3 Duration of treatment プラセボ薬について protocol p62 6.3 Measures to minimise bias: randomisation and blinding 割り付け方法について(割り付け時の配慮あり) protocol p62 6.3 Measures to minimise bias: randomisation and blinding 本文には、再現可能となる詳細な介入については本文中に記載されず、評価時期と評価基準等のみ記載されている。 再現可能となる詳細な手順については、プロトコルに記載されるのみ。(プロトコル参照と本文に記載されるため Y とした)
5. 事前に特定され明確に定義された主要(副次的)評価項目(primary endpoint、secondary endpoints)について記載があるか — CONSORT 2025:Item 14(Outcomes) 本文コア:主要/副次アウトカムを事前に規定し、測定方法・時点・集約法を本文に 補足(任意):測定手順や機器仕様の細 目は補足 **主要評価項目:** 全患者集団および AKT 経路変異を有する腫瘍患者における、無増悪生存期間(RECIST バージョン 1.1 に基づき、治験責任医師により評価) **副次的評価項目:** 全生存期間、客観的奏効率、および安全性。 患者報告評価項目:欧州がん研究治療機構(EORTC)のコア QOL 質問票(QLQ-C30:0～100 の尺度で評価し、スコアが高いほど QOL が高いことを示す。)	■Y □N □NA	p2060 右のパラグラフ END POINT protocol p19 Objectives and Endpoints 表にまとめて全て記載あり protocol p36 3.1 Primary objectives / 3.2 Secondary objectives protocol p38 3.3 Exploratory objectives 主要評価項目は明確に本文に記載されている。 副次的評価項目は本文では詳細は記されていないが、プロトコルに詳細に記載されており、目的を達成するには妥当であると考え、Y とした。 (RECIST バージョン 1.1 自体が評価者間の誤差を少なくするための指標と思おうが、病状の進行について、第三者の評価者が評価することが多い傾向が多いが、 この試験では画像についてもブラインドされて評価していることが記載されているので、問題ないのではないか。)
6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。 — CONSORT 2025:Item 12a+25 本文コア:重症度は客観指標(例:スコア/ 病期)で定義し、群別ベースライン表を本文に 補足(任意):採点手順の細目は補足 **主要評価項目:** 無増悪生存期間(RECIST バージョン 1.1 に基づき、治験責任医師により評価) **副次的評価項目:**	■Y □N □NA	p2060 右のパラグラフ END POINT protocol p36 3.1 Primary objectives / 3.2 Secondary objectives protocol p38 3.3 Exploratory objectives protocol p69 8 STUDY ASSESSMENTS AND PROCEDURES 本文中ではエンドポイントの記載の中に、簡潔に記載されているのみだが、プロトコル p69 から詳細な記載がある。 判定者の誤差をバイアスとして含む可能性はあるものの、バイアスをできるだけ最小にするための、客観的な評価方法として確立された指標を用いているため、Y とした。

全生存期間、客観的奏効率、および安全性。 患者報告評価項目：欧州がん研究治療機構（EORTC）のコア QOL 質問票（QLQ-C30：0～100 の尺度で評価し、スコアが高いほど QOL が高いことを示す。）		RECIST バージョン 1.1 自体が評価者間の誤差を少なくするための指標と思おうが、病状の進行について、第三者の評価者が評価することが多い傾向が多いが、 この試験では画像についてもブラインドされて評価していることが記載されているので、問題ないのではないか。
7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。 — CONSORT 2025：Item 10（Changes with reasons） 本文コア：何を・いつ・なぜ変更したかを本文に（変更なしなら“変更なし”と明記可） 補足（任意）：変更の全文記録は補足	□Y □N ■NA	なし
8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 — CONSORT 2025：Item 16a（Sample size） 本文コア：α/検出力/効果量（MCID 等）/ 分散やイベント/欠測率など全仮定を数 値で本文に 補足（任意）：式・シミュレーション・ソフト は SAP/補足	■Y □N □NA	p2061 Statistical Analysis Protocol p100 9.2 Sample size determination 本文にもプロトコルと同様に詳細に記載されているため Y とした。
9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。 — CONSORT 2025：Item 16a（Assumptions） 本文コア：想定効果量の数値と臨床的根 拠（先行 RCT/MCID 等）を本文に 運用メモ：数値（Δ）とその根拠（MCID/先 行 RCT/規制値/患者価値など）を本文 に。サンプルサイズの仮定と実際の主要 エンドポイントの Estimand が整合している かも確認（例：欠測・治療逸脱の扱い）。 事後パワー計算の記載は不要（非有意 結果の“言い訳”と誤解されうる）。 補足（任意）：根拠文献の詳細は補足 プロトコルの記載： 無増悪生存期間（PFS）：全対象集団における PFS。層別化因子で調整した層別化ログランク検定を用いて解析する。 層別化 Cox 比例ハザードモデル（同値処理＝Efron 法）から、ハザード比（HR）（カピバセルチブ＋フルベストラント対プラセボ＋フルベストラント）と対応する 95%信頼区間（プロファイル尤度法を用いて算出）を提示する。HR＜1 はカピバセルチブ＋フルベストラントの優位性を示す。	■Y □N □NA	本文に記載なし Protocol p26 Statistical methods Protocol p103 9.4.1.1 Primary endpoint: PFS in the overall population 事前に設定した差についての記載は、本文中には見られないが、プロトコルに記載あり。HR＜1 で、カピバセルチブ＋フルベストラントの優位性を示すとしており、一般的な基準を用いている。参考文献からは、試験の内容に応じて、結果の解釈には配慮することが必要であるとされるが、それぞれの試験に応じて議論すべきことと考え、一般的な基準を用いることに問題はないと考えて Y とした。 （以下、論文参照） SASHEGYI, Andreas; FERRY, David. On the interpretation of the hazard ratio and communication of survival benefit. *The oncologist*, 2017, 22.4: 484-486.）
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。 — CONSORT 2025：Item 16b（Interim & stopping） 本文コア：有無、回数/時点（トリガー）、停止規則名、事前規定、誰が審査/決定（盲検状況）を本文に	□Y ■N □NA	本文中にプロトコルにも記載なし protocol p26 Data Monitoring Committee: protocol p27 Statistical methods（4 つ目のパラグラフ） protocol p99 9.2 Sample size determination（2 つ目のパラグラフ） protocol p109 9.5 Interim analyses

補足（任意）：閾値・α 消費関数・シミュレーション等は SAP/Protocol（本文から参照）		中間解析が行われているが、中止基準は記載していない。 第Ⅲ相試験である本研究の目的から、試験期間中の想定外の有害事象等による中止が考えにくいことから、中止基準が設定されていないことは問題とはならないと考える。
11. ブラインドについての記載があるか － CONSORT 2025：Item 20a/20b（Blinding） 本文コア：誰（参加者/治療者/評価者/解析者）を盲検化、どう担保、緊急開鍵方針を本文に 補足（任意）：資材の詳細や運用細目は補足	■Y □N □NA	プラセボ薬について protocol p62 6.3 Measures to minimise bias: randomisation and blinding プロトコルに詳細な記載あり 実薬とプラセボで外観および包装を同一にしていること、ランダム化スキームにリンクされた固有のキット識別 ID を記載したラベル貼付により、調剤時のマスキングも可能となること、インタラクティブ・ボイス・レスポンス・システム（IVRS）/IWRS ユーザーマニュアルが用意され、逸脱を回避する施作がなされていることから、盲検化手法としては妥当な方法と考える。
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。 － CONSORT 2025：Item 21a/21c/21d 本文コア：各アウトカムの主解析モデル・共変量、欠測の扱いと仮定、追加解析（サブグループ/感度）は事前規定か事後かを明記し、多重性の扱いを本文に（可能なら交互作用検定の扱いも明記）。 補足（任意）：式・コード・細設定は SAP/補足 主要評価項目： 有効性データの報告およびベースライン特性：全解析対象集団（FAS） 無増悪生存期間（PFS）：全対象集団における PFS。層別化因子で調整した層別化ログランク検定を用いて解析する。 層別化 Cox 比例ハザードモデル（同値処理＝**Efron 法**）から、ハザード比（HR）（カピバセルチブ＋フルベストラント対プラセボ＋フルベストラント）と対応する 95%信頼区間（プロファイル尤度法を用いて算出）を提示する。HR＜1 はカピバセルチブ＋フルベストラントの優位性を示す。	■Y □N □NA	p2061 右のパラグラフの最後の 3 行に、プロトコル参照と記載される。 Protocol p26　Statistical methods Protocol p27 最終行～p283 行目　主要評価項目の解析を行う時点について記載。 Protocol p102　9.4 Statistical analyses プロトコル参照としてプロトコルに詳細に記載されており、統計学的手法の採用の根拠とともに説明があり、納得できるものと考え、Y とした。 主要評価項目の Cox 比例ハザードモデルでは、Efron 法を採用しているが、タイ（tie:イベント発生の時間が複数の対象者で同じになること）が存在する場合にバイアスが少なく精度が高いとされること、打ち切りが多い場合は Efron 法が適しているという報告などから、妥当な方法と考える。
13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。 資金提供者の役割の記載を含む。 資金提供元と利害関係のない研究者が試験をデザインし、データ解析も利害関係のない者が行うことが望ましい。 － CONSORT 2025：Item 5a/5b 本文コア：資金源と関与（設計/解析/投稿可否）を本文に、著者 COI を本文または本文から参照 補足（任意）：ICMJE 開示フォーム等は補足	■Y □N □NA	p2061 TRIAL OVERSIGHT protocol p26. DATA Monitoring Cmmittee / Statistical methods protocol p109 9.5.1 Independent data monitoring committee (IDMC) スポンサー企業（開発企業）が資金提供を行なっているが、データ解析は臨床研究機関（コーヴァンス社）によって実施していること、倫理審査委員会との関係、著者について記載あり。 安全性モニタリングは委員会を設置。 執筆にかかる部分では、原稿の初稿は、筆頭著者とスポンサーが雇用する著者が共同で作成。その後の原稿作成における編集およびメディカルライティングの支援は、スポンサーの有償代理人（著者ではない）によって提供され、その後、すべての著者がデータの解釈、原稿の執筆および査読に携わっていると記載。

Method の限界点

・スポンサー企業の資金提供は避けられないこととしても、論文初版におけるスポンサーの関与が大きいことでの、開発側の意図が論文に反映されやすい状況と考える。

・組入時の診断および各種評価指標の評価方法は、ガイドラインに掲載されている方法を含め、過去に客観的手法として確立された（臨床試験などを通して客観的手法としての信頼性を評価済み）方法を採用することに加え、対応できない場合は根拠を持って定義することで、客観性を保証することに努

めており、その点は評価できる。ただし、読み手側は、100%の信頼性があるものと思わず、許容範囲ではあるが、主観に基づく報告がバイアスとして存在することを認識しておくことも必要である。
・AKT pathway-altered population は割付因子にはなっていない。

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。 フローチャートの図示を含む — CONSORT 2025：Item 22a（Flow） 本文コア：割付→割付け介入を受けた→主要解析までの各群人数と理由を本文に（フロー図の使用を推奨。形式は任意）。	■Y □N □NA	p2063 PAITIENTS Appendix p8 Figure S1.
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 — CONSORT 2025：Item 22b 本文コア：各群の脱落/追跡不能の数と理由、解析からの除外があれば“時点と理由”を本文に。ITT 原則に反する除外は理由を明示。 （注）脱落・追跡不能を固定%閾値で一律評価しない。各群の人数と理由を本文に明示し，解析からの除外は“時点と理由”を本文に（ITT 原則に反する除外は理由を明示）。	■Y □N □NA	本文中に詳細な記載はなし。 Appendix p8 Figure S1. 図中に記載あり。 主要評価項目が、無増悪生存期間で、図中のデータの数値をもって脱落率を算出することは、意味がないこととして、Y とした。
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 — CONSORT 2025：Item 23a 本文コア：登録開始/終了日、追跡完了日を本文に（年月日が望ましい）。	■Y □N □NA	p2063 PAITIENTS　1-2 行目 参加者の登録期間の記載あり p2063 TREATMENT　1 行目～右のパラグラフ 9 行目 介入期間（投薬の期間）が記載される。 p2064　Figure 1. および 3. の表中に追跡期間の月数が示されるのみで、年月日の記載ではないが、試験デザインの特性から Y とした。
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。 — CONSORT 2025：Item 23b 本文コア：予定外の早期終了/中止は理由（有効性/無益性/安全性/運営等）を本文に 補足（任意）：閾値等の詳細は SAP/補足	■Y □N □NA	Treatment At the primary analysis (data-cutoff date, August 15, 2022) 63 patients (17.7%) were continuing to receive treatment with capivasertib and 43 (12.3%) were continuing to receive placebo.
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載がある か。臨床的特徴を示す表を含む。 — CONSORT 2025：Item 25 本文コア：年齢・疾患指標など主要ベースライン特性を群別表で本文に 注：ベースライン特性の有意差検定は原則推奨されない。無作為化が崩れていなければ、差は偶然によるものであり、臨床的予後重要度と不均衡の大きさで判断する。 補足（任意）：拡張表は補足	■Y □N □NA	p2062 Table1 組入れ基準として設定された項目のうち、主要評価項目の評価のために重要な項目は表中に記載されている。 また、それらの項目については、盲検化の際に層別化して登録されるように事前に計画しているため、RCT 等では脱落による影響の大きさが問題になると考えるが、本試験の主要評価項目は無増悪生存期間であり、組入時点での患者がベースラインとなるため、臨床的に大きな差が生まれることは考えにくい。必要なデータも示されていることから、Y とした。 一定数の患者数が得られる項目の多くは、群間において大きな差が見られておらず、差がある項目でも 10%以内の差であり、必然的なものとして考えることができる。患者数が少ない項目では見られる群間における差についても、必然と考えられ、これらは、限界点として考察すれば良いと考える。

		母数の多い項目間で、他の項目に比較して差が見られたのは、以下の項目。 **Overall Population：** Postmenopausal or menopausal status（閉経） ― no. (%) 287 (80.8) 260 (73.7) No. of previous therapies for advanced breast cancer ― no. (%) §：1 235 (66.2) 208 (58.9) No. of previous endocrine therapies for advanced breast cancer ― no. (%)：1 287 (80.8) 252 (71.4) **Patients with AKT Pathway-Altered Tumors：** ECOG performance-status score ― no. (%)ǂ ：1 93 (60.0) 97 (72.4) ECOG performance-status score ― no. (%)ǂ ：2 62 (40.0) 36 (26.9)
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。 ― CONSORT 2025：Item 21b 本文コア：有効性/安全性/感度など各解析集団の定義と群の扱い（ITT/mITT/PP/Safety）を本文に 補足（任意）：運用細目は補足	■Y □N □NA	本文の結果には記載がない。 主要評価項目については、protocol に全解析対象集団（FAS）をベースラインとして、追跡することが明記されており、Cox 比例ハザードモデルの解析として妥当であるため、問題ないと考えた。 ただし、安全性評価のデータ含め、本文中も Appendix も「overall population」「AKT pathway-altered population」と記載しており、曖昧さが残る。
20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果―リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。 ― 本文コア：各群の結果＋効果推定量（例：RR／OR／HR／平均差 等）＋95%CI。二値は相対（RR/OR/HR）と絶対（risk difference〔ARR〕）の両方を併記。必要に応じて number needed to treat for benefit or harm（NNT/NNH） を補助的に併記。 補足（任意）：拡張図表は補足	■Y □N □NA	Figure1. Figure 2. Figure 3. いずれも図中に記載あり。
21. 解析で得られるP値が記載されているか。 有意差あり、有意差なしが判定されたＰ値がどの程度であるか評価するため重要な情報。 ― CONSORT 2025：Item 26（Estimation）＋Item 21a（Statistical methods） 本文コア：本文の主は「群別結果＋効果量（推定値）＋95%CI」。二値アウトカムは相対（RR/OR/HR）と絶対（risk difference〔ARR〕）を CI 付きで併記。P 値は“実数値”での併記は可だが，P 値のみの報告は不可。多重性や事前規定/事後探索の別も明示して解釈。必要に応じて NNT/NNH を補助的に併記（ベースラインリスクと追跡期間に依存）。	■Y □N □NA	Figure1. Figure 3.図中に記載あり。 Figure 2.はフォレストプロットであり、ここでは p 値必要なし。
22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか ― CONSORT 2025：Item 15＋27 本文コア：定義/収集・評価法/期間を本文に示し、群別の主要 AE 頻度を本文に	■Y □N □NA	p2067 Table.2 および 右パラグラフの SAFETY に記載あり。 プロトコル通り Grade 評価に基づき、データが示されており Y とした。

（長い一覧は補足）。用語は“harms/AE” を推奨。 補足（任意）：全一覧表は補足に		

Result の限界点

・アジア人は全体の 30%未満。臨床症例での外挿には、組入れられた人種差を考慮する必要あり。
・CDK4/6 既治療 69%。早期抵抗性症例が多めになるのではないか？
・OS（副次評価項目）はデータカットオフ時点で未成熟。最長約 28 か月追跡、18 か月 OS 率を報告。中央値 OS は未到達。
・患者報告アウトカム（PRO: Patient-Reported Outcomes）は、限られた観察期間での評価。

Discussion		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか — CONSORT 2025：Item 29（Interpretation） 本文コア：結果に即して利益/害のバランス、臨床的重要性、既存エビデンスとの整合を考察し、統計的有意差 ≠ 臨床的重要性を明確化。 運用メモ：95%CI と MCID（Δ）で臨床的重要性を評価。二値は相対（RR/OR/HR）と絶対（ARR/NNT）を併記。NNT 等の絶対効果はベースラインリスクと追跡期間に依存するため、対象集団と期間を併記して解釈。	□Y ■N □NA	結果には必要なデータを示しているが、ディスカッションで統計的なデータに関する考察は述べていないので N とした。
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。 — CONSORT 2025：Item 30（Limitations） 本文コア：一般化可能性（適用性）は「限界」の一部として記載。 研究集団・医療環境・併用療法等の差が効果推定の適用に与える制約を他の限界（バイアス源、不精確性、多重性があればそれも）と併せて述べる。	□Y ■N □NA	プロトコルが正しいことを前提に、結果から効果について有意性があると示していることは、対象患者において適用可能であることを示しているが、結果→結論を短絡的に述べており、バイアス等について全く触れられていない。 有害事象においては下痢、発疹、高血糖のみについて触れているが、Table2 から読み取れる、30%以上の発生率を示した Rush（血管拡張？頭部・顔面の紅潮？）、吐き気については、記載しない根拠が重症度が低いことから述べていないので許容範囲としても、G3の報告がある無力症や血液系の副作用について、問題としなかった理由を述べても良いのではないかと考えた。
25. 試験の限界について記載があるか。 — CONSORT 2025：Item 30（Limitations） 本文コア：潜在的バイアス源・不精確性・多重性・一般化可能性の制約を本文に	■Y □N □NA	p2068 DISSCUSSION の 2 つ目のパラグラフ 効果： 「以前の治療によって獲得された AKT 経路の変化は、この試験で分析された組織には存在していなかった可能性があることに留意すべきである」と、今回の試験では不明であることを限界点として述べている。 最後から 2 つ目のパラグラフ 安全性： 高血糖の発現率の低さについて、「間欠投与スケジュールを反映している可能性」を述べているが、他の試験では高いことも示して、限界点として記述されている。
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。 — CONSORT 2025：Item 29（Interpretation） 本文コア：目的と主要結果の整合、利益/害バランス、臨床的含意を簡潔に述べる（過度な一般化や他研究の選択的引用は避ける）。	■Y □N □NA	p2067-2068 結論の最初と最後のパラグラフにおいて、記載あり。得られたデータのみから明確に述べている。 BOLERO-2、SOLAR-1、CAPItello-291 試験における有害事象の発現率は、使用された CTCAE バージョンの違いや試験間の固有の差異により直接比較することはできないことを述べているが、結果が有利になるように記載するために引用しているとは考えにくく、限界点に繋げているので、問題ないと考える。

Discussion の限界点

・有効性評価は PFS を中心としている点：本試験の有効性評価は主として PFS に基づいており、OS のようなより直接的な臨床的ベネフィットを示す指標ではないため、解釈には一定の注意が必要である。
・AKT 経路異常の有無に基づく解釈には限界がある：AKT シグナル伝達経路の異常を有しない患者群の結果は探索的解析に基づくものであり、当該集団には遺伝子検査結果不明例も含まれているため結果の解釈には慎重さが求められる。また、解析に用いた組織が前治療後の腫瘍状態を十分に反映していない可能性や、無作為化がAKT経路異常の有無で層別化されていない点も考慮する必要がある。
・比較対象がフルベストラント単独である点：本試験で示されたのはフルベストラント単独に対する上乗せ効果であり、他の治療選択肢との比較に基づく位置づけまではあきらかではない。

Y：はい、N：いいえ、NA： Not Applicable 該当しない

CONSORT 2025 の略語ミニ解説
・ CONSORT：Consolidated Standards of Reporting Trials（ランダム化試験の報告基準）
・ PICO：Population / Intervention / Comparison / Outcome（対象・介入・比較・主要アウトカム）
・ Protocol：試験計画書（方法の原本）
・ Statistical Analysis Plan（統計解析計画書）※原文では SAP の略語は未使用
・ Estimand：評価する“効果”の定義（誰に・何を・いつ・欠測/逸脱の扱い など）
・ CI（Confidence interval）：信頼区間；効果量の不確実性
・ TIDieR：Template for Intervention Description and Replication（介入記述テンプレート）
・ MCID（Minimal Clinically Important Difference）：最小臨床重要差
・ Risk difference（＝absolute difference）：絶対効果差（略 RD、＝ARR）
・ RR（Relative risk / Risk ratio）：相対リスク（CI を付して報告）
・ Odds ratio（OR）：オッズ比（CI を付して報告）
・ HR（Hazard ratio）：ハザード比（CI を付して報告）
・ Number needed to treat for benefit or harm（NNT）：補助的に併記可。基準リスクと追跡期間に依存し、固定しきい値での一律評価は不可
・ Harms（有害事象）／Adverse events（AE）：収集・評価方法を明記。閾値で選別せず全てのハームを報告（詳細は補足へ可）
・ COI（Conflicts of Interest）：利益相反
・ ICMJE（International Committee of Medical Journal Editors）：国際医学雑誌編集者委員会
・ alpha-spending function（α 消費関数）：総 α を情報量比で各中間解析に配分→全体の α を管理（Lan-DeMets；例：O’Brien-Fleming）

審査報告書評価シート

薬物名（一般名）：カピバセルチブ
製品名（医薬品名）：トルカプ錠 160 mg、200 mg
参考資料：
審査報告書（別紙 審査報告（1）令和 5 年 12 月 22 日 、審査報告（2） 令和 6 年 2 月 15 日）、添付文書（2026 年 3 月改定（第 3 版））、医薬品リスク管理計画書（令和 8 年 1 月 30 日）

＜承認審査の評価＞

①審査の概要

1. 有効性

申請者

P45

手術不能又は再発乳癌患者においてPFS を延長することは、腫瘍増悪までの期間を延長させることにより疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えられること等から、CAPItello-291 試験の主要評価項目としてPFSを設定

P53

、PIK3CA/AKT1/PTEN 遺伝子変異の有無にかかわらず、CAPI/FUL 投与の有効性は期待できる

・変異陰性集団におけるPFS 及びOS の結果について、ITT 集団と明確に異なる傾向は認められなかったこと
・変異陰性集団において認められたPFS の効果の大きさには、臨床的意義があると考えること

機構
P45
CAPI 群で発現率の高く、特徴的な有害事象（高血糖、下痢、皮膚障害等）が認められていることを踏まえ（7.R.3.1 参照）、CAPItello-291 試験の治験責任医師が投与群の割付けを推測できた可能性、及び主要評価項目（治験責任医師判定によるPFS）の結果解釈に及ぼす影響について説明を求めた

P53
当該試験の対象患者のうち、変異陽性集団に対するCAPI/FUL 投与の有効性は示されたと判断
・主要評価項目の一つとされたPFS について、プラセボ群に対するCAPI 群の優越性が示され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと
・副次評価項目とされたOS について、プラセボ群と比較してCAPI 群でOS が短縮する傾向は認められていないこと
・日本人の患者数は限られており、検討には限界があるものの、上記の日本人集団の結果について、全体集団と明確に異なる傾向は認められなかったこと
変異陰性集団については、PFS 及びOS に関して変異陽性集団と類似した結果であったとは言えないこと、変異陰性集団で認められたPFS の効果の大きさは限定的であったこと等から、変異陰性集団に対するCAPI/FUL 投与の有効性が示されたとは判断できない。

添付文書における記載（該当箇所があれば抽出）
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

5.3 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

意見
効能効果について、遺伝子変異陽性の患者に限定していることが添付文書にて確認できている

臨床試験に組み込まれた閉経前の患者について、。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旨の記載あり → 実臨床では注意が必要か？

そもそもなぜはじめからBICRでの判定にしなかったのか？ あとからBICRに耐えうるデータを取得することができるのか？

OSの評価が18か月時点であることに疑問ありとの意見あり。

OS評価が18か月時点であることについて:
「PFS の主要解析時に OS の解析は計画されていなかったが、FDA からの助言を受けて主要評価時に OS に対する悪影響の有無（CAPI 群で OS が短縮する傾向がないか）を確認する」目的で、18 か

月時点の解析が追加実施されたと記載されている。OS を主要評価項目としない場合でも、無作為化比較試験では OS を安全性（harm）評価として事前規定し、早期に不利益シグナルがないか確認することが推奨されている。したがって、本試験では①主要解析（PFS）と同一の data-cut off のタイミングで解析し、結果提示のタイミングをそろえ、②追跡期間が限られる中でも、もし治療関連毒性等により生存が不利益方向に影響する場合は比較的早期から乖離が現れ得る点を踏まえ、18 か月時点での「害の除外」を目的とした OS 確認を行ったものと考えられる。
しかしながら、18か月目の data-cut off 時点での死亡者数が少ないために試験の正式な解析はできていないことに留意しなければならない。
参考：Approaches to Assessment of Overall Survival in Oncology Clinical Trials*Draft Guidance for Industry* August 2025

2. 安全性

申請者

P57 下痢

CAPItello-291 試験における下痢の発現状況は、表43 及び表44 のとおりであり、認められた事象はいずれもMedDRA PT の「下痢」のみであった

CAPI群vsプラセボ 全Grage 72.4%:20%、 Grade3以上 9.3%:0.3%

P60 高血糖

AKT 受容体はインスリンのシグナル伝達経路において重要な役割を果たしていることが報告されており(Mol Med 2004; 10: 65-71 等)、CAPI がAKT を阻害することで高血糖を発現すると考えられるリスク因子の特定は困難(重篤な高血糖患者が少数であるため)

CAPI群vsプラセボ 全Grage 19.4%:4.3%、 Grade3以上 2.8%:0.3%

P61 皮膚障害

CAPI群vsプラセボ 全Grage 60.0%:20%、 Grade3以上 16.6%:0.6%

P62 腎障害

CAPI群vsプラセボ 全Grage 7.6%:1.1%、 Grade3以上 1.4%:0.3%

P65 QT延長

CAPI群vsプラセボ 全Grage 0.8%(n=3): - %、 Grade3以上 0.3(n=1)%: - %

機構

P58 下痢

臨床試験における下痢の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある

P60 高血糖

CAPI との因果関係が否定できない重篤な高血糖が認められていることを考慮すると、CAPI 投与に際して高血糖の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における高血糖の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断

P62 皮膚障害

API 投与によりGrade 3 以上を含む皮膚障害が認められていること、CAPI との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が認められていることを考慮すると、CAPI 投与に際して皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における皮膚障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある

P64 腎障害

重篤な腎障害が認められた患者は限られていること等から、現時点においてCAPI 投与による腎障害の発現リスクについて、明確に結論付けることは困難である。

CAPI との因果関係が否定できない重篤な腎障害が認められていることに加え、CAPI の毒性試験において腎障害に関連する所見が認められたこと(5.1.2 参照)等を考慮すると、腎障害の発現には注意が必要。
臨床試験における腎障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断。

P65 QT延長
QT 間隔延長が認められた患者は限られていること等から、現時点においてCAPI 投与によるQT 間隔延長の発現リスクについて、明確に結論付けることは困難である。
CAPI の安全性薬理試験においてQT 間隔延長に関連する所見が認められたこと(3.1.3.2.2参照)等を考慮すると、QT 間隔延長の発現に注意が必要。
臨床試験におけるQT間隔延長の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、QT間隔延長について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断。

P68 その他
骨髄抑制について特別の注意喚起は必要ない。しかしながら、プラセボ群と比較してCAPI 群において多い傾向が認められたことから、臨床試験における骨髄抑制の発現状況について、添付文書等を用いて情報提供することが適切と判断。
低血糖、ILD、肝障害については現段階での注意喚起は不要

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)
7 用法および用量に関連する注意
副作用発現時の用量調節基準(高血糖、下痢、皮膚障害、その他)

8. 重要な基本的注意 → 高血糖

9 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴のある患者 → DMまたはBSコントロール不良
9.2 腎機能障害患者
9.3 肝機能障害患者

11 重大な副作用 → 高血糖、下痢、皮膚障害、その他

11.2 その他の副作用 心電図QT延長、糸球体濾過率減少 1%未満

意見
高血糖、皮膚障害、下痢は定期的なモニタリング
重篤な有害事象について、添付文書に記載あり。減量基準等についても細かく記載されている印象。

添付文書には「11.1.2 重度の下痢(9.3%)」のみが記載されている。7.2項には、下痢発現時の用量調節基準についても記載があるものの、11.1.2項の内容はきわめて簡潔であるように感じられる。

4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者

P70-

アロマターゼ阻害剤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に対して、プラセボ/FUL 投与と比較してCAPI/FUL 投与の高い臨床的有用性が示されたと考えることから（7.R.2 及び7.R.3 参照）、CAPItello-291 試験のすべての対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

アロマターゼ阻害剤による治療歴のない内分泌療法歴を有する患者に対しても、CAPI/FUL 投与の有効性が期待できると考える。（タモキシフェンに対する耐性を獲得したヒト乳癌由来細胞株に対して、CAPI とFUL の併用による

増殖抑制作用が認められたことが報告されている：in vitroでの作用に限られている）

「ER 陽性」と「ER 陰性かつPgR 陽性」はいずれも同じ治療選択を行う患者集団（HR 陽性）として取り扱われていること（国内診療ガイドライン等）を考慮するとER 陰性かつPgR 陽性乳癌の患者もCAPI/FUL 投与の対象となると考える。

内分泌療法歴のない患者に対するCAPI/FUL 投与、及び術前・術後薬物療法としてのCAPI/FUL投与について、有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、いずれも推奨できないと考える。

効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、CAPIの申請効能・効果を「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。

・内分泌療法剤による治療歴のない患者におけるCAPI の有効性及び安全性は確立していない。

・CAPI 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。

CAPI/FUL 投与はCAPItello-291 試験の結果に基づき、CDK4/6 阻害剤による治療歴のある患者に対しても有効性が期待できることから（表34 参照）、これらの患者に対する治療選択肢として推奨されると考える。

有効性について、PIK3CA/AKT1/PTEN 遺伝子変異の有無により明確に異なる傾向は認められなかった（7.R.2.3 参照）。また、安全性について、変異陰性集団及び変異陽性集団で有害事象の発現状況に明確な差異は認められず（表66）、CAPI/FUL 投与は忍容可能であった。したがって、PIK3CA/AKT1/PTEN 遺伝子変異の有無によらず、CAPI/FUL 投与はCAPItello-291 試験の対象患者全体に対して推奨される。 ← 最後まで変異陽性／陰性でもめている。。。

機構

P71-

CAPItello-291 試験の対象患者のうち、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HR 陽性かつHER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対してCAPI/FUL 投与の臨床的有用性は示されたと判断

CAPItello-291 試験における変異陰性集団の結果は探索的な部分集団の結果であり、解釈に注意を要するものの、PFS 及びOS の結果は変異陽性集団と類似しているとは判断できない
変異陰性集団における、CAPI/FUL 投与の臨床的有用性が示されたとは判断できない。したがって、効能・効果はPIK3CA/AKT1/PTEN 遺伝子変異陽性に限定する必要があると考える。

内分泌療法歴のない患者に対するCAPI/FUL 投与は推奨されないと考えることから、効能・効果は内分泌療法後に増悪した乳癌である旨を記載することが適切と判断

CAPItello-291 試験の対象がアロマターゼ阻害剤による治療歴のある患者であったことについて添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、CAPI の効能・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」と設定することが適切と判断
・CAPI 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。
・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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、CAPI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。

CDK4/6 阻害剤による治療歴の有無にかかわらず、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬物療法を優先すべきかに関して不明

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)
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

5.1 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。

意見
申請者と機構は遺伝子変異の有無で意見が割れていたが、最終的に適応症としては遺伝子変異のある患者に対する適応症にまとまっている。

本邦では内分泌療法後に再発した患者に対する選択肢のひとつ。他の選択肢(CDK4/6阻害剤など)との使い分けについて、どちらが優位か否かといった点は不明。

NCCN ガイドライン(V.5.2023):
CDK4/6 阻害剤と内分泌療法の併用後に増悪したPIK3CA/AKT1/PTEN 遺伝子変異を有するHR陽性
かつHER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する治療としてCAPI/FUL 投与は推奨される。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目（　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　）
評価

2. 重要な潜在的リスク

項目（ 腎機能障害、QT 間隔延長　）
評価 骨髄抑制について、追記しても良いのではないか

3. 重要な不足情報

項目（ 該当なし　）
評価 骨髄抑制については記載なし？

③ コスト面の評価（既存薬との治療費の比較）

トルカプ錠 160 mg：11,116．2円
トルカプ錠 200 mg：13,493.2 円
フェソロデックス 250 mgシリンジ：38,401 円
＜通常＞

- **トルカプ錠（カピバセルチブ）**

1 回 400 mgを 1 日 2 回、4 日間投与 ➡ 13493.2 円 ×2tab ×2 回 ×4 日間 ＝ 215,891.2 円
1 月あたり 863,564.8 円

- **フェソロデックス（フルベストラント）**

1 回 500 mg （250 mgシリンジを2筒）、初回、2 週後、4 週後、以後 4 週ごとに 1 回
1 回あたり 76,802 円
初めの 1 か月間は初回、2 週間後の 2 回分 → 153,604 円
翌月より 4 週 1 回 → 76,802 円

フルベストラント単剤に比べて 1 か月あたり 863,564.8 円の薬剤費が追加で必要となる。
臨床試験での治療成績を考慮すると・・・！？

;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;