

事例検討⑥ 資料

Capivasertibについて

アカデミア・アセンブリ 全体会議 検討日

- (1) 2024年06月27日 (木)
- (2) 2024年07月25日 (木)
- (3) 2024年11月28日 (木)
- (4) 2024年12月26日 (木)

注意事項

- この資料は、アカデミア・アセンブリ全体会議における事例検討の際に提示されたものです（一部修正が加えられている場合があります）。
- 薬剤の使用に関しては、必ず最新の添付文書をご参照ください。本資料には本邦未承認の情報が含まれる場合がありますが、そのような使用を推奨するものではありません。
- 医学・薬学の知見は日々更新されるため、本資料の内容が最新の科学的根拠と一致しているとは限りません。必ず最新の研究やガイドラインを確認してください。
- 本資料の利用によって生じた損害や不利益について、アカデミア・アセンブリおよび資料作成者は一切の責任を負いかねます。
- 許可なく本資料を二次利用または配布することはご遠慮ください。
- 本資料の情報には、外部文献やガイドラインを参照したものが含まれています。詳細については、該当する出典をご確認ください。
- 本資料は一般的な情報提供を目的としたものであり、特定の患者への適用可否については、必ず専門家の判断を仰いでください。
- また、アカデミア・アセンブリにおいて実施したアンケート調査の結果は、特定の治療を推奨するものではありません。

(1) 2024年06月27日 (木)

Capivasertibとコンパニオン診断

CAPItello-291試験

本試験には国内で承認された効能又は効果と異なる成績が含まれますが、承認時に評価された試験成績であるため紹介しています。

ホルモン受容体陽性乳がん

Capivasertib (トルカブ®)

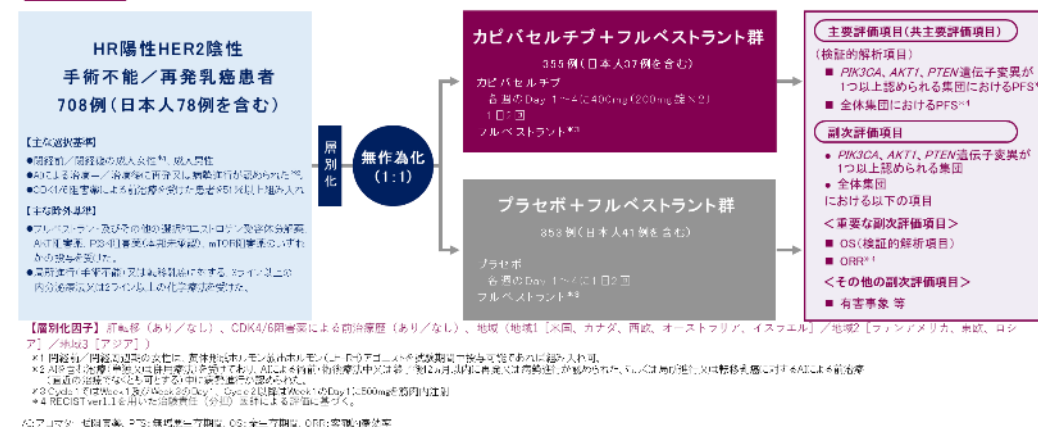
効能又は効果

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



一次内分泌療法中に、PIK3CA/AKT1/PTEN遺伝子変化を確認してcapivasertibの適応を検討？
標準治療には化学療法も含まれるため、「標準治療終了見込み」は化学療法中～後

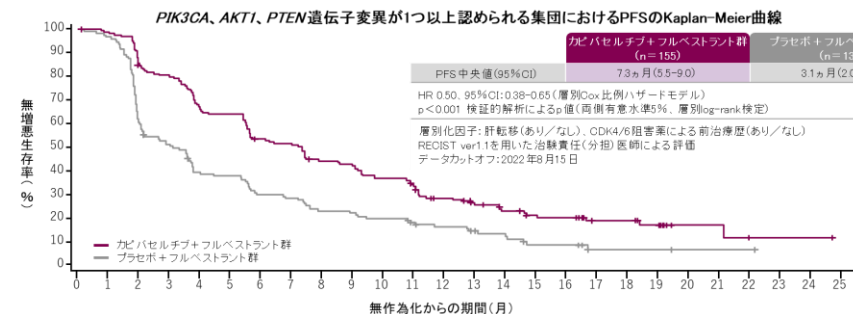
試験デザイン



無増悪生存期間(PFS) [主要評価項目(検証的解析結果)]

PIK3CA、AKT1、PTEN 遺伝子変異が1つ以上認められる集団

- プラセボ+フルベストラント群に比べカピバセルチブ+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(HR 0.50、95%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、層別log-rank検定)。
- 中央値はカピバセルチブ+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ヵ月であった。



トルカブの効能又は効果は「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」であるため、有効性に関してはPIK3CA、AKT1、PTEN遺伝子変異が1つ以上認められる集団の結果のみを紹介しています。Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1475-1495.

乳がんの標準薬物療法

FRQ20 乳癌診療において次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査は有用か？

3.その他（特殊病態、副作用対策など）

ステートメント

●転移乳癌に対して、遺伝子パネル検査を行う適切な時期や予後改善効果は、現時点では明らかではないが、薬剤開発や臨床試験に組み込まれており、その有用性が明らかとなることが期待されている。

●遺伝子パネル検査前の留意事項としての「標準治療」は、一般的には、ガイドラインの各項で「強く推奨」されている治療と位置付ける。ただし、個々の患者の状況に応じて、すべてを行わずとも遺伝子パネル検査の対象となり得る。

●遺伝子パネル検査を行うタイミングとしては、腫瘍組織または血液提出後、解析結果の返却までの期間が4～8週であることを考慮すると、標準治療中、かつその終了が見込まれた時点で実施することが望ましい。

●現状（標準治療終了後が保険適用の条件）では、検査後の試験的治療への参加可能性（全身状態、転移臓器など）が検査の適用判断にも影響する。

●試験的治療を実施する施設へのアクセスなども、遺伝子パネル検査の適用判断に考慮すべき要因であるが、遠方というだけで検査適用を否定すべきでない。現状では試験的治療自体の数が少ないこと、試験的治療実施施設の数が少ないことが問題となっている。

●今後、リキッドバイオプシーによる複数回の遺伝子パネル検査を前提とした治療開発が進むことが想定される

BQ6 HER2陰性転移・再発乳癌に対する一次・二次化学療法として、アンスラサイクリン系薬剤は推奨されるか？

2.転移・再発乳癌

ステートメント

●周術期化学療法において、アンスラサイクリン系薬剤が未使用の場合、アンスラサイクリン系薬剤の投与が標準的である。

BQ7 HER2陰性転移・再発乳癌に対する一次・二次化学療法として、タキサン系薬剤は推奨されるか？

2.転移・再発乳癌

ステートメント

●HER2陰性転移・再発乳癌に対する一次・二次化学療法としてタキサン系薬剤の投与が標準的である。

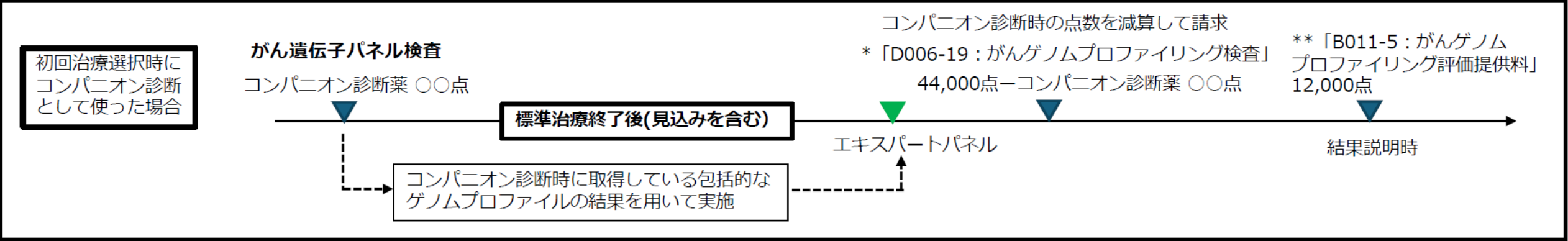
FoundationOne コンパニオンの適応状況

FoundationOne CDx 1)	がん種	関連する医薬品
活性型EGFR遺伝子変異	非小細胞肺癌	アファチニブマレイン酸塩、エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、オシメルチニブメシル酸塩、ダコミチニブ水和物
EGFRエクソン20 T790M変異		オシメルチニブメシル酸塩
ALK融合遺伝子		アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ、セリチニブ、ブリグチニブ
ROS1融合遺伝子		エヌトレクチニブ
MET遺伝子エクソン14スキッピング変異		カプマチニブ塩酸塩水和物
BRAFV600E及びV600K変異	悪性黒色腫	ダブラフェニブメシル酸塩、トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物、ベムラフェニブ、エンコラフェニブ、ビニメチニブ
ERBB2コピー数異常（HER2遺伝子増幅陽性）	乳癌	トラスツズマブ（遺伝子組換え）
AKT1遺伝子変異		カピバセルチブ
PIK3CA遺伝子変異		
PTEN遺伝子変異		
KRAS/ NRAS野生型	結腸・直腸癌	セツキシマブ（遺伝子組換え）、パニツムマブ（遺伝子組換え）
高頻度マイクロサテライト不安定性	固形癌	ニボルマブ（遺伝子組換え）
高頻度マイクロサテライト不安定性		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
腫瘍遺伝子変異量高スコア		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
NTRK1/2/3融合遺伝子		エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブ硫酸塩
RET融合遺伝子		セルベルカチニブ
BRCA1/2遺伝子変異	卵巣癌	オラパリブ
BRCA1/2遺伝子変異	前立腺癌	オラパリブ、タラゾパリブトシル酸塩
FGFR2融合遺伝子	胆道癌	ペミガチニブ

FoundationOne Liquid CDx 2)	がん種	関連する医薬品
活性型EGFR遺伝子変異	非小細胞肺癌	アファチニブマレイン酸塩、エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、オシメルチニブメシル酸塩
EGFRエクソン20 T790M変異		オシメルチニブメシル酸塩
ALK融合遺伝子		アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ、セリチニブ
ROS1融合遺伝子		エヌトレクチニブ
MET遺伝子エクソン14スキッピング変異		カプマチニブ塩酸塩水和物
NTRK1/2/3融合遺伝子	固形癌	エヌトレクチニブ
BRCA1/2遺伝子変異	前立腺癌	オラパリブ

- 1) FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル 添付文書 2024年2月改訂（第22版）
2) FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル 添付文書 2023年5月改訂（第5版）

図 1 現行の診療報酬算定要件におけるコンパニオン診断を初回治療選択で使った場合のがん遺伝子パネル検査の運用



(参考)
課題

- 1) 標準治療終了（見込みを含む）のタイミングで、エキスパートパネルをかける場合、
 - ・長い治療経過で患者が急変してしまう、
 - ・転院してしまうなどの理由から、エキスパートパネルの結果を説明できなくなる可能性があり、医療機関の負債になるリスクがある。
- 2) エキスパートパネル実施後、 D006-19：がんゲノムプロファイリング検査(44,000点) からコンパニオン診断の点数を減算するための作業が発生するが、現行の医事会計システムでは対応が困難なため、マニュアルで会計するか、新たに処置入力などのシステム改修が必要である。

表 1 F1CDxをコンパニオン診断に用いた場合

F1CDx	非小細胞肺癌	悪性黒色腫	乳癌	結腸・直腸癌	卵巣癌	前立腺癌	胆道癌	その他の 固形癌
活性型EGFR遺伝子変異	2,500							
EGFRエクソン20 T790M変異								
ALK融合遺伝子	2,500							
ROS1融合遺伝子	2,500							
MET遺伝子エクソン14スキッピング変異	5,000							
BRAFV600E及びV600K変異		5,000						
ERBB2コピー数異常			2,500					
KRAS/NRAS野生型				2,500				
高頻度マイクロサテライト不安定性	2,500	2,500	2,500	2,500	2,500	2,500	2,500	2,500
腫瘍遺伝子変異高スコア	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000
NTRK1/2/3融合遺伝子	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000
RET融合遺伝子	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000
BRCA1/2 遺伝子変異					20,200	20,200		
FGFR2融合遺伝子							5,000	
AKT1遺伝子変異			5,000					
PIC3CA遺伝子変異			5,000					
PTEN遺伝子変異			5,000					
CDx合計	20,000	14,500	16,000	16,000	20,200	20,200	14,500	14,500
-D004-2内訳	容: 4 / 複: 4	容: 1 / 複: 4	容: 2 / 複: 6	容: 2 / 複: 3	D006-18のみ	D006-18のみ	容: 1 / 複: 4	容: 1 / 複: 3
CGP実施時	24,000	29,500	28,000	28,000	23,800	23,800	29,500	29,500
合計	44,000	44,000	44,000	44,000	44,000	44,000	44,000	44,000

参考	処理が容易なもの	
	2項目	4,000
	3項目	6,000
	4項目	8,000
	処理が複雑なもの	
	2項目	8,000
	3項目以上	12,000

武藤先生のご厚意による

FoundationOneでコンパニオン検査の対象となる遺伝子が見つかった場合 遺伝子パネル検査の保険適用に係る留意点：厚生労働省

問 「日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同 次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドンス（第1.0版 2017年10月11日）」（以下、「3学会ガイドンス」という。）に基づき、遺伝子パネル検査の対象となる患者であって、コンパニオン検査が存在する遺伝子の異常について、当該遺伝子パネル検査を用いて確認された場合、当該遺伝子異常に係る医薬品投与に際して、改めてコンパニオン検査を用いた遺伝子異常の確認を行う必要があるか。

（答） 遺伝子パネル検査後に開催されるエキスパートパネルが、添付文書・ガイドライン・文献等を踏まえ、当該遺伝子異常に係る医薬品投与が適切であると推奨した場合であって、主治医が当該医薬品投与について適切であると判断した場合は、改めてコンパニオン検査を行うことなく当該医薬品を投与しても差し支えない。

なお、この場合の遺伝子パネル検査に用いられる検体は、3学会ガイドンスにおいても「生検等が可能である場合には、遺伝子パネル検査実施のために必要な検体を採取するが、採取困難な場合はこの限りではなく、診断時等の保存検体を使用しても良い。」と記載されていることを踏まえ、再生検が困難な場合には、保存検体を使用しても差し支えない。

CQ.Capivasertibの適応を判断するために、F1CDx等をどのように扱いますか？

① F1LCDxを使用しますか

(1) はい (2) いいえ (3) わからない

② F1LCDxでPIK3CA/AKT1/PTEN変化がある場合に、capivasertibを推奨しますか（組織でのF1CDxがCDxですが、liquidの扱いは？）

(1) はい (2) いいえ (3) わからない

③ F1CDxを、初回内分泌療法中から提出しますか

(1) はい (2) いいえ (3) わからない

④他院からの紹介を受け入れますか（CGP検査目的での紹介）

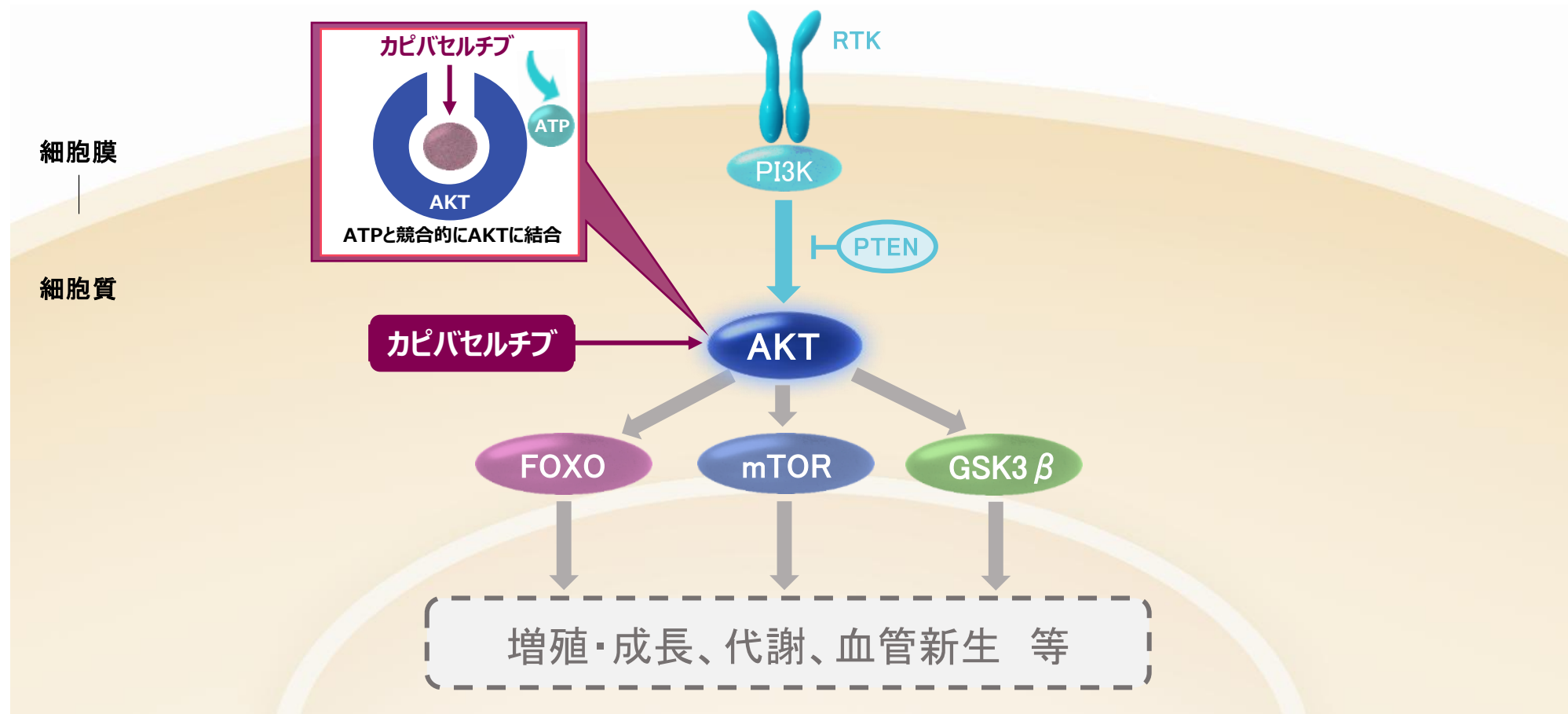
(1) はい (2) いいえ (3) わからない

⑤その他

(2) 2024年07月25日 (木)

カピバセルチブの作用機序

- カピバセルチブはAKTを選択的に阻害する¹⁾世界初のAKT阻害薬で、ATPと競合的にAKTに結合し、下流へのシグナル伝達を遮断する^{2, 3)}。



ATP: アデノシン三リン酸、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、PTEN: ホスファターゼ・テンシンホモログ、FOXO: フォークヘッドボックスタンパク質O
mTOR: 哺乳類ラパマイシン標的タンパク質、GSK3β: グリコーゲン合成酵素キナーゼ3β

2, 3)より作成

1) Davies BR, et al.: Mol Cancer Ther 11; 873-887, 2012. (著者にアストラゼネカ社の社員が含まれる) 2) Martorana F, et al.: Front Pharmacol 12: 662232, 2021.
3) Andrikopoulou A, et al.: Breast 63; 157-167, 2022. (著者にアストラゼネカ社から講演料を受領している者、コンサルタントを務める者が含まれる)

CAPItello-291試験

試験概要(1/4)

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は最新の電子添文をご参照ください。

本試験には国内で承認された効能又は効果と異なる成績が含まれますが、承認時に評価された試験成績であるため紹介しています。

試験デザイン

HR陽性HER2陰性
手術不能／再発乳癌患者
708例(日本人78例を含む)

【主な選択基準】

- 閉経前／閉経後の成人女性*1、成人男性
- AIによる治療中／治療後に再発又は病勢進行が認められた*2。
- CDK4/6阻害薬による前治療を受けた患者を51%以上組み入れ

【主な除外基準】

- フルベストラント及びその他の選択的エストロゲン受容体分解薬、AKT阻害薬、PI3K阻害薬(本邦未承認)、mTOR阻害薬のいずれかの投与を受けた。
- 局所進行(手術不能)又は転移乳癌に対する、3ライン以上の内分泌療法又は2ライン以上の化学療法を受けた。

層別化

無作為化
(1:1)

カピバセルチブ＋フルベストラント群

355例(日本人37例を含む)

カピバセルチブ

各週のDay 1～4に400mg(200mg錠×2)

1日2回

フルベストラント*3

プラセボ＋フルベストラント群

353例(日本人41例を含む)

プラセボ

各週のDay 1～4に1日2回

フルベストラント*3

主要評価項目(共主要評価項目)

(検証的解析項目)

- *PIK3CA*、*AKT1*、*PTEN* 遺伝子変異が1つ以上認められる集団におけるPFS*4
- 全体集団におけるPFS*4

副次評価項目

- *PIK3CA*、*AKT1*、*PTEN* 遺伝子変異が1つ以上認められる集団
- 全体集団における以下の項目

<重要な副次評価項目>

- OS(検証的解析項目)
- ORR*4

<その他の副次評価項目>

- 有害事象 等

【層別化因子】 肝転移(あり／なし)、CDK4/6阻害薬による前治療歴(あり／なし)、地域(地域1[米国、カナダ、西欧、オーストラリア、イスラエル]／地域2[ラテンアメリカ、東欧、ロシア]／地域3[アジア])

*1 閉経前／閉経後期の女性は、黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)アゴニストを試験期間中投与可能であれば組み入れ可。

*2 AIを含む治療(単独又は併用療法)を受けており、AIによる術前・術後療法中又は終了後12か月以内に再発又は病勢進行が認められた、もしくは局所進行又は転移乳癌に対するAIによる前治療(直近の治療でなくとも可とする)中に病勢進行が認められた。

*3 Cycle 1ではWeek 1及びWeek 3のDay 1、Cycle 2以降はWeek 1のDay 1に500mgを筋肉内注射

*4 RECIST ver1.1を用いた治験責任(分担)医師による評価に基づく。

AI: アロマターゼ阻害薬、PFS: 無増悪生存期間、OS: 全生存期間、ORR: 客観的奏効率

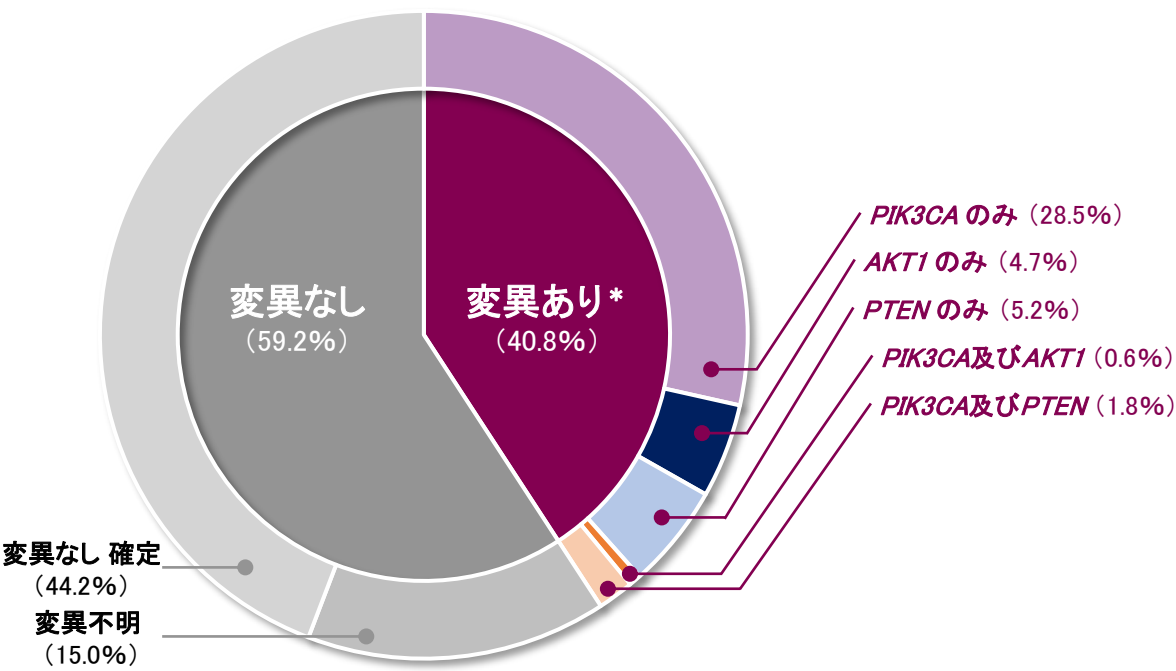
PIK3CA、AKT1、PTEN 遺伝子変異陽性率

- FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイルにより遺伝子パネル検査が実施され、全体集団の40.8%でPIK3CA、AKT1、PTEN 遺伝子変異が1つ以上認められた。

遺伝子検査の概要

使用された検査パネル	FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル
使用検体	アーカイブ検体もしくは再生検検体
全体集団 (n=708) におけるPIK3CA、AKT1、PTEN 遺伝子変異陽性* 率	40.8%

全体集団 (n=708) における
PIK3CA、AKT1、PTEN 遺伝子変異陽性* 率



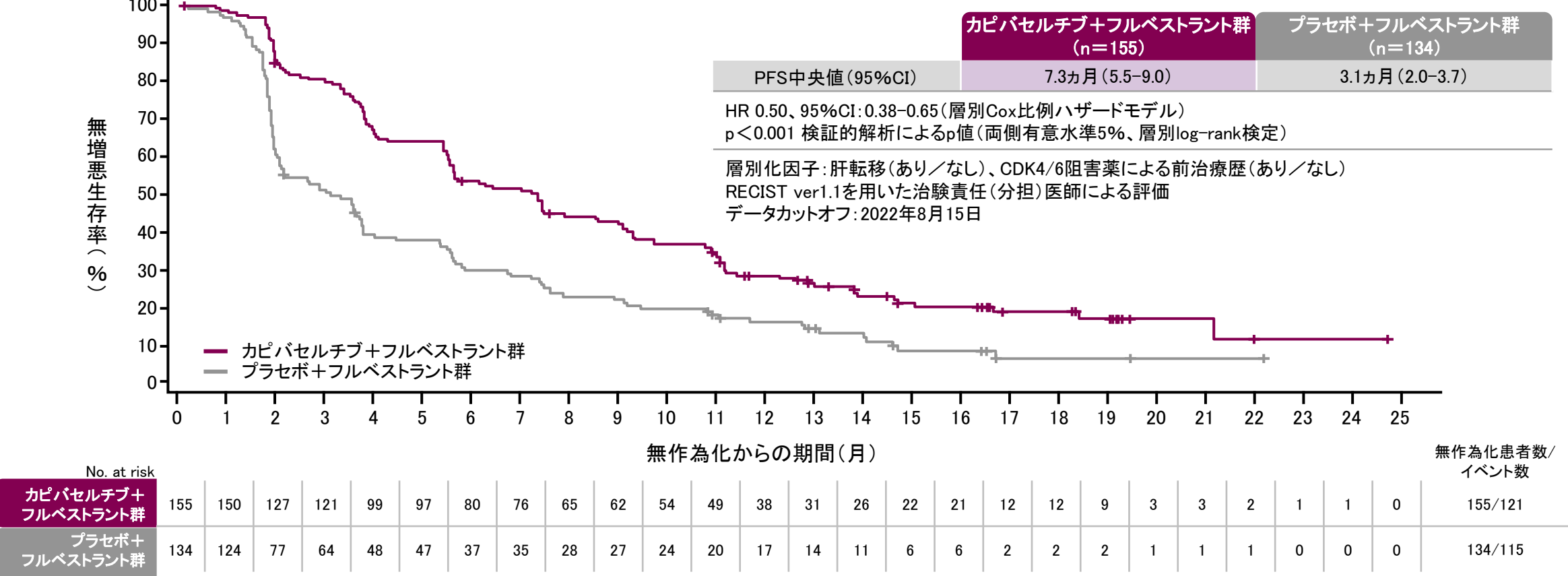
* PIK3CA、AKT1、PTEN 遺伝子変異が1つ以上認められる

無増悪生存期間(PFS) [主要評価項目(検証的解析結果)]

PIK3CA、AKT1、PTEN 遺伝子変異が1つ以上認められる集団

- プラセボ+フルベストラント群に比べカピバセルチブ+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 (HR 0.50、95%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、層別log-rank検定)。
- 中央値はカピバセルチブ+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ヵ月であった。

PIK3CA、AKT1、PTEN 遺伝子変異が1つ以上認められる集団におけるPFSのKaplan-Meier曲線

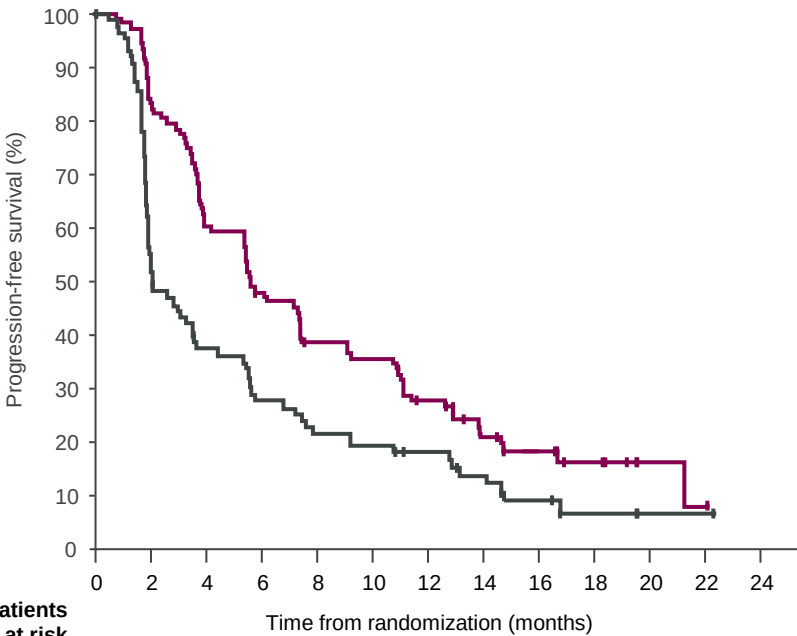


PFS in patients by alteration type (Global population)

Consistent clinically meaningful benefit with capivasertib plus fulvestrant compared to placebo plus fulvestrant was observed in patients regardless of the genetic alteration detected

PIK3CA alteration only

	Capivasertib plus fulvestrant (n=110)	Placebo plus fulvestrant (n=92)
Median (95% CI); months	5.6 (4.2–7.4)	2.1 (1.9–3.6)
Adjusted hazard ratio (95% CI): 0.51 (0.37–0.70)		

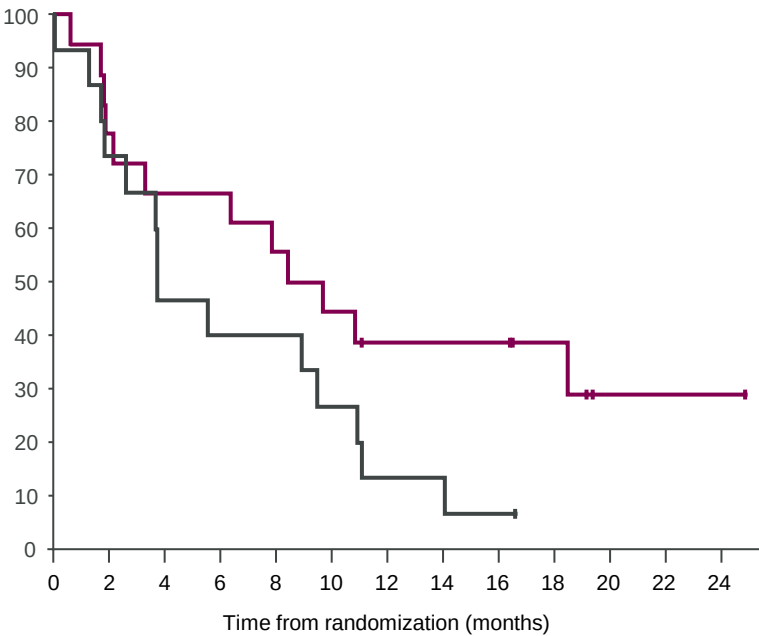


Patients at risk

Capivasertib plus fulvestrant	110	90	65	51	40	37	27	17	13	7	2	1	0
Placebo plus fulvestrant	92	48	31	23	18	16	13	9	5	2	1	1	0

AKT1 alteration only

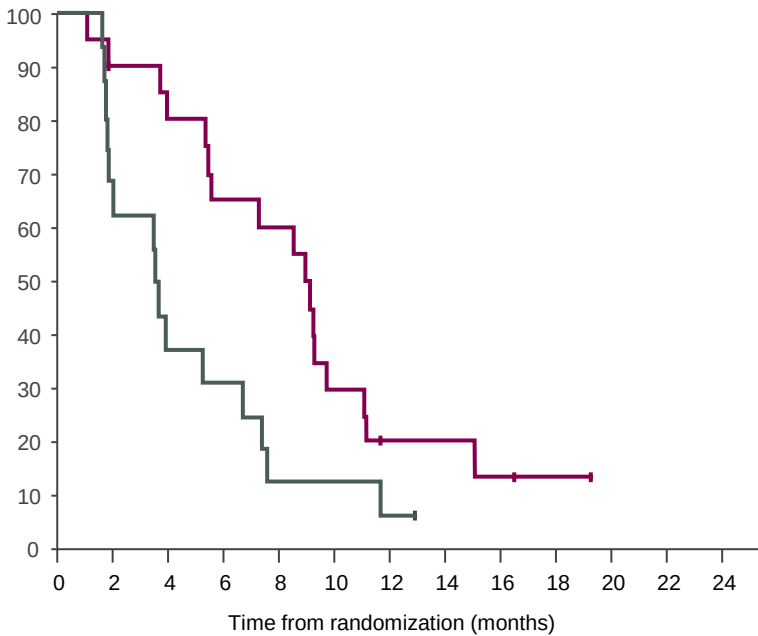
Capivasertib plus fulvestrant (n=18)	Placebo plus fulvestrant (n=15)
9.1 (2.2–NC)	3.7 (1.7–9.5)
Hazard ratio (95% CI): 0.51 (0.22–1.12)	



Capivasertib plus fulvestrant	18	14	12	12	10	8	6	6	6	4	1	1	1
Placebo plus fulvestrant	15	11	7	6	6	4	2	2	1	0	0	0	0

PTEN alteration only

Capivasertib plus fulvestrant (n=21)	Placebo plus fulvestrant (n=16)
9.1 (5.5–11.1)	3.6 (1.8–6.7)
Hazard ratio (95% CI): 0.43 (0.21–0.88)	

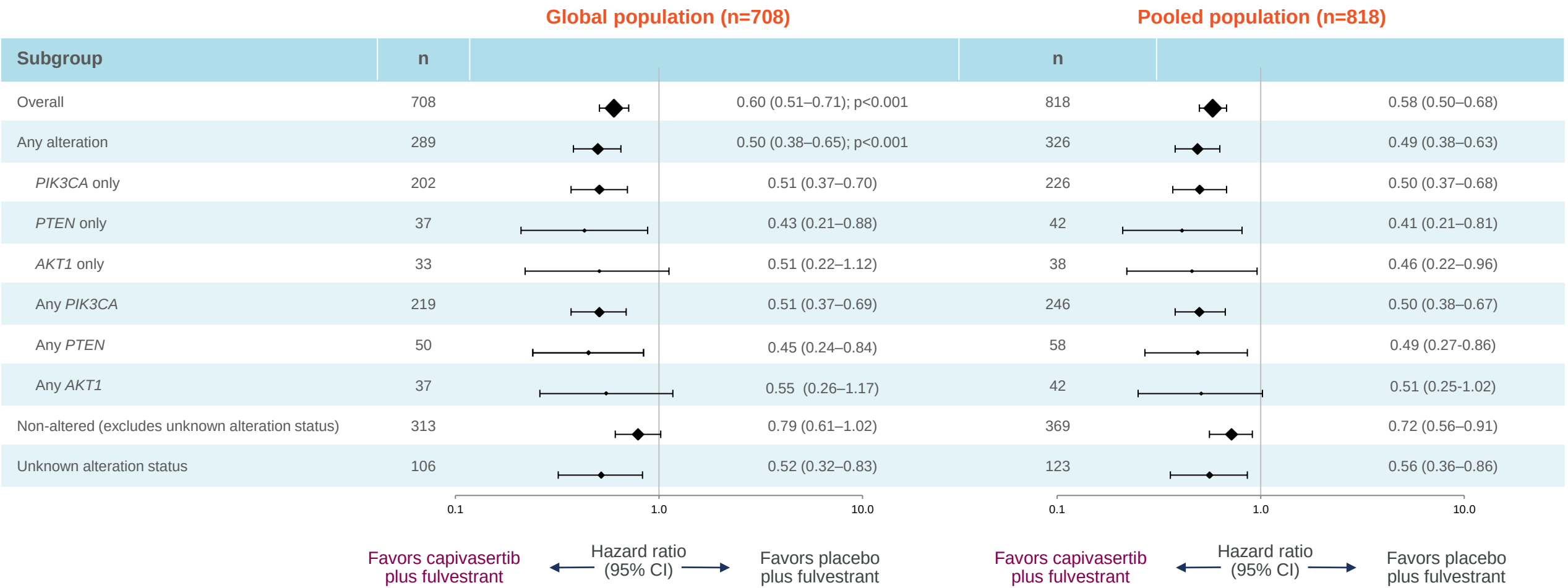


Capivasertib plus fulvestrant	21	18	17	13	12	6	3	3	2	1	0	0	0
Placebo plus fulvestrant	16	11	6	5	2	2	1	0	0	0	0	0	0

The hazard ratio for *PIK3CA* alteration was estimated using the Cox proportional hazard model stratified by presence of liver metastases (yes vs no) and prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no).

Summary of PFS by alteration status

PFS benefit with capivasertib + fulvestrant compared to placebo + fulvestrant was consistent across alterations in an exploratory *post-hoc* analysis in a larger pooled population of patients enrolled in the global and Chinese extension of the CAPItello-291 study



CAPItello-291試験 対象遺伝子

Gene (transcript)	Variant class	Biomarker rules defining biomarker positive status
<i>AKT1</i> (NM_001014431)	Short variant	Any short variant with protein effect E17K
<i>PIK3CA</i> (NM_006218)	Short variant	Any pf 19 short variants: R88Q, N345K, C420R, E542K, E545A, E545D, E545Q, E545K, E545G, Q546E, Q546K, Q546R, Q546P, M1043V, M1043I, H1047Y, H1047R, H1047L, and G1049R
<i>PTEN</i> (NM_000314)	Short variant	Any of 13 short variants: C124R, C124S, G129E, G129V, G129R, R130Q, R130G, R130L, R130P, C136R, C136Y, S170R and R173C
	Copy number alteration	Any nonsense, frameshift, or splice site alteration Any homozygous deletion of one or more exons. regardless of transcript
	Rearrangement	Any rearrangement that disrupts protein function, regardless of transcript Intragenic events including duplications of only part of the gene, deletions, or inversions Translocations, deletions, or inversions where one breakpoint is in <i>PTEN</i> and the other breakpoint is in another gene or intergenic region

例えば、AKT1 L52R変異について

CIViC
CLINICAL INTERPRETATION OF
VARIANTS IN CANCER

KNOWLEDGEBASE

- Assertions
- Evidence**
- Molecular Profiles
- Features
- Variants
- Variant Groups
- Phenotypes
- Sources
- Variant Types

CURATION

- Activity
- Queues

Search CIViC

Home About CIViC Help Documentation

Sign In / Sign Up

Evidence / EID10762 / Summary

EID10762 Parents: AKT1 L52R

EID10762

This Evidence Item is in a 'submitted' state and has not yet been reviewed by an editor.

Summary Comments Revisions Flags Events

Curators: Editors: None

Statement	Status	Submitted (Sep 14, 2022)
Phase II trial of AKT-inhibitor capivasertib in patients with solid tumors and AKT1/2/3 alterations. One patient with an AKT1 L52R mutant endometrioid cancer achieved partial	Submitted	by DamianRieke

Source: PubMed: Shrestha Bhattarai et al., 2022

Clinical Trial: NCT03310541

Therapy: Capivasertib

EID10762 Assertions 0 of 0 displayed

AID	Molecular Profile	Disease	SUM	AT	AD	S	CAT	Count

Phase II trial of AKT-inhibitor capivasertib in patients with solid tumors and AKT1/2/3 alterations. One patient with an AKT1 L52R mutant endometrioid cancer achieved partial response that lasted for almost one year.

「遺伝子パネル検査の保険適用に係る留意点について」

令和元年 5 月 31 日付け 厚生労働省 健康局がん・疾病対策課、医薬・生活衛生局医薬審査管理課、医薬・生活衛生局医薬機器審査管理課、保険局医療課 事務連絡

（問）「日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス（第1.0 版2017 年10 月11 日）」（以下「3 学会ガイドランス」という。）に基づき、遺伝子パネル検査の対象となる患者であって、当該遺伝子パネル検査によりコンパニオン検査が存在する遺伝子の変異等が確認された場合、当該遺伝子変異等に係る医薬品投与に際して、改めてコンパニオン検査を行い変異等の確認を行う必要があるか。

（答）遺伝子パネル検査後に開催されるエキスパートパネルが、添付文書・ガイドライン・文献等を踏まえ、当該遺伝子変異等に係る医薬品投与が適切であると推奨した場合であれば、改めてコンパニオン検査を行うことなく当該医薬品を投与しても差し支えない。

なお、遺伝子パネル検査に用いられる検体は、3 学会ガイドランスにおいても「生検等が可能である場合には、遺伝子パネル検査実施のために必要な検体を採取するが、採取困難な場合はこの限りではなく、診断時等の保存検体を使用しても良い。」と記載されていることを踏まえ、再生検が困難な場合には、保存検体を使用しても差し支えない。

CQ. 乳がんに対するカピバセルチブを、PIK3CA/AKT1/PTEN変異のうち、CAPItello-291試験 対象外の変異に対して推奨しますか？

- AKT1 L52R変異が検出された乳がんに対して、カピバセルチブを推奨/提案しますか？

(1) はい (2) いいえ (3) わからない/棄権

- CAPItello-291試験 対象外の変異に対して、カピバセルチブを推奨する場合、基準などありますか？
- 議論：肺癌に対するERBB2変異に対するT-DXd

(3) 2024年11月28日 (木)

CapivasertibとF1CDxの無償提供プログラム

Capivasertibとコンパニオン診断

CAPItello-291試験

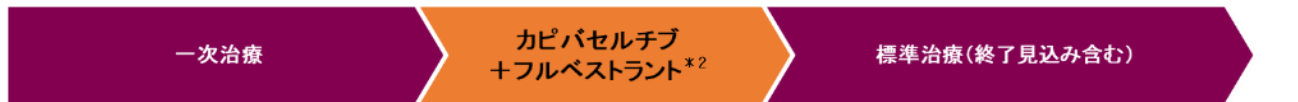
本試験には国内で承認された効能又は効果と異なる成績が含まれますが、承認時に評価された試験成績であるため紹介しています。

ホルモン受容体陽性乳がん

Capivasertib (トルカブ®)

効能又は効果

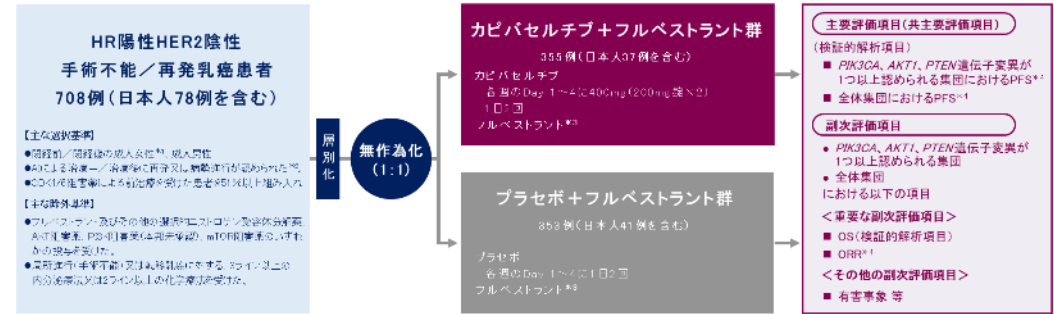
内分泌療法後に増悪した**PIK3CA**、**AKT1**又は**PTEN**遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌



一次内分泌療法中に、PIK3CA/AKT1/PTEN遺伝子変化を確認してcapivasertibの適応を検討？

標準治療には化学療法も含まれるため、「標準治療終了見込み」は化学療法中～後

試験デザイン



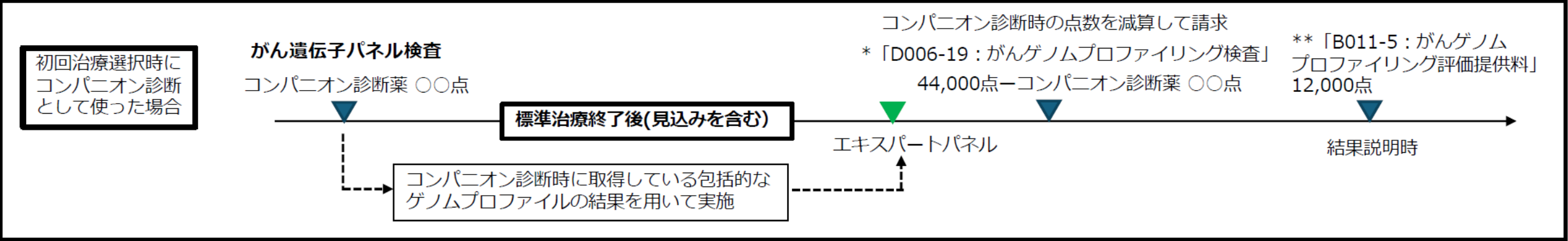
FoundationOne コンパニオンの適応状況

FoundationOne CDx 1)	がん種	関連する医薬品
活性型EGFR遺伝子変異	非小細胞肺癌	アファチニブマレイン酸塩、エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、オシメルチニブメシル酸塩、ダコミチニブ水和物
EGFRエクソン20 T790M変異		オシメルチニブメシル酸塩
ALK融合遺伝子		アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ、セリチニブ、ブリグチニブ
ROS1融合遺伝子		エヌトレクチニブ
MET遺伝子エクソン14スキッピング変異		カプマチニブ塩酸塩水和物
BRAFV600E及びV600K変異	悪性黒色腫	ダブラフェニブメシル酸塩、トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物、ベムラフェニブ、エンコラフェニブ、ビニメチニブ
ERBB2コピー数異常（HER2遺伝子増幅陽性）	乳癌	トラスツズマブ（遺伝子組換え）
AKT1遺伝子変異		カピバセルチブ
PIK3CA遺伝子変異		
PTEN遺伝子変異		
KRAS/ NRAS野生型	結腸・直腸癌	セツキシマブ（遺伝子組換え）、パニツムマブ（遺伝子組換え）
高頻度マイクロサテライト不安定性		ニボルマブ（遺伝子組換え）
高頻度マイクロサテライト不安定性腫瘍遺伝子変異量高スコア	固形癌	ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）
NTRK1/2/3融合遺伝子		ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）
RET融合遺伝子		エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブ硫酸塩
BRCA1/2遺伝子変異	卵巣癌	セルベルカチニブ
BRCA1/2遺伝子変異	前立腺癌	オラパリブ
FGFR2融合遺伝子	胆道癌	オラパリブ、タラゾパリブトシル酸塩
		ペミガチニブ

FoundationOne Liquid CDx 2)	がん種	関連する医薬品
活性型EGFR遺伝子変異	非小細胞肺癌	アファチニブマレイン酸塩、エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、オシメルチニブメシル酸塩
EGFRエクソン20 T790M変異		オシメルチニブメシル酸塩
ALK融合遺伝子		アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ、セリチニブ
ROS1融合遺伝子		エヌトレクチニブ
MET遺伝子エクソン14スキッピング変異		カプマチニブ塩酸塩水和物
NTRK1/2/3融合遺伝子	固形癌	エヌトレクチニブ
BRCA1/2遺伝子変異	前立腺癌	オラパリブ

1) FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル 添付文書 2024年2月改訂（第22版）
2) FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル 添付文書 2023年5月改訂（第5版）

図 1 現行の診療報酬算定要件におけるコンパニオン診断を初回治療選択で使った場合のがん遺伝子パネル検査の運用



(参考)
課題

- 1) 標準治療終了（見込みを含む）のタイミングで、エキスパートパネルをかける場合、
 - ・長い治療経過で患者が急変してしまう、
 - ・転院してしまうなどの理由から、エキスパートパネルの結果を説明できなくなる可能性があり、医療機関の負債になるリスクがある。
- 2) エキスパートパネル実施後、 D006-19：がんゲノムプロファイリング検査(44,000点) からコンパニオン診断の点数を減算するための作業が発生するが、現行の医事会計システムでは対応が困難なため、マニュアルで会計するか、新たに処置入力などのシステム改修が必要である。

Capivasertibの適応を判断するために、F1CDx等をどのように扱いますか？(2024年06月27日(木) アンケートの再掲)

① F1LCDxを使用しますか

(1) はい (2) いいえ (3) わからない

② F1LCDxでPIK3CA/AKT1/PTEN変化がある場合に、capivasertibを推奨しますか(組織でのF1CDxがCDxですが、liquidの扱いは？)

(1) はい (2) いいえ (3) わからない

③ F1CDxを、初回内分泌療法中から提出しますか

(1) はい (2) いいえ (3) わからない

④他院からの紹介を受け入れますか(F1CDx目的)

(1) はい (2) いいえ (3) わからない

無償提供プログラム

- AstraZeneca社から、F1CDxの無償提供プログラムが開始
(11/26～案内開始)
- がんゲノム医療中核拠点病院/拠点病院/連携病院で実施可能
- 内分泌療法後に増悪、が対象 (カピバセルチブの添付文書参照)
- CDx以外のエキスパートパネルでの検討が不可 (再度のCGP提出は可能)

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

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

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

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

注意

- 結果のうち、CDx以外については、返却されても、
 - (1) エキスパートパネルにかけることができない
 - (2) 診療に利用できない

治療機会の逸失

例えば、BRCA1/2病的バリエーションが検出

→カルテ記載できずに、結果が忘れられてしまい、HBOCについての検討がされない

→BRCAAnalysisで検討したらバリエーションが検出されない (→somatic BRCA1/2変異、オラパリブの使用は?)

2回CGPを提出できる検体量？血液と組織での一致率 (NTRKでは F1CDx/F1LCDxで陽性一致率47.4%)

(4) 2024年12月26日 (木)

「トルカブ®錠（一般名：カピバセルチブ）のためのコンパニオン診断結果 サポートプログラム」

Capivasertibとコンパニオン診断

ホルモン受容体陽性乳がん

Capivasertib (トルカブ®)

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

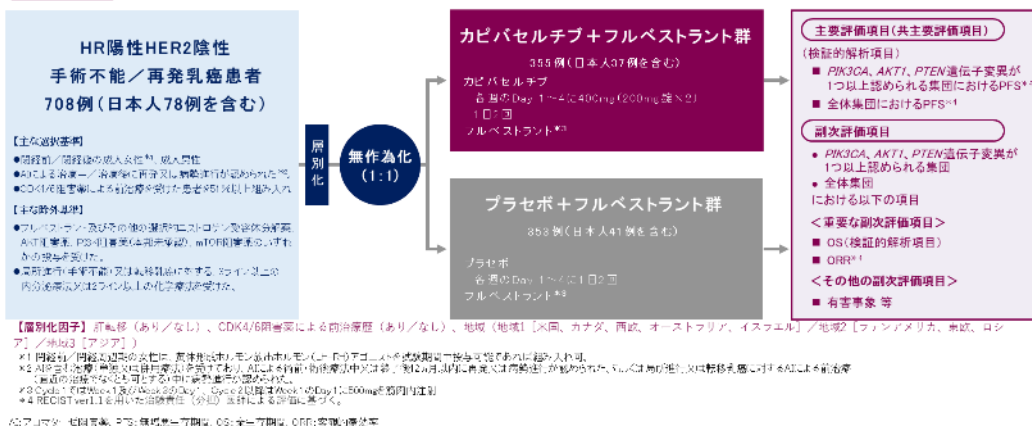


一次内分泌療法中に、PIK3CA/AKT1/PTEN遺伝子変化を確認してcapivasertibの適応を検討？
標準治療には化学療法も含まれるため、「標準治療終了見込み」は化学療法中～後

CAPItello-291試験

本試験には国内で承認された効能又は効果と異なる成績が含まれますが、承認時に評価された試験成績であるため紹介しています。

試験デザイン

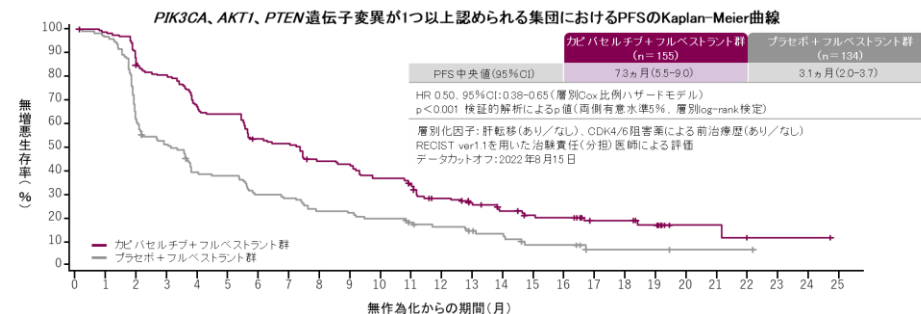
[illegible]

JP-80852

無増悪生存期間(PFS)「主要評価項目(検証の解析結果)」

PIK3CA、AKT1、PTEN 遺伝子変異が1つ以上認められる集団

- プラセボ+フルベストラント群に比べカピパセルチブ+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 (HR 0.50, 95%CI: 0.38-0.65、層別Cox比例ハザードモデル、 $p < 0.001$ 検証の解析によるp値、層別log-rank検定)。
- 中央値はカピパセルチブ+フルベストラント群7.3か月、プラセボ+フルベストラント群3.1か月であった。



トルカブの効能又は効果は「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感受性陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌」であるため、有効性に関してはPIK3CA、AKT1、PTEN 遺伝子変異が1つ以上認められる集団の結果のみを紹介した。参考文献: CAPITAL-291 Study Group. N Engl J Med 386: 2058-2070, 2022. (本試験はアストラZeneca社と実施された。 社内資料(乳癌患者を対象とした exploratory 2 重盲検国際第III相試験(CAPITAL-291 試験)) (承認申請書資料)

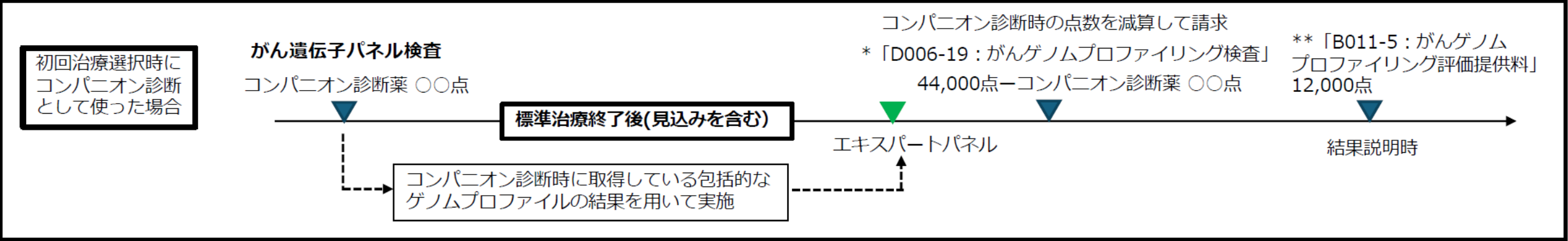
FoundationOne コンパニオンの適応状況

FoundationOne CDx 1)	がん種	関連する医薬品
活性型EGFR遺伝子変異	非小細胞肺癌	アファチニブマレイン酸塩、エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、オシメルチニブメシル酸塩、ダコミチニブ水和物
EGFRエクソン20 T790M変異		オシメルチニブメシル酸塩
ALK融合遺伝子		アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ、セリチニブ、ブリグチニブ
ROS1融合遺伝子		エヌトレクチニブ
MET遺伝子エクソン14スキッピング変異		カプマチニブ塩酸塩水和物
BRAFV600E及びV600K変異	悪性黒色腫	ダブラフェニブメシル酸塩、トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物、ベムラフェニブ、エンコラフェニブ、ビニメチニブ
ERBB2コピー数異常（HER2遺伝子増幅陽性）	乳癌	トラスツズマブ（遺伝子組換え）
AKT1遺伝子変異		カピバセルチブ
PIK3CA遺伝子変異		
PTEN遺伝子変異		
KRAS/ NRAS野生型	結腸・直腸癌	セツキシマブ（遺伝子組換え）、パニツムマブ（遺伝子組換え）
高頻度マイクロサテライト不安定性	固形癌	ニボルマブ（遺伝子組換え）
高頻度マイクロサテライト不安定性腫瘍遺伝子変異量高スコア		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
NTRK1/2/3融合遺伝子		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
RET融合遺伝子		エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブ硫酸塩
BRCA1/2遺伝子変異	卵巣癌	セルベルカチニブ
BRCA1/2遺伝子変異	前立腺癌	オラパリブ
FGFR2融合遺伝子	胆道癌	オラパリブ、タラゾパリブトシル酸塩
		ベミガチニブ

FoundationOne Liquid CDx 2)	がん種	関連する医薬品
活性型EGFR遺伝子変異	非小細胞肺癌	アファチニブマレイン酸塩、エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、オシメルチニブメシル酸塩
EGFRエクソン20 T790M変異		オシメルチニブメシル酸塩
ALK融合遺伝子		アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ、セリチニブ
ROS1融合遺伝子		エヌトレクチニブ
MET遺伝子エクソン14スキッピング変異		カプマチニブ塩酸塩水和物
NTRK1/2/3融合遺伝子	固形癌	エヌトレクチニブ
BRCA1/2遺伝子変異	前立腺癌	オラパリブ

- 1) FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル 添付文書 2024年2月改訂（第22版）
2) FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル 添付文書 2023年5月改訂（第5版）

図 1 現行の診療報酬算定要件におけるコンパニオン診断を初回治療選択で使った場合のがん遺伝子パネル検査の運用



(参考)
課題

- 1) 標準治療終了（見込みを含む）のタイミングで、エキスパートパネルをかける場合、
 - ・長い治療経過で患者が急変してしまう、
 - ・転院してしまうなどの理由から、エキスパートパネルの結果を説明できなくなる可能性があり、医療機関の負債になるリスクがある。
- 2) エキスパートパネル実施後、 D006-19：がんゲノムプロファイリング検査(44,000点) からコンパニオン診断の点数を減算するための作業が発生するが、現行の医事会計システムでは対応が困難なため、マニュアルで会計するか、新たに処置入力などのシステム改修が必要である。

CQ「トルカブ®錠（一般名：カピバセルチブ）のためのコンパニオン診断結果サポートプログラム」を行いますか？

- 「トルカブ®錠（一般名：カピバセルチブ）のためのコンパニオン診断結果サポートプログラム」を行う
(1) はい (2) いいえ (3) わからない/未定