

審議結果報告書

令和 7 年 12 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] イムルリオ錠200mg
[一 般 名] イムルネストラントトシル酸塩
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 6 年11月15日

[審 議 結 果]

令和 7 年 11 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販売名] イムルリオ錠 200 mg
 [一般名] イムルネストラントトシル酸塩
 [申請者] 日本イーライリリー株式会社
 [申請年月日] 令和6年11月15日

令和7年11月13日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後					修正前						
		試験の種類	試験系	代謝活性化(処置)	濃度又は用量	試験成績	試験の種類	試験系	代謝活性化(処置)	濃度又は用量	試験成績		
22	表 14	<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537	S9-	0 ^{*1} 、0.16、0.5、 1.6、5、16、50、 160、500、 1,600、 5,000 µg/plate ^{*2}	陰性	<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537	S9-	0 ^{*1} 、0.16、0.5、 1.6、5、16、50、 160、500、 1,600、 5,000 µg/plate ^{*2}	陰性
				大腸菌： WP2uvrA	S9+	0 ^{*1} 、0.16、0.5、 1.6、5、16、50、 160 ^{*3} 、500 ^{*4} 、 1,600、 5,000 µg/plate				大腸菌： WP2uvrA	S9+	0 ^{*1} 、0.16、0.5、 1.6、5、16、50、 160 ^{*3} 、500 ^{*4} 、 1,600、 5,000 µg/plate	
				ヒトリンパ 芽球由来細胞 (TK6 細胞)	S9- (4時間)	0 ^{*1} 、6.61、11.3、 14 µg/mL				ヒトリンパ 芽球由来細胞 (TK6 細胞)	S9- (4時間)	0 ^{*1} 、6.61、11.3、 14 µg/mL	
		小核 試験	ヒトリンパ 芽球由来細胞 (TK6 細胞)	S9- (27時間)	0 ^{*1} 、6.61、9.18、 11.3 µg/mL	陰性	ヒトリンパ 芽球由来細胞 (TK6 細胞)	S9- (27時間)	0 ^{*1} 、6.61、9.18、 11.3 µg/mL	陰性			
			ヒトリンパ 芽球由来細胞 (TK6 細胞)	S9+ (4時間)	0 ^{*1} 、3.31、10.2、 12.6、14、16、 20 µg/mL	陽性 ^{*6}	ヒトリンパ 芽球由来細胞 (TK6 細胞)	S9+ (4時間)	0 ^{*1} 、3.31、10.2、 12.6、14、16、 20 µg/mL	陽性 ^{*6}			
			ヒトリンパ 芽球由来細胞 (TK6 細胞)	S9- (4時間)	0 ^{*1} 、6.61、11.3、 14 µg/mL	陰性	ヒトリンパ 芽球由来細胞 (TK6 細胞)	S9- (4時間)	0 ^{*1} 、6.61、11.3、 14 µg/mL	陽性			

(下線部変更)

以上

審査報告書

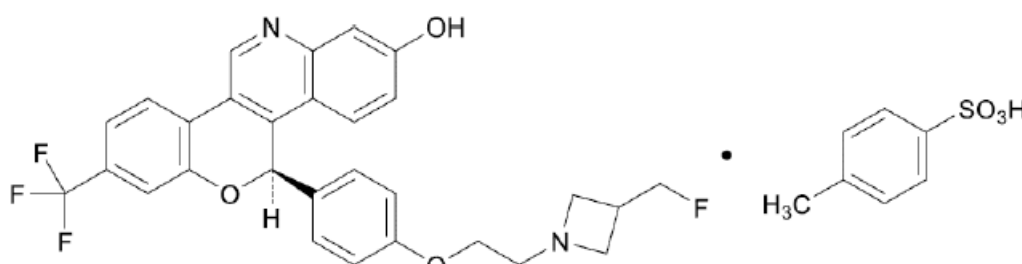
令和7年11月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] イムルリオ錠 200 mg
[一般名] イムルネストラントトシル酸塩
[申請者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和6年11月15日
[剤形・含量] 1錠中にイムルネストラントトシル酸塩 265.66 mg (イムルネストラントとして 200 mg) を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式 : $C_{29}H_{24}F_4N_2O_3 \cdot C_7H_8O_3S$

分子量 : 696.71

化学名 :

(日本名) (5*R*)-5-(4-{2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ}フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-5*H*-[1]ベンゾピラノ[4,3-*c*]キノリン-2-オール 一(4-メチルベンゼンスルホン酸塩)

(英名) (5*R*)-5-(4-{2-[3-(Fluoromethyl)azetid-1-yl]ethoxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)-5*H*-[1]benzopyrano[4,3-*c*]quinolin-2-ol mono(4-methylbenzenesulfonate)

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の内分泌療法後に増悪した *ESR1* 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に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

内分泌療法後に増悪した *ESR1* 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]

通常、成人にはイムルネストラントとして1日1回400mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和7年10月1日

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

申請品目

[販売名] イムルリオ錠 200 mg
[一般名] イムルネストラントトシル酸塩
[申請者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和6年11月15日
[剤形・含量] 1錠中にイムルネストラントトシル酸塩 265.66 mg (イムルネストラントとして 200 mg) を含有する錠剤

[申請時の効能・効果] *ESR1* 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

[申請時の用法・用量] 通常、成人にはイムルネストラントとして1日1回 400 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。また、食前2時間及び食後1時間を避けて投与すること。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	18
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	26
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	34
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	71
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	71

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

ER 陽性の乳癌において、*ESR1* 遺伝子に変異が生じると、エストロゲン非依存的な ER シグナル伝達経路の活性化が引き起こされ、AI に対する耐性を獲得することが示唆されている (Nat Genet 2013; 45: 1439-45、Clin Cancer Res 2014; 20: 1757-67)。なお、ER 陽性の乳癌で認められる *ESR1* 遺伝子変異は、Y537 及び D538 残基に最も高頻度に認められる (Breast Cancer Res 2021; 23: 85)。

本薬は、米国 Eli Lilly 社により創製された、野生型及び変異型の ER α に結合する SERD であり、ER α を分解して ER 依存性の遺伝子の転写を阻害することにより、*ESR1* 遺伝子変異陽性の乳癌に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

申請者により、2019 年 12 月から ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者等を対象とした国際共同第 I 相試験 (EMBER 試験) が実施された。その後、申請者により、2021 年 10 月から AI を含む内分泌療法歴のある ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発の乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (EMBER-3 試験) が実施された。

米国及び EU では、EMBER-3 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2024 年 10 月及び 月に である。

なお、2025 年 8 月時点において、*ESR1* 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係る効能・効果にて本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、EMBER 試験及び EMBER-3 試験への患者の組入れが、それぞれ 20 年 月及び 2021 年 12 月から開始された。

今般、EMBER-3 試験を主要な試験成績として、*ESR1* 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係る本薬の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～黄色の粉末であり、性状、溶解性、pH、酸解離定数、旋光度、吸湿性、融点及び結晶形について検討された。

原薬の化学構造は、旋光度測定、NMR (^1H -、 ^{13}C -及び ^{19}F -NMR)、MS、IR、UV-VIS、元素分析及び単結晶 X 線構造解析により確認された。原薬は、1 つの不斉中心を有し、単一の光学異性体となるよう管理されている。

2.1.2 製造方法

原薬は *化合物A ¹⁾ 及び *化合物B ²⁾ を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

¹⁾ [REDACTED]

²⁾ [REDACTED]

ルセルロース、ステアリン酸マグネシウム及び [REDACTED] が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、混合、打錠、コーティング懸濁液の調製、コーティング、一次包装及び包装・表示・試験からなる工程により製造される。なお、[REDACTED]工程、[REDACTED]工程及び [REDACTED]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法等に基づく CPP の検討
- デザインスペースの開発

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
純度（類縁物質）	規格及び試験方法
純度（[REDACTED]）	製造方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、UV）、純度試験（HPLC）、製剤均一性（質量偏差）、溶出性（UV-VIS）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

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

表4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール：	30°C	65%RH	PTP包装（ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン及びアルミニウム箔）	24 カ月
加速試験	3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン及びアルミニウム箔）に包装して室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬理試験では、本薬及び本薬（遊離塩基）が用いられた。なお、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ER α に対する結合親和性 (CTD4.2.1.1.1)

非臨床薬理試験では、本薬及び本薬（遊離塩基）が用いられた。なお、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

3.1.2 ER α に対する結合親和性 (CTD4.2.1.1.1)

野生型及び変異型（Y537S）ヒト ER α 、野生型ヒト ER β 、AR、GR、MR 並びに PGR（組換えタンパク）に対する本薬の結合親和性が、放射性標識したリガンドを用いて検討された。その結果、本薬の K_i 値は表 5 のとおりであった。

表 5 各種核内受容体に対する本薬の結合親和性

受容体	n	K _i 値 (nmol/L)
野生型 ER α	6	0.637±0.322
変異型 ER α	6	2.80±1.10
野生型 ER β	3	0.111±0.042
AR	1	5,020
GR	1	1,110
MR	1	>6,550
PGR	1	>6,870

平均値±標準誤差、n=1 の場合は個別値

3.1.3 ER α に対する分解作用 (CTD4.2.1.1.2、4.2.1.1.3)

野生型ヒト ER α を発現するヒト乳癌由来 MCF7 細胞株を用いて、ER α に対する本薬の分解作用が、蛍光測定法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値（平均値±標準誤差、n=19）は 3.09±1.52 nmol/L であった。

野生型ヒト ER α を発現するヒト乳癌由来細胞株（MCF7、T47D、HCC1428 及び ZR-75-1）、変異型（Y537N）ヒト ER α を発現する T47D 細胞株及び変異型（Y537S）ヒト ER α を発現する乳癌患者由来 ST941/C 腫瘍組織片を用いて、ER α に対する本薬又はフルベストラントによる分解作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、検討したすべての細胞株及び腫瘍組織片において、本薬又はフルベストラントによる ER α の分解作用が認められた。

3.1.4 ER α 活性に対する阻害作用

3.1.4.1 *in vitro* (CTD4.2.1.1.2、4.2.1.1.3、4.2.1.1.4)

野生型ヒト ER α を発現する MCF7 細胞株及び変異型（Y537N）ヒト ER α を発現させた MCF7 細胞株を用いて、ER α の下流シグナル伝達分子である PGR の発現に対する本薬による抑制作用が、蛍光測定法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は表 6 のとおりであった。

表 6 PGR 発現に対する本薬の抑制作用

ER α	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
野生型	16	41.3±33.7
Y537N	14	13.0±5.9

平均値±標準誤差

野生型又は変異型（Y537N）ヒト ER α を発現する T47D 細胞株を用いて、PGR 発現に対する本薬又はフルベストラントによる抑制作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、いずれの細

胞株においても、本薬又はフルベストラントによる PGR 発現抑制作用が認められた。

MCF7 細胞株を用いて、ER α を介して転写が調節される遺伝子 (PGR、PDZK1、AREG、GREB1、RASGRP1、WISP2) に対する本薬 10、40、200 若しくは 1,000 nmol/L 又はフルベストラント 10、40、200 若しくは 1,000 nmol/L の転写活性抑制作用が、定量的 PCR 法により検討された。その結果、対照 (0.5%DMSO) に対する本薬及びフルベストラントの各遺伝子における遺伝子発現抑制率⁵⁾ は表 7 のとおりであった。

表 7 各遺伝子に対する本薬及びフルベストラントの遺伝子発現抑制率 (%)

遺伝子	本薬 (nmol/L)				フルベストラント (nmol/L)			
	10	40	200	1,000	10	40	200	1,000
PGR	-4.0	28.0	60.0	72.0	28.6	64.3	71.4	75.0
PDZK1	7.3	41.5	75.6	87.8	43.8	77.1	87.5	91.7
AREG	8.3	29.2	62.5	70.8	29.6	66.7	74.1	81.5
GREB1	3.4	41.4	82.8	94.8	37.0	84.9	94.5	95.9
RASGRP1	0	7.1	35.7	50.0	17.6	47.1	52.9	58.8
WISP2	13.3	20.0	33.3	40.0	0	43.8	43.8	50.0

n=1

3.1.4.2 *in vivo* (CTD4.2.1.1.8)

野生型ヒト ER α を発現する MCF7 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウス及び変異型 (Y537S) ヒト ER α を発現する ST941/C 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス (5 例/群) を用いて、PGR 遺伝子発現に対する本薬による抑制作用が、定量的 PCR 法により検討された。平均腫瘍体積が平均 200~300 mm³ に達した時点から本薬 3、10 又は 30 mg/kg が 3 日間 QD 経口投与され、最終投与から 4、12、24、36、48、96 又は 168 時間後に PGR 遺伝子発現が測定された結果、対照 (1%ヒドロキシエチルセルロース、0.25%ポリソルベート 80 及び 0.05%消泡剤を含む水溶液) 群に対する本薬群の PGR 遺伝子発現抑制率⁶⁾ は表 8 のとおりであった。

表 8 野生型及び変異型ヒト ER α に対する本薬の PGR 遺伝子発現抑制率 (%)

ER α	細胞等	最終投与からの時間 (時間)						
		4	12	24	36	48	96	168
野生型	MCF7	71 \pm 17	—	83 \pm 3	—	80 \pm 4	85 \pm 4	80 \pm 10
Y537S	ST941/C	85 \pm 10	90 \pm 3	—	91 \pm 4	—	82 \pm 9	42 \pm 22

平均値 \pm 標準偏差、n=5、—：算出せず

3.1.5 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.5.1 *in vitro* (CTD4.2.1.1.5、4.2.1.1.6)

野生型ヒト ER α を発現する MCF7 及び T47D 細胞株、変異型 (Y537N ヘテロ接合型又はホモ接合型) ヒト ER α を発現させた MCF7 及び T47D 細胞株並びに変異型 (Y537S) ヒト ER α を発現する ST941/C 腫瘍細胞を用いて、本薬の増殖抑制作用が、蛍光測定法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は表 9 のとおりであった。

⁵⁾ 遺伝子発現抑制率 (%) = {1 - (本薬又はフルベストラント群における各遺伝子の発現レベル) / (対照群における各遺伝子の発現レベル)} \times 100

⁶⁾ 遺伝子発現抑制率 (%) = {1 - (本薬群における各遺伝子の発現レベル) / (対照群における各遺伝子の発現レベルの平均値)} \times 100

表9 野生型又は変異型 ER α を発現する MCF7 及び T47D 細胞株並びに変異型ヒト ER α を発現する乳癌患者由来腫瘍組織片に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株等	MCF7		T47D			ST941/C
	野生型	Y537N (ヘテロ接合型)	野生型	Y537N (ヘテロ接合型)	Y537N (ホモ接合型)	Y537S
n	11	12	2	8	9	2
IC ₅₀ 値 (nmol/L)	3.5±2.3	16.7±9.1	1.9、25.9	2.9±0.9	3.6±1.5	3.5、10.1

平均値±標準誤差、n=2 の場合は個別値

野生型ヒト ER α を発現するヒト乳癌由来細胞株 (MCF7、T47D、ZR-75-1、ZR-75-30 及び EFM-19) を用いて、本薬と CDK4/6 阻害剤であるアベマシクリブとの併用による増殖抑制作用が、蛍光測定法により検討された。その結果、本薬とアベマシクリブとの併用時の CI₅₀ 値⁷⁾ は表 10 のとおりであった。

表 10 野生型 ER α を発現する各細胞株に対する本薬とアベマシクリブとの併用による増殖抑制作用

細胞株	MCF7	T47D	ZR-75-1	ZR-75-30	EFM-19
CI ₅₀ 値	0.6387	0.2693	0.2067	0.3960	0.3455

3.1.5.2 *in vivo* (CTD4.2.1.1.9、4.2.1.1.10、4.2.1.1.11、4.2.1.1.12)

野生型ヒト ER α を発現するヒト乳癌由来 MCF7、T47D、ZR-75-1 又は HCC1428 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウス (5 例/群) 及び変異型 (Y537S) ヒト ER α を発現する乳癌患者由来 ST941/HI 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス (3 例/群) を用いて、本薬及びフルベストラントの腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が 125~350 mm³ に達した時点から、本薬 (3⁸⁾、10 又は 30 mg/kg) が 28 若しくは 42 日間 QD 経口投与又はフルベストラント (5 mg) が 4 若しくは 6 週間 QW 皮下投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、ST941/HI 組織片を皮下移植したマウスにおける本薬 3 mg/kg 投与群を除くすべての本薬群において、対照 (1%ヒドロキシエチルセルロース、0.25%ポリソルベート 80 及び 0.05%消泡剤を含む水溶液) 群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1、いずれも p<0.05、二元配置反復測定分散分析)。

⁷⁾ 単剤の絶対 IC₅₀ 値を取得した後、以下の式から算出した単剤及び併用での 50% 等価濃度を用いて絶対 IC₅₀ 値を再計算した。CI₅₀ は、併用時の曲線の絶対 IC₅₀ 値として算出した。併用投与時の効果は、CI₅₀ が 0.5 未満の場合は相乗的、0.5 以上 2 未満の場合は相加的、2 以上の場合には拮抗的であることを示す。

単剤：50% 等価濃度 = 薬剤濃度 / IC₅₀ 値

併用：50% 等価濃度 = (薬剤 A 濃度 / 薬剤 A の IC₅₀ 値) + (薬剤 B 濃度 / 薬剤 B の IC₅₀ 値)

⁸⁾ HCC1428 細胞株を移植したマウスでは検討されなかった。

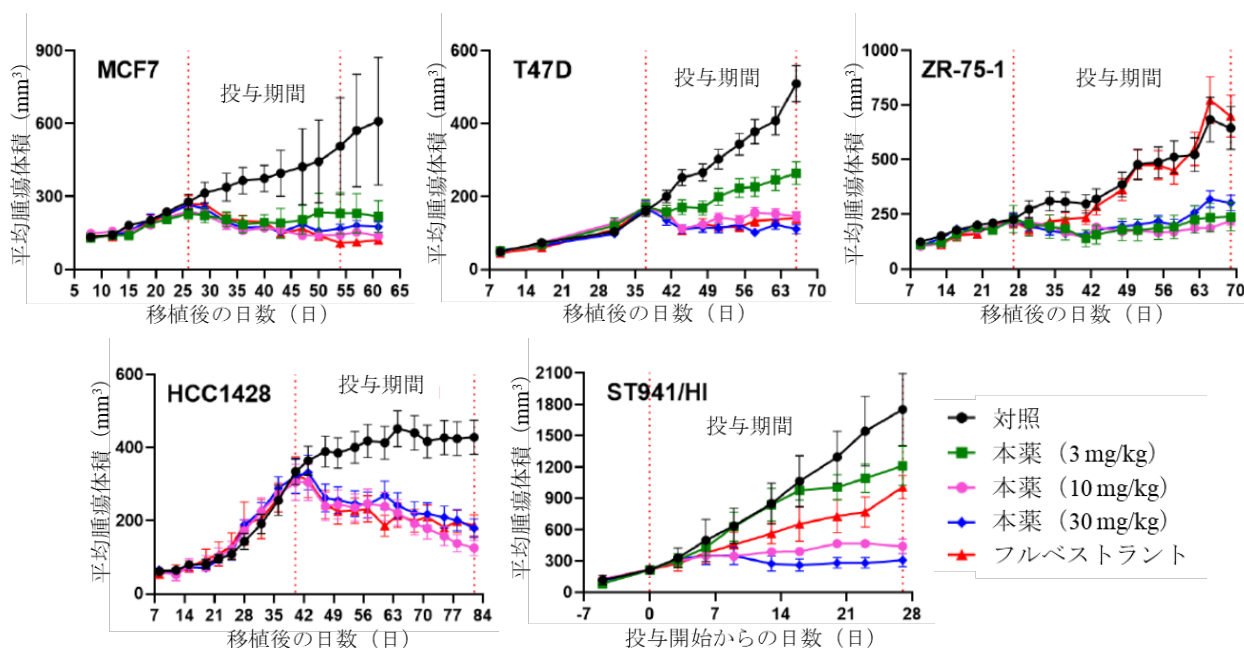


図1 各種細胞株又は乳癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおける本薬及びフルベストラントの腫瘍増殖抑制作用

n=3 又は 5、平均値±標準誤差

乳癌患者の 10~16%において脳転移が認められることが報告されていること (Clin Cancer Res 2013; 19: 6404-18) から、ルシフェラーゼ遺伝子を導入した野生型ヒト ER α を発現する MCF7 細胞株を脳内に移植した NOD/SCID マウス (8 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。MCF7 細胞株の移植後 8 日目から本薬 (10、30 又は 60 mg/kg) が 28 日間 QD 経口投与され、腫瘍体積の指標となるルシフェラーゼ活性値が測定された。その結果、対照 (1%ヒドロキシエチルセルロース、0.25%ポリソルベート 80 及び 0.05%消泡剤を含む水溶液) 群と比較して、すべての本薬群で腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 2)。

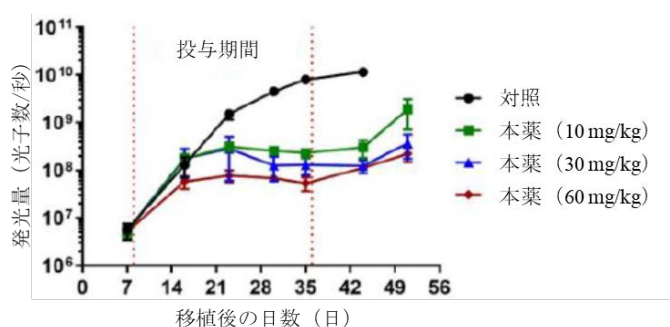


図2 MCF7 細胞株を脳内に移植した NOD/SCID マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

n=8、平均値±標準誤差

野生型ヒト ER α を発現する T47D 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウス (4 又は 5 例/群) を用いて、本薬とアベマシクリブを単独又は併用投与した際の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が 250~350 mm³ に達した時点から本薬 (3.75 mg/kg) 又はアベマシクリブ (50 mg/kg) が 28 日間 QD 経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、すべての投与群において、対照 (滅菌水) 群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められ (いずれも $p < 0.001$ 、二元配置反復測定分散分析)、

本薬とアベマシクリブとの併用投与群では、各単独投与群より強い腫瘍増殖抑制作用が認められた (図3)。

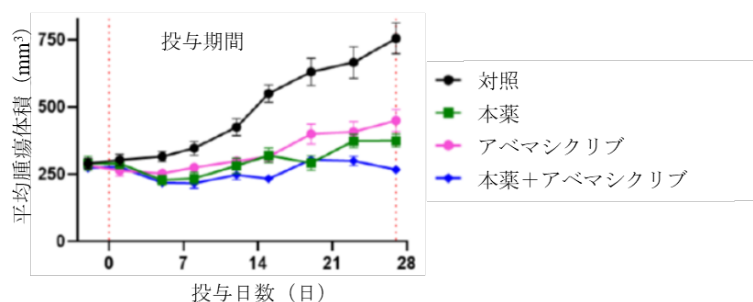


図3 T47D細胞株を皮下移植したNOD/SCIDマウスにおける本薬及びアベマシクリブの腫瘍増殖抑制作用
n=4又は5、平均値±標準誤差

変異型ヒトER α を発現する乳癌患者由来組織片 (ST941/HI (Y537S)、ST941/PBR (Y537S)⁹⁾、CTG-2432 (E380Q)、CTG-1211 (D538G) 及びCTG-1260 (D538G)¹⁰⁾) を皮下移植したヌードマウス (3又は6例/群) を用いて、本薬、アベマシクリブ及びフルベストラントを単独又は本薬及びフルベストラントをアベマシクリブと併用投与した際の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約125~300 mm³に達した時点から、本薬 (3.75、10又は11.25 mg/kg) 又はアベマシクリブ (50 mg/kg) が28又は56日間QD経口投与、フルベストラント (5 mg) が4又は8週間QW皮下投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、すべてのモデルにおいて、本薬単独投与群で対照 (滅菌水又は1%ヒドロキシエチルセルロース、0.25%ポリソルベート80及び0.05%消泡剤を含む水溶液) 群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められ (いずれも $p < 0.001$ 、二元配置反復測定分散分析)、本薬とアベマシクリブとの併用投与群では、各単独投与群及びフルベストラントとアベマシクリブとの併用投与群より強い腫瘍増殖抑制作用が認められた (図4)。

⁹⁾ パルボシクリブ耐性を有する。

¹⁰⁾ PIK3CA遺伝子変異 (H1047R) を有する。

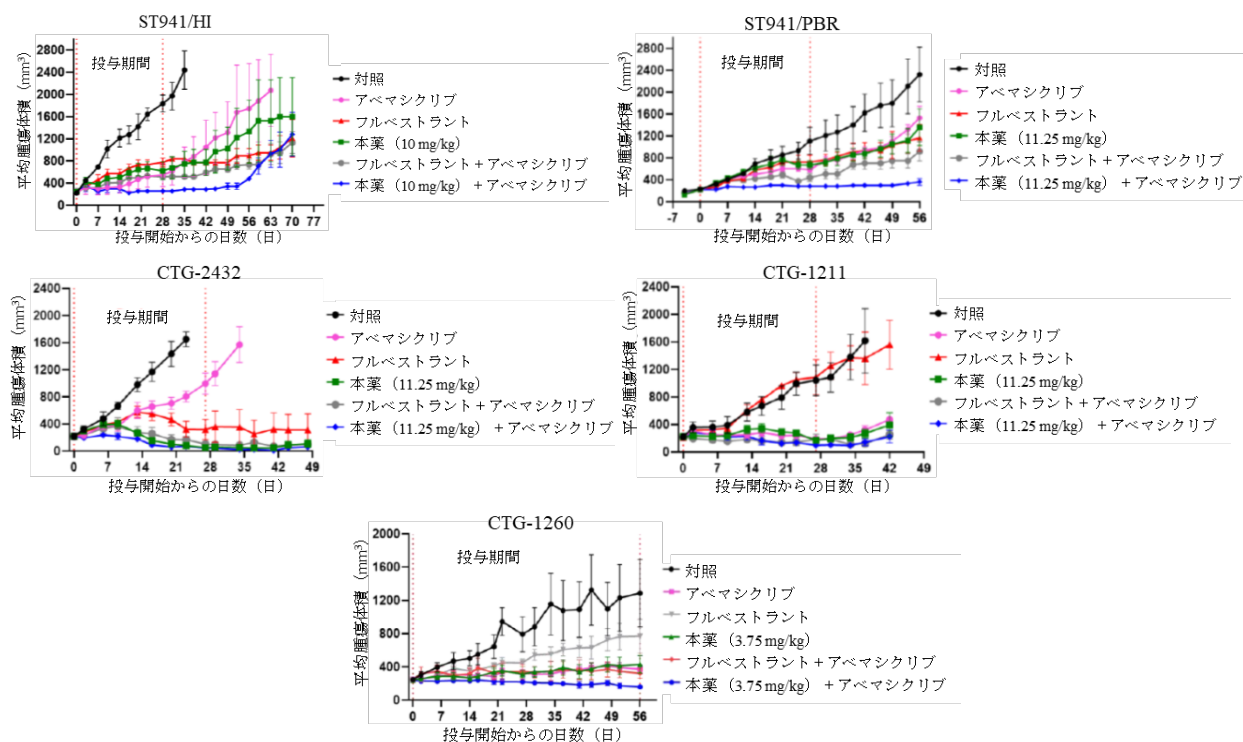


図4 各組織片を皮下移植したヌードマウスにおける各薬剤の腫瘍増殖抑制作用
n=3 又は 6、平均値±標準誤差

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2.1)

41 種類の受容体及びキナーゼに及ぼす本薬の影響が、FRET 法により検討された。その結果、本薬 1 又は 1.4 $\mu\text{mol/L}$ ではいずれの受容体及びキナーゼにおいても 50%以上の阻害作用が認められなかった一方、本薬 10 又は 13.8 $\mu\text{mol/L}$ では 5HT_{2B} 受容体、アドレナリン α_{1A} 受容体、アドレナリン β_1 受容体、アドレナリン β_2 受容体、ドパミン D_{2L} 受容体及びムスカリン M₂ 受容体に対して 50%以上の阻害作用が認められた。

申請者は、上記の結果について、臨床推奨用量 (400 mg QD 投与) における血漿中非結合形本薬の C_{max} は 2.7 nmol/L¹¹⁾ であったこと等を考慮すると、本薬の臨床使用時に、上記の受容体及びキナーゼに対する本薬の阻害作用に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.2.2 子宮に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2.2)

タモキシフェンにおいて子宮肥大作用が報告されていること (J Endocrinol 1983; 99: 447-53 及び Toxicol Pathol 2014; 42: 1188-96) を踏まえ、子宮重量に及ぼす本薬の影響が検討された。未成熟ラット (5 例/群) を用いて、子宮重量に対する本薬 (30 及び 75 mg/kg) の作用が検討された結果、子宮重量は対照 (2% Cremophor EL 含有 20% Captisol 水溶液) 群と比較して本薬群でそれぞれ 11%及び 32%減少した。

¹¹⁾ PPK 解析により推定された、本薬 400 mg を QD 経口投与した際の定常状態における C_{max} (141 ng/mL) 及びヒトにおける血漿タンパク結合率 (99.9%超) に基づき算出された。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 心血管系に及ぼす影響

3.3.1.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.1)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 0.3、1 及び 3 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値は 1 $\mu\text{mol/L}$ 超であった¹²⁾。

3.3.1.2 Nav1.5 ナトリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2.1 [非 GLP 試験])

ヒト Nav1.5 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、Nav1.5 ナトリウム電流に対する本薬 (最大 10 $\mu\text{mol/L}$) の影響が検討された。その結果、いずれの濃度においても Nav1.5 に対する阻害作用は認められなかった。

3.3.1.3 心血管系に及ぼす影響

カニクイザルを用いた①1 及び②3 カ月間反復投与毒性試験において、それぞれ本薬①30、150 又は 600 及び②15、100 又は 600 mg/kg が QD 経口投与され、心血管系に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった (5.2 参照)。

3.3.2 中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響

カニクイザルを用いた 3 カ月間反復投与毒性試験等において、本薬 15、100 又は 600 mg/kg が QD 経口投与され、中枢神経系及び呼吸系に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった (5.2 参照)。

3.R 機構における審査の概略

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

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び *ESR1* 遺伝子変異陽性の乳癌に対する有効性について、以下のように説明している。

ER 陽性の乳癌において、*ESR1* 遺伝子に変異が生じると、エストロゲン非依存的な ER シグナル伝達経路の活性化が引き起こされ、AI に対する耐性を獲得することが示唆されている (Nat Genet 2013; 45: 1439-45, Clin Cancer Res 2014; 20: 1757-67)。なお、ER 陽性の乳癌で認められる *ESR1* 遺伝子変異は、Y537 及び D538 残基に最も高頻度に認められる (Breast Cancer Res 2021; 23: 85)。

本薬は、野生型及び変異型の $\text{ER}\alpha$ に結合する SERD であり (3.1.1 参照)、 $\text{ER}\alpha$ を分解して (3.1.2 参照) ER 依存性の遺伝子の転写を阻害すること (3.1.3 参照) により、*ESR1* 遺伝子変異陽性の乳癌に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

上記の作用機序に加えて、本薬は変異型 (Y537S 又は D538G) $\text{ER}\alpha$ を発現する乳癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.4.2 参照) を考慮すると、

¹²⁾ 本薬 3 $\mu\text{mol/L}$ では使用可能なデータが得られなかった。

Y537S 変異又は D538G 変異を含む *ESR1* 遺伝子変異陽性の乳癌に対して本薬の有効性は期待できると考える。

また、申請者は、本薬とフルベストラントとの薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

本薬及びフルベストラントは、ER を分解し、ER 依存性の遺伝子転写を阻害することにより腫瘍増殖抑制作用を示す点では同一であるが、下記の違いがある。

- 野生型ヒト ER α を発現する ZR-75-1 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウス及び変異型 (Y537S 又は D538G) ヒト ER α を発現する乳癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおいて、本薬はフルベストラントと比較して強い腫瘍増殖抑制作用を示した (3.1.4.2 参照)。
- CDK4/6 阻害剤であるパルボシクリブに耐性を有する変異型 (Y537S) ヒト ER α を発現する乳癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおいて、アベマシクリブ併用下で、本薬はフルベストラントと比較して強い腫瘍増殖抑制作用を示した (3.1.4.2 参照)。
- 野生型ヒト ER α を発現する MCF7 細胞株を脳内に移植した NOD/SCID マウスにおいて、本薬はフルベストラントと比較して強い腫瘍増殖抑制作用を示すことが報告されている (Cancer Res 2025; 85: 777-90)。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

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

サル血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた (定量下限: 1.0 ng/mL)。ラット組織中における放射能の定量は、定量的全身オートラジオグラフィ法により行われた (定量下限: 1,739 ng Eq./g)。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌雄サルに本薬 0.5 mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 30 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 11)。本薬を経口投与した際の BA は 8.41% であった。

表 11 本薬の PK パラメータ (雌雄サル、単回静脈内又は経口投与)

投与量 (投与経路)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.5 mg/kg (静脈内)	—	—	354±31.8	8.33±1.33
30 mg/kg (経口)	68.3±15.4	8.00±3.27	1,820±376	10.6±1.51

平均値±標準偏差、n=4、—: 算出せず

4.1.2 反復投与

雌雄サルに本薬 15、100 及び 600 mg/kg を 3 カ月間 QD 反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 12)。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は検討された用

量範囲において用量比を下回って増加した。申請者は、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} が用量比を下回って増加した理由について、消化管における本薬の溶解が限界に達することで、用量の増加に伴って吸収率が低下したことに起因すると考える旨を説明している。

表 12 本薬の PK パラメータ (雌雄サル、3 カ月間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)		AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	15	4	61.1±30.5	75.8±37.5	3.50±3.00	4.00±2.83	938±317	1,210±456
	100	4	194±129	187±75.2	8.50±4.73	3.00±1.15	3,590±2,470	3,240±1,840
	600	4	623±378	896±609	7.00±5.77	15.0±10.5	10,700±8,420	14,900±10,100
105	15	4	105±29.3	130±36.6	3.00±3.37	2.50±1.73	1,540±314	2,060±527
	100	3	399±46.1	381±206	5.33±2.31	5.00±2.00	6,950±696	6,750±3620
	600	4	1,660±997	1,130±497	7.50±5.26	5.50±5.51	28,600±18,600	23,000±9,940

平均値±標準偏差

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された¹³⁾。P-gp 阻害剤非存在下における本薬 5 $\mu\text{mol/L}$ の $P_{app A \rightarrow B}$ 及び $P_{app B \rightarrow A}$ は、それぞれ 68.4×10^{-6} 及び 48.1×10^{-6} cm/秒であった。なお、P-gp 阻害剤 (LSN335984、2.5 $\mu\text{mol/L}$) 存在下における本薬 5 $\mu\text{mol/L}$ の $P_{app A \rightarrow B}$ 及び $P_{app B \rightarrow A}$ は、それぞれ 60.9×10^{-6} 及び 33.3×10^{-6} cm/秒であった。申請者は、当該結果に加え、高膜透過性のメトプロロールの $P_{app A \rightarrow B}$ 及び $P_{app B \rightarrow A}$ はそれぞれ 50.2 及び 74.6×10^{-6} cm/秒であったこと等を考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える旨を説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雌雄有色ラットに ^{14}C 標識体 100 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織における組織中放射能濃度は投与 8 時間後までに最高値を示した。①肝臓、②肺、③小腸壁及び④盲腸壁における組織中放射能濃度の最大値 (雄及び雌でそれぞれ①260,000 及び 351,000、②381,000 及び 604,000、③447,000 及び 343,000、並びに④425,000 及び 366,000 ng Eq./g) は血漿中放射能濃度の最大値 (雄及び雌でそれぞれ 3,620 及び 4,020 ng Eq./g) と比較して特に高値を示した。また、ぶどう膜、眼及びハーダー腺を除き、組織中放射能濃度は投与 336 時間後には定量下限未満となり、①ぶどう膜、②眼及び③ハーダー腺では投与 672 時間後まで放射能が検出された (雄及び雌でそれぞれ①118,446 及び 178,531 ng Eq./g、②24,061 及び 27,793 ng Eq./g、③3,860 ng Eq./g 及び定量下限未満)。

申請者は、以上の結果より、本薬及び本薬の代謝物はメラニンに結合することが示唆された旨を説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿と本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 4.5 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ 99.83、99.90、99.93、99.92 及び 99.89% であった。

¹³⁾ $P_{app A \rightarrow B}$ 及び $P_{app B \rightarrow A}$ について、ドナー側からの薬物の消失に基づき算出された。

ヒト血清アルブミン (4%) 又はヒト α 1-酸性糖タンパク (0.05 及び 0.2%) と本薬 (1 μ mol/L) を 37°C で 4.5 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬のヒト血清アルブミン及びヒト α 1-酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、①ヒト血清アルブミン及び②ヒト α 1-酸性糖タンパク (0.05 及び 0.2%) への本薬の結合率は、それぞれ①99.76 並びに②89.60 及び 97.00% であった。

4.2.3 血球移行性

ヒトの血液と本薬 (0.02~10 μ mol/L) を 37°C で 60 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、本薬の血液/血漿中濃度比及び赤血球/血漿中濃度比は、それぞれ 0.94~1.11 及び 0.86~1.26 であった。以上より、申請者は、本薬は血漿及び血球に同程度に分布することが示された旨を説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児死亡、胎児重量低値、外表、内臓及び骨格奇形等が認められたこと (5.5 参照) から、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞と本薬 (2 μ mol/L) を 37°C で 4、24 又は 168 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ヒト特異的な代謝物は検出されず、いずれの動物種及びヒトにおいても主に M1 (グルクロン酸抱合体) 及び M2 (硫酸抱合体) が検出された。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームと本薬 (2 μ mol/L) を、NADPH 又は UDPGA 存在下において 37°C で 0.5 又は 1 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種及びヒトにおいても NADPH 存在下で酸化的代謝物が検出され、UDPGA 存在下で M1 が検出された。

申請者は、以下の検討結果から、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A4、並びに UGT1A1、1A3、1A8、1A9 及び 1A10 が関与すると考える旨を説明している。なお、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用並びに UGT1A1 の遺伝子多型が本薬の PK に及ぼす影響については、それぞれ「6.2.3 薬物相互作用試験」及び「6.2.10 UGT1A1 の遺伝子多型が本薬の PK に及ぼす影響」の項に記載する。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (30 又は 60 nmol/L) を 37°C で 2 時間インキュベートし、肝ミクロソームにおける本薬の代謝が検討された。その結果、肝ミクロソームにおける本薬の CL_{int} は 8.24 μ L/min/mg と算出された。
- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4 及び 3A5) と本薬 (30 又は 60 nmol/L) を 37°C で 2 時間インキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。その結果、CYP2D6 及び 3A4 存在下において本薬の代謝が認められ、CYP2D6 及び 3A4 における CL_{int} はそれぞれ 0.0914 及び 0.288 μ L/min/pmol と算出された。また、CYP2D6 及び 3A4 における CL_{int} に基づいて換算した、肝ミクロソームにおける CYP2D6 及び 3A4 の CL_{int} はそれぞれ

0.0246 及び 8.3 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ であった。CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1、2J2 及び 3A5 存在下において、本薬の代謝は認められなかった。

- 遺伝子組換え UGT 分子種 (1A1、1A3、1A4、1A6、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15 及び 2B17) と本薬 (50 $\mu\text{mol}/\text{L}$) を 2% アルブミン存在下において 37°C で 60 分間インキュベートし、M1 の生成に関与する UGT 分子種が検討された。その結果、UGT1A1、1A3、1A8、1A9 及び 1A10 存在下において M1 が生成し、 CL_{int} はそれぞれ 3,824、606、1,116、116 及び 345 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ と算出された。UGT1A4、1A6、2B4、2B7、2B10、2B15 及び 2B17 存在下において、M1 の生成は認められなかった

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入の雌雄ラット及び胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 30 又は 100 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿、脳組織、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットから採取された ^{14}C 標識体 100 mg/kg の投与 24 時間後までの血漿中には、主に①未変化体及び②M1 が検出された (血漿中放射能に対する割合は、雄及び雌でそれぞれ①90.6 及び 92.4%、並びに②9.4 及び 7.6%)。
- 胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットから採取された ^{14}C 標識体 30 mg/kg の投与 72 時間後までの糞中には、雄で主に①M2、②M4 (モノオキシメチル化硫酸抱合体)、③M5 (H_2O 付加体) 及び④M6 (モノオキシ硫酸抱合体)、雌で主に⑤M5 が検出された (投与放射能に対する割合は、①9.4%、②～⑤いずれも 1.5%未満)。
- 胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットから採取された ^{14}C 標識体 100 mg/kg の投与 8 時間後までの脳組織からは未変化体のみが検出された (投与放射能に対する割合は、雌雄いずれも 0.1%未満)。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された ^{14}C 標識体 100 mg/kg の投与 48 時間後までの糞中には、主に未変化体が検出された (投与放射能に対する割合は 47.8%)。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された ^{14}C 標識体 100 mg/kg の投与 48 時間後までの胆汁中には、主に M1 が検出された (投与放射能に対する割合は 43.4%)。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

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

- 胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットに ^{14}C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与した際の投与 120 時間後までの放射能の①尿及び②糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、雄及び雌でそれぞれ①0.25 及び 0.28%並びに②102 及び 97.3%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 100 mg/kg を単回経口投与した際の投与 120 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 0.23、50.3 及び 52.7%であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。申請者は、本薬の物理化学的性質 (分子量 : 696.7) 等を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、本薬による代謝酵素の阻害を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果に加え、臨床用量投与時の定常状態における本薬の C_{max} ($0.57 \mu\text{mol/L}^{14)}$ を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP2C8、2C19、2D6 及び 3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性があると考えられる。なお、CYP2C8 及び CYP3A に対する本薬の時間依存的阻害作用の有無について、試験間で異なる結果が得られている¹⁵⁾。臨床薬物相互作用試験の計画段階において、本薬が CYP2C8 に対する阻害作用を有する可能性があったこと及び本薬が消化管の CYP3A を阻害する可能性があったことから臨床薬物相互作用試験を実施することとした。本薬と CYP2C8、2C19、2D6 及び 3A の基質との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3 薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 ($0.02\sim 20 \mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質¹⁶⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 K_i 値はそれぞれ 9.33、1.89、14.9、10.6、3.98 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、CYP1A2 及び 3A の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかったものの、臨床用量投与時の消化管における本薬濃度の推定値 ($3,050 \mu\text{mol/L}$) を考慮すると、消化管の CYP3A を阻害する可能性がある。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 ($0.02\sim 20 \mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下又は非存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) 基質¹⁶⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示した。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 ($0.313\sim 20 \mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下又は非存在下でプレインキュベートした後に、CYP2C8 基質 (アモジアキン $2 \mu\text{mol/L}$) とインキュベートし、CYP2C8 に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬は検討された濃度において、CYP2C8 の基質の代謝に対して明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。
- ヒト血漿中に懸濁した肝細胞と本薬 ($0.0412\sim 100 \mu\text{mol/L}$) をプレインキュベートした後に、CYP3A 基質 (ミダゾラム $30 \mu\text{mol/L}$) とインキュベートし、CYP3A に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬は検討された濃度において、CYP3A の基質の代謝に対して明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

¹⁴⁾ EMBER 試験において本薬 400 mg QD 経口投与した際の投与 15 日目における日本人患者の C_{max} (6.2.1.1 参照)

¹⁵⁾ 申請者は、CYP2C8 及び CYP3A に対する本薬の時間依存的阻害作用の有無について、試験間で異なる結果が得られた明確な理由は不明であるものの、試験条件の差異が影響した可能性があると考えしている。

¹⁶⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、エファビレンツ、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトर्फアン、CYP3A 基質としてテストステロン及びミダゾラムが用いられた。

4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞を本薬 (0.1~10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で2日間インキュベートし、CYP分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4及び3A5) のmRNA発現量及びCYP分子種 (1A2、2B6、2C19及び3A) の酵素活性が検討された。その結果、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ 存在下において、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4及び3A5のmRNA発現量並びにCYP1A2、2B6、2C19及び3Aの活性の明確な増加は認められなかった。また、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ 存在下において、CYP3A4のmRNA発現量が51~59%低下し、CYP2C19の活性が54%低下した。なお、本薬とCYP2C19及び3Aの基質との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3 薬物相互作用試験」の項に記載する。

申請者は、以上の検討結果を考慮すると、臨床使用時において、本薬によるCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3Aの誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果等から、本薬はP-gpの基質であることが示された。なお、本薬とP-gp阻害剤との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3 薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒトP-gp及びBCRPを発現させたMDCK細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された¹⁷⁾。その結果、いずれの細胞株でも本薬の $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ は定量下限未満であり、①P-gp阻害剤 (LSN335984 10 $\mu\text{mol/L}$) 非存在下及び存在下、並びに②BCRP阻害剤 (Ko143 0.5 $\mu\text{mol/L}$) 非存在下及び存在下における本薬の $P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}$ は、それぞれ①2.21及び 0.114×10^{-6} cm/秒、並びに②0.0688及び 0.0755×10^{-6} cm/秒であった。
- ヒトOCT1、OATP1B1及びOATP1B3を発現させたヒト胎児腎臓由来HEK293細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬 (0.01~1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、各トランスポーター非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の取込み量の比は、いずれも2未満であった。

また、下記の検討結果に加え、臨床用量投与時の定常状態における本薬の C_{max} (0.31 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁴⁾) を考慮すると、臨床使用時において、本薬によるOCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、MATE1及びMATE2-Kの阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方で、臨床使用時において、本薬によるP-gp及びBCRPの阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある。なお、本薬とP-gp及びBCRP基質との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3 薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒトP-gpを発現させたHEK293細胞株及びヒトBCRPを発現させた昆虫卵巣由来Sf9細胞株から調製した膜小胞を用いて、各トランスポーターの基質¹⁸⁾の輸送に対する本薬 (P-gpでは0.156~10 $\mu\text{mol/L}$ 、BCRPでは0.195~25 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬はP-gpの基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は10.1 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、検討された最高濃度においても、本薬はBCRPの基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかったものの、臨床用量投与時

¹⁷⁾ $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ 及び $P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}$ について、レシーバー側に透過した薬物量に基づき算出された。

¹⁸⁾ P-gp及びBCRPの基質として、それぞれ³H標識したビンプラスチン (0.2 $\mu\text{mol/L}$) 及び³H標識したロスバスタチン (0.08 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

の消化管における本薬濃度の推定値 (3,050 $\mu\text{mol/L}$) 等を考慮すると、消化管の BCRP を阻害する可能性がある¹⁹⁾。

- ヒト OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²⁰⁾の輸送に対する本薬 (0.0586～30 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OCT1、OATP2B1 及び MATE1 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 5.51、9.84 及び 6.75 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他のトランスポーターの基質の輸送に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されておらず、ラットを用いた *in vivo* 小核試験及びコメット試験、並びにカニクイザルを用いた 7 日間反復投与毒性試験における初回投与後の所見に基づき、本薬の急性毒性及び概略の致死量が評価された。ラットでは、円背位、立毛、粗毛、脱毛、眼暗色分泌物、斜視及び下痢、カニクイザルでは、軟便及び水様便が認められた。経口投与における概略の致死量は、ラットで 2,000 mg/kg 超及びカニクイザルで 1,000 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた 1、3 及び 6 カ月間反復投与毒性試験、並びにカニクイザルを用いた 1 及び 3 カ月間反復投与毒性試験が実施された (表 13)。ラット及びカニクイザルに共通した主な毒性所見として、卵巣嚢胞、子宮及び膈萎縮、リンパ系器官及び組織のリンパ系細胞充実性低下、並びに組織マクロファージ空胞化 (リン脂質症) が認められた。また、ラットでは卵巣顆粒膜細胞過形成、乳腺肥大及び過形成、精巣精子滞留、精巣上皮空胞化及び細胞残屑、腎臓尿細管変性、糸球体症及び腎盂炎症、膀胱移行上皮癌及び過形成、並びに水晶体変性が認められた。上記の毒性所見について、申請者は以下のように説明している。

- 生殖器への影響は、本薬の薬理作用と関係しており、他の SERM 又は SERD でも認められている。生殖器への影響は卵巣嚢胞を除いて可逆的であり、本薬を閉経前の女性に投与する際には LH-RH アゴニストが併用されることとなり、LH-RH アゴニストの併用により卵巣嚢腫の形成が減少する可能性があること等から、本薬の臨床使用により安全性上の問題が発現する可能性は低いと考える。

¹⁹⁾ *in vitro* 試験において検討された最高濃度を本薬の BCRP に対する IC_{50} 値 (25 $\mu\text{mol/L}$) として、臨床使用時における薬物動態学的相互作用のリスクが評価された。

²⁰⁾ OCT1 及び OCT2 の基質としてメトホルミン (20 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質としてアトルバスタチン (0.15 $\mu\text{mol/L}$)、OATP2B1 基質としてロスバスタチン (10 $\mu\text{mol/L}$)、OAT1 及び OAT3 の基質として、それぞれ *p*-アミノ馬尿酸 (10 $\mu\text{mol/L}$) 及びフロセミド (5 $\mu\text{mol/L}$)、MATE1 及び MATE2-K の基質としてメトホルミン (50 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

- リンパ系器官及び組織への影響について、発現機序は不明であるものの、免疫機能に対する影響は軽微又は認められず、免疫力低下による日和見感染の兆候は認められなかったことから、毒性ではないと判断した。
- 組織マクロファージ空胞化について、ラット及びカニクイザルにおいて細胞変性、壊死及び炎症、並びに機能的変化を伴わなかったことから、毒性ではないと判断した。
- 泌尿器系への影響について、発現機序は不明であるものの、ER の抑制と腎障害との直接的な関連性を示唆する報告はないことから、本薬の ER 抑制作用による変化である可能性は低いと考える。ラットを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験において 60 mg/kg/日までの用量で認められた所見は、血液生化学的検査及び尿検査において腎機能障害を示唆する所見は認められなかったことから、毒性ではないと判断した (5.R.1 参照)。
- 膀胱移行上皮癌について、本薬投与との明確な関連性は示されなかった。また、移行上皮過形成について、重症度が低く動物の健康状態及び機能に影響を及ぼさなかったことから、毒性ではないと判断した (5.R.2 参照)。
- 水晶体への影響について、発現機序は不明であるものの、ラットを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験において 60 mg/kg/日までの用量で認められた所見は可逆的であった。本薬の臨床試験において、対照群と比較して本薬単独投与群で眼障害の発現率に差はなかったこと、他の ER 分解薬では非臨床及び臨床試験のいずれにおいても水晶体の異常は認められていないこと等から、本薬の臨床使用により水晶体への影響が発現するリスクは低いと考える。

ラットを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験における無毒性量は決定できず、当該試験における最低用量である 10 mg/kg/日での曝露量 (AUC_{0-24h}) は 9,570 ng・h/mL であり、臨床曝露量²¹⁾と比較して 2.7 倍であった。カニクイザルを用いた 3 カ月間反復投与毒性試験における無毒性量は決定できず、当該試験における最低用量である 15 mg/kg/日での曝露量 (AUC_{0-24h}) は 1,800 ng・h/mL であり、臨床曝露量²¹⁾と比較して 0.5 倍であった。

表 13 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	4 週間 +回復 2 週間	0* ¹ 、30、100、 300	<p><u>死亡又は早期安楽死例</u> 300：雄 3/25 例 活動性低下、部分閉眼、円背位、接触時冷感</p> <p><u>生存例</u> ≥30：リンパ球数*²・好塩基球数*²高値、腸管膜リンパ節リンパ球細胞密度低下・壊死 (雌雄)、網状赤血球数*²・血小板数*² 低値、血中グルコース*² 高値、肺胞マクロファージ空胞化 (雄)、体重*²・摂餌量*² 高値、網状赤血球数*²・白血球数*²・単球数*² 高値、血中 ALT*²・ALP*²・カリウム*² 高値、プロトロンビン時間延長*²、血中総タンパク*²・アルブミン*²・コレステロール*²・A/G 比*² 低値、卵巣重量高値、子宮重量低値、卵巣卵胞嚢胞、子宮・子宮頸部・膣萎縮 (雌) 30 及び 100：副腎皮質萎縮 (雌雄) 100：好酸球数高値*² (雌) ≥100：肝臓重量高値、脾臓リンパ球細胞密度低下・壊死、腸管膜リンパ節マクロファージ空胞化・赤血球増加症、回腸マ</p>	<30	4.2.3.2.2

²¹⁾ EMBER 試験において、本薬 400 mg を QD 経口投与した際の投与 15 日目における日本人患者の AUC_{0-24h} (3,520 ng・h/mL) (6.2.1.1 参照)

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
				<p>クロファージ空胞化 (雌雄)、体重^{*2}・摂餌量^{*2}低値、赤血球分布幅低値^{*2}、白血球数^{*2}・単球数^{*2}高値、空腸マクロファージ空胞化 (雄)、好中球数高値^{*2}、血中グルコース高値^{*2}、肺胞マクロファージ空胞化 (雌)</p> <p>300：脱水、削瘦、背骨突出、流涎、好酸球数低値^{*2}、血中クレアチニン高値、脾臓・十二指腸マクロファージ空胞化、胸腺・顎下リンパ節・腸管関連リンパ組織のリンパ球細胞密度低下・壊死、副腎皮質肥大^{*2} (雌雄)、赤血球数^{*3}・ヘモグロビン^{*3}・ヘマトクリット^{*3}・好中球数^{*2}高値、血中 ALT^{*2}・ALP^{*2}・カリウム^{*2}高値、尿素窒素高値、血中総タンパク^{*2}・アルブミン^{*2}・コレステロール^{*2}・A/G 比^{*2}低値、プロトロンビン時間延長^{*2}、腎臓尿細管変性・空胞化・拡張、骨髄造血細胞減少^{*2}、肝臓類洞マクロファージ空胞化 (雄)、大型非染色性赤血球数高値^{*2}、血小板数低値^{*2}、血中 AST 高値^{*2}、血中総ビリルビン低値^{*2}、空腸マクロファージ空胞化 (雌)</p> <p>回復期間終了後 回復性あり</p>		
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	3 カ月 +回復 6 週間	0 ^{*1} 、10、30、150	<p>≥10：糞便異常 (液状便、軟便、粘液便)^{*2}、プロトロンビン時間延長^{*2}、血中 ALP 高値^{*2}、血中コレステロール低値^{*2}、副腎重量低値^{*2}、副腎皮質萎縮^{*2} (雌雄)、体重^{*2}・摂餌量^{*2}低値、血中無機リン高値^{*2}、副腎皮質空胞減少^{*2} (雄)、体重^{*2}・摂餌量^{*2}高値、赤血球数^{*3}・ヘモグロビン^{*3}・ヘマトクリット^{*3}・赤血球分布幅^{*2}・白血球数^{*2}・リンパ球数^{*2}・単球数^{*2}高値、血中総ビリルビン^{*2}・総タンパク^{*2}・アルブミン^{*2}・A/G 比^{*2}低値、卵巣重量高値、下垂体・子宮・子宮頸部重量低値、性周期停止、卵巣卵胞嚢胞・黄体嚢胞、黄体数増加、子宮・子宮頸部・陰萎縮、乳腺小葉上皮肥大・過形成、下垂体前葉肥大、脾臓リンパ球密度上昇、腎臓硝子円柱 (雌)</p> <p>30：血中グロブリン高値^{*2} (雌)</p> <p>≥30：回腸粘膜固有層マクロファージ空胞化 (雌雄)、網状赤血球数低値^{*2}、血中総ビリルビン^{*2}・グロブリン^{*2}低値、血中 A/G 比高値^{*2}、精巣上体上皮空胞化、胸腺・顎下リンパ節リンパ球細胞密度低下、顎下リンパ節リンパ球単細胞壊死、腎臓硝子円柱 (雄)、網状赤血球数^{*2}・好中球数^{*2}・好塩基球数^{*2}高値、骨髄造血細胞密度上昇^{*2}、胸腺リンパ球単細胞壊死、腎臓尿細管変性・再生 (雌)</p> <p>150：流涎^{*2}、下顎被毛湿潤^{*2}、大型非染色性赤血球数高値^{*2}、血小板数低値^{*2}、血中リンパ球空胞化、腎臓重量高値、腸管膜リンパ節リンパ球細胞密度低下・単細胞壊死・赤血球増加・赤血球貪食、リンパ節・空腸粘膜固有層マクロファージ空胞化 (雌雄)、白血球数^{*2}・好中球数^{*2}・リンパ球数^{*2}・単球数^{*2}・好塩基球数^{*2}高値、血中総タンパク低値^{*2}、脾臓リンパ球細胞密度低下・単細胞壊死、腎臓尿細管変性・再生 (雄)、血中カリウム高値^{*2}、脾臓重量高値^{*2}、卵巣顆粒膜細胞過形成、顎下リンパ節リンパ球細胞密度低下・単細胞壊死 (雌)</p> <p>回復期間終了後 回復性あり</p>	< 10	4.2.3.2.3
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	6 カ月 +回復 3 カ月	0 ^{*1} 、10、30、60、150	<p><u>早期安楽死例</u></p> <p>150：雌 2/20 例</p> <p>活動性低下、虚脱、円背位、接触時冷感、浅呼吸、部分閉眼、脱水、粘液便、液状便、振戦、呼吸数増加、血中尿素・クレアチニン・グロブリン・無機リン高値、血中クロール・ナトリウム・グルコース・トリグリセリド低値、腎臓腎盂拡張・変色・腫大・変色巣、膀胱拡張・暗色化・異常粘液内容物・炎症・出血、リンパ系組織リンパ球壊死・細胞密度低下、脾臓髓外造血、胃鉍質沈着、脾臓単細胞壊死、肝臓クッパー細胞肥大</p>	< 10	4.2.3.2.4

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
				<p>生存例</p> <p>≧10：血中コレステロール低値*2、腎臓尿細管変性・再生、水晶体変性*4、骨髓造血細胞密度上昇*2（雌雄）、体重*2・体重増加量*2・摂餌量*2低値、網状赤血球数*2・血小板数*2・赤血球分布幅*2低値、精巣精子細胞滞留、精巣上体内腔精子減少・細胞残屑、脾臓リンパ球細胞密度低下、腸管膜リンパ節マクロファージ空胞化（雄）、体重*2・体重増加量*2高値、赤血球数*2・ヘモグロビン*2・ヘマトクリット*2・リンパ球数*2高値、MCV*2・MCH*2低値、プロトロンビン時間延長*2、血中 ALP*2・カリウム*2・クロール*2高値、血中総タンパク*2・アルブミン*2・A/G比*2・カルシウム*2低値、卵巣重量高値、子宮・子宮頸部・下垂体重量低値、副腎重量低値*2、卵巣卵胞嚢胞・黄体嚢胞・顆粒膜細胞過形成、子宮・腔萎縮、乳腺小葉上皮肥大・過形成、下垂体前葉肥大、腎盂炎症、膀胱移行上皮過形成（雌）</p> <p>30：腎盂炎症、膀胱移行上皮癌（雄）</p> <p>≧30：精巣上体上皮空胞化、腎臓硝子円柱（雄）、摂餌量高値*2、好塩基球数高値*2、血中グルコース高値*2、胸腺リンパ球数高値*2、子宮頸部萎縮、脾臓リンパ球細胞密度低下、腸間膜リンパ節マクロファージ空胞化（雌）</p> <p>60：糸球体症、膀胱移行上皮過形成（雄）</p> <p>≧60：血中リンパ球空胞化（雌雄）、白血球数高値*2、脾臓リンパ球数高値*2、腎臓硝子円柱、空腸・回腸粘膜固有層マクロファージ空胞化（雌）</p> <p>150：水晶体中心部皮質混濁、単球数高値*2、血中 ALT 高値*2、血中リンパ球多層板構造物（雌雄）、白血球数*2・リンパ球数*2高値、血中 ALP 高値*2、空腸及び回腸粘膜固有層・肺泡マクロファージ増加*2（雄）、網状赤血球数・血小板数・赤血球分布幅*2低値、糸球体症（雌）</p> <p>回復期間終了後</p> <p>150：水晶体中心部皮質混濁、水晶体変性（雌雄）</p>		
雌雄 カニクイ ザル	経口	4週間	0*1、30、150、 600	<p>≧30：腸管膜リンパ節マクロファージ空胞化（雄）、卵巣重量高値、卵巣卵胞嚢胞（雌）</p> <p>≧150：小腸粘膜固有層マクロファージ空胞化（雌雄）、血中 ALT 高値*2、腸管膜リンパ節マクロファージ空胞化（雌）</p> <p>600：血中トリグリセリド高値*2、肺泡・脾臓・下顎リンパ節マクロファージ空胞化、肝臓クッパー細胞色素沈着*2（雌雄）、頭蓋部位被毛減少*2、血中 ALT 高値*2（雄）、軟便*2、液状便*2、血中 AST 高値*2、尿 pH 低値*2（雌）</p>	<30	4.2.3.2.6
雌雄 カニクイ ザル	経口	3カ月	0*1、15、100、 600	<p>≧15：腸管膜リンパ節マクロファージ空胞化（雌雄）、脾臓重量低値、脾臓リンパ球細胞密度低下（雄）、卵巣重量高値、卵巣嚢胞、子宮・子宮頸部・腔萎縮、骨髓造血細胞減少*2（雌）</p> <p>≧100：嘔吐*2（雌雄）、脾臓重量低値、脾臓リンパ球細胞密度低下（雌）</p> <p>600：流涎、腹部膨満、液状便、軟便、血中 ALT 高値*2、胸腺重量低値、肝臓褪色*2、小腸粘膜固有層・肺泡マクロファージ空胞化、胸腺リンパ球細胞密度低下、肝臓クッパー細胞色素沈着（雌雄）、骨髓造血細胞減少*2、脾臓マクロファージ色素沈着*2（雄）、食欲減退、削瘦、背骨突出、消化管異常水様性内容物、胸腺小型化（雌）</p>	<15	4.2.3.2.7

*1：1%ヒドロキシエチルセルロース、0.25%ポリソルベート 80、0.05% antifoam を含有する水溶液、*2：所見の程度が低いこと、関連する病理組織学的変化が認められなかったこと等から、毒性ではないと判断された、*3：脱水に関連していると判断された、*4：10及び30mg/kg/日群の所見は軽微であり眼科学的検査で異常が認められなかったことから、毒性ではないと判断された。

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験、ラットを用いた *in vivo* 小核試験及びコメット試験が実施された（表 14）。申請者は、TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験において陽性の結果が得られたものの、ラットを用いた *in vivo* 小核試験及びコメット試験において陰性の結果が得られたことから、本薬は遺伝毒性リスクを有しないと考える旨を説明している。

表 14 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9-	0 ^{*1} 、0.16、0.5、1.6、5、16、50、 160、500、1,600、5,000 µg/plate ^{*2}	陰性	4.2.3.3.1.1
			S9+	0 ^{*1} 、0.16、0.5、1.6、5、16、50、 160 ^{*3} 、500 ^{*4} 、1,600、5,000 µg/plate		
	小核試験	ヒトリンパ芽球由来細胞 (TK6 細胞)	S9- (4 時間)	0 ^{*1} 、6.61、11.3、14 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9- (27 時間)	0 ^{*1} 、6.61、9.18、11.3 µg/mL	陰性	
S9+ (4 時間)	0 ^{*1} 、3.31、10.2、12.6、14、16、20 µg/mL	陽性 ^{*6}				
<i>in vivo</i>	小核試験	雌雄ラット (Sprague Dawley)、経口、骨髄	/	0 ^{*5} 、500、1,000、2,000 mg/kg/日 (1 日 1 回 2 日間)	陰性	4.2.3.3.2.2
	コメット 試験	雌ラット (Sprague Dawley)、 経口、肝臓及び骨髄	/	0 ^{*5} 、500、1,000、2,000 mg/kg/日 (1 日 1 回 2 日間)	陰性	4.2.3.3.2.1

*1：DMSO、*2：TA98 及び TA1535 の 160 µg/plate 以上、並びに TA100 及び TA1537 の 50 µg/plate 以上では細胞毒性が認められたことから、コロニーの計数は実施されなかった、*3：TA100、TA1535 及び TA1537 では細胞毒性が認められたことから、コロニーの計数は実施されなかった、*4：TA98 及び TA100 では細胞毒性が認められたことから、コロニーの計数は実施されなかった、*5：1%ヒドロキシエチルセルロース、0.25%ポリソルベート 80、0.05% antifoam を含有する水溶液、*6：動原体染色陽性小核の発現頻度が 62~64%であることを踏まえ、主として異数性誘発性によるものと判断された

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験の成績は提出されていない。なお、申請者は、Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験及びラットを用いた 2 年間がん原性試験を実施中である。

5.5 生殖発生毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、卵巣嚢胞、子宮及び腔萎縮が共通した事象として認められ、ラットにおいて、精巣精子滞留、並びに精巣上体上皮空胞化及び細胞残屑が認められた。

ラットを用いた予備的胚・胎児発生に関する試験が実施され（表 15）、胚・胎児死亡、胎児重量低値、外表、内臓及び骨格奇形等が認められた。ラットを用いた予備的胚・胎児発生に関する試験における無毒性量は決定できず、当該試験における最低用量である 0.3 mg/kg/日での曝露量（AUC_{0-24h}）は 180 ng・h/mL であり、臨床曝露量²¹⁾と比較して 0.05 倍であった。

申請者は、生殖器及び胚・胎児に対する影響は臨床曝露量を下回る用量で認められており、本薬は ER 阻害作用による生殖発生毒性リスクを示すことを踏まえ、以下の内容について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する旨を説明している。

- 妊娠する可能性のある女性には、本薬投与中及び最終投与後 1 週間²²⁾ 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
- 男性には、本薬投与中及び最終投与後 1 週間²²⁾ においてバリア法を用いて避妊する必要性について説明すること
- 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

表 15 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6 ~ 17 日	0 ^{*1} 、0.3、3、30	<p>母動物</p> <p>≥0.3：膣分泌物、胎盤腫大 ≥3：子宮液体貯留・子宮壁肥厚、胎盤褪色・暗色巣 3：早期分娩 30：胎盤変形、卵巣嚢胞</p> <p>胚・胎児</p> <p>≥0.3：着床後胚損失率高値、早期吸収胚数・後期吸収胚数・総吸収胚数高値、胎児重量低値 0.3 及び 3：死亡胎児数高値 3：眼部隆起扁平化^{*2}、頭部・頸部外脳^{*2}、後肢過屈曲^{*2}、指過屈曲^{*2}、髄膜周辺腔拡張化^{*2}、舌組織異常・形態異常^{*2}、下顎骨・上顎骨小型化^{*2} ≥3：生存胎児数・生存雌胎児数低値、下顎・上顎小型化^{*2}、皮下浮腫^{*2}、後肢過伸展^{*2}・異常回転^{*2}、舌突出^{*2}、趾位置異常^{*2}、尾屈曲^{*2}、巻尾^{*2}、前頭骨形態異常^{*2}、髄膜周辺腔赤色物^{*2}、局所性皮下浮腫^{*3} 30：着床前胚損失率高値、頭部ドーム状^{*2}、前肢短小化^{*2}、趾過屈曲^{*2}、軀幹脊柱側弯^{*2}</p>	母動物（一般毒性）：<0.3 胚・胎児：<0.3	4.2.3.5.2.1

*1：1%ヒドロキシエチルセルロース、0.25%ポリソルベート 80、0.05% antifoam を含有する水溶液、*2：奇形所見、*3：変異所見

5.6 局所刺激性試験

ラットを用いた皮膚刺激性試験並びにウシ摘出角膜を用いた混濁及び透過性試験が実施され (表 16)、本薬は軽微な皮膚刺激性を示し、眼刺激性を示さないと判断された。

表 16 局所刺激性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	背部皮膚に本薬 2,000 mg/kg を 24 時間塗布後 14 日まで観察し、皮膚の紅斑及び浮腫の評価	軽微な紅斑	4.2.3.7.7.2 (参考)
<i>in vitro</i> ウシ摘出角膜試験 (BCOP)	0 ^{*1} 、20%溶液を 4 時間曝露し、角膜混濁度及びフルオレセインナトリウムの透過性の測定	眼刺激性スコア：-0.9 非刺激性物質と分類	4.2.3.7.7.1 (参考)

*1：脱イオン水

²²⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号）を踏まえ、本薬を経口投与した際の消失半減期（30.1 時間）の 5 倍に相当する期間に基づき設定された。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 光安全性試験

マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験及び有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験が実施された (表 17)。*in vitro* 及び *in vivo* 試験において光毒性を示唆する結果が得られたものの、有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験における無毒性量 (60 mg/kg) での曝露量は臨床曝露量と比較して 11 倍であったこと、及び EMBER-3 試験の本薬群において光線過敏症等は認められなかったことから、本薬の臨床使用時に本薬が光毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 17 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	0 ^{*1} 、0.316、0.562、1.00、1.78、3.16、5.62、10.0、17.8 µg/mL で UV-A (5 J/cm ²) 及び UV-B (20 mJ/cm ²) を 35 分照射し、合計 2 時間処理	PIF : 25.093、20.761 MPE : 0.759、0.823 光毒性あり	4.2.3.7.7.3 (参考)
<i>in vivo</i>	雌ラット (Long Evans)	0 ^{*2} 、5、60、1,000 mg/kg で 4 日間 QD 経口投与し、4 日目に UV-A (10 J/cm ²) 照射	1,000 mg/kg : グレード 1 の紅斑 光毒性あり	4.2.3.7.7.4

*1 : 1% DMSO を含有するダルベッコリン酸緩衝生理食塩液、*2 : 1% ヒドロキシエチルセルロース、0.25% ポリソルベート 80、0.05% antifoam を含有する水溶液

5.7.2 不純物の安全性評価

ICH Q3A ガイドラインに示される、安全性確認の必要な閾値を超える規格値が設定されている原薬の不純物について、安全性評価が実施された。4 種の不純物 (*不純物A 、 *不純物B 、 *不純物C 及び *不純物D) の一般毒性について、カニクイザルを用いた 3 カ月間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において 600 mg/kg 群で投与された不純物のヒト等価用量は、臨床用量 (400 mg/ヒト体重 60 kg) での規格値に基づく不純物の用量の 10~61 倍であったことから、安全性は確認されたと判断された。また、3 種の不純物 (*不純物E 、 *不純物F 及び *不純物G) の一般毒性について、ラットを用いた 1 カ月間反復投与毒性試験が実施され (表 18) 、不純物の曝露に関連した毒性所見は認められなかった。上記の不純物の遺伝毒性について、細菌を用いた復帰突然変異試験、及び *不純物D を除く不純物の TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験が実施され、結果は陰性であった。

表 18 不純物の一般毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	4 週間	0 ^{*1} 、100 ^{*2}	100 : 白血球数・好中球数・リンパ球数・単球数・好塩基球数・網状赤血球数高値、血小板数低値、プロトロンビン時間延長、血中 ALP・グロブリン・カリウム高値、血中尿素・コレステロール・トリグリセリド・総タンパク・アルブミン・A/G 比・カルシウム低値、副腎・子宮・子宮頸部重量低値、卵巣重量高値、副腎皮質萎縮、脾臓リンパ球細胞密度低下、乳腺小葉肥大・過形成、卵巣卵胞嚢胞、子宮・子宮頸部・腔萎縮、リンパ節マクロファージ空胞化	4.2.3.7.6.1

*1 : 1% ヒドロキシエチルセルロース、0.25% ポリソルベート 80、0.05% antifoam を含有する水溶液、*2 : ■% の *不純物E 、 ■% の *不純物F 及び ■% の *不純物G を含む原薬

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性について、特段の懸念は認められないと判断した。また、現在実施中の Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験及びラットを

用いた2年間がん原性試験(5.4参照)については、結果が得られ次第、必要に応じて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

5.R.1 泌尿器系への影響について

機構は、ラットを用いた反復投与毒性試験において認められた腎臓尿細管変性、空胞化、拡張及び硝子円柱、糸球体症、腎盂炎症等について、中等度の尿細管変性を含む傷害性変化及び炎症性変化を含む病理組織学的変化が認められていることを踏まえると、当該所見は毒性所見とすることが適切と考える。しかしながら、EMBER-3試験において、腎機能障害の発現状況は本薬群とIC群との間で明らかな差がなかったこと等を踏まえると、本薬の臨床使用により当該所見に関連する安全性上の問題が発現する可能性は低いと判断した。

5.R.2 膀胱移行上皮癌について

申請者は、ラットを用いた6カ月間反復投与毒性試験において認められた膀胱移行上皮癌及び膀胱移行上皮過形成について、以下のように説明している。

膀胱移行上皮癌が認められた30mg/kg/日群の雄1例では膀胱内腔に結石が認められたことから、当該所見は尿石症により発生した可能性が示唆された(Toxicol Pathol 2006; 34: 903-20)。膀胱内腔の結石には用量反応性が認められなかったことから、当該所見は自然発生変化であり(Toxicol Pathol 2012; 40: 14S-86S)、本薬投与との関連はないと考える。また、より高用量群で移行上皮癌は認められず、膀胱移行上皮癌の発現頻度は試験実施施設の背景値の範囲内であった。

膀胱移行上皮過形成について、発現機序は不明である。尿検査で認められた尿中結晶と膀胱移行上皮過形成との間に相関は認められなかった。また、尿性状は日内周期及びその他の要因により変動することが知られており(Toxicol Pathol 2007; 35: 337-47)、ラットを用いた6カ月間反復投与毒性試験で実施した尿検査の測定時点は限定的であったことから、本薬投与により発現した膀胱移行上皮過形成における尿中結晶及び尿性状の影響は不明である。

膀胱移行上皮癌及び膀胱移行上皮過形成が重複して認められた個体はいなかった。なお、膀胱移行上皮癌が認められた個体1例において、腎盂及び尿管炎症、尿管拡張並びに腎臓移行上皮過形成が認められたものの、当該所見は、膀胱内の結石、腫瘍又は両方が下部尿路の機械的又は物理的閉塞を誘発した結果として発現した続発性の変化である可能性が高いと考える。

以上より、膀胱移行上皮癌と本薬投与との明確な関連性は示されていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与と膀胱移行上皮癌との明確な関連性は示されていない旨の申請者の説明について、一定の理解は可能である。しかしながら、膀胱移行上皮癌と他の泌尿器系への影響との関連性について、膀胱移行上皮癌が認められなかった個体においても他の泌尿器系への影響が認められていること、及び膀胱移行上皮過形成から膀胱移行上皮癌が生じる可能性があることを踏まえると、膀胱移行上皮癌が膀胱移行上皮過形成を含む他の泌尿器系への影響に続発して発現した変化である可能性もあると考える。以上から、本薬投与と膀胱移行上皮癌との関連性及びヒトで当該所見が発現する可能性について、がん原性試験の成績が得られた段階で評価する必要があると考える。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の製剤として、経口液剤、注射剤、カプセル剤及び錠剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された (表 19)。なお、市販予定製剤は 200 mg 錠である。

表 19 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
¹⁴ C 標識体を含有する経口液剤	海外第 I 相試験 (JZLE 試験)
¹⁴ C 標識体を含有する注射剤	海外第 I 相試験 (JZLE 試験)
カプセル剤 C1 (50 mg)	国際共同第 I 相試験 (EMBER 試験) *1
カプセル剤 C2 (100 mg)	国際共同第 I 相試験 (EMBER 試験) *2
市販予定錠剤 (200 mg)	国際共同第 I 相試験 (EMBER 試験) *3、国際共同第 III 相試験 (EMBER-3 試験)、海外第 I 相試験 (EMBER-2 試験、JZLD 試験、JZLE 試験、JZLG 試験、JZLI 試験、JZLK 試験)

*1: 第 I a 相パートのすべてのコホート、*2: 第 I a 相パートの A1、A2、A3 及び A6 コホート、*3: 第 I a 相パートの A1、A2、A3 及び A6 コホート並びに第 I b 相パートのすべてのコホート

ヒト血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた (定量下限: 0.5 ng/mL)。

6.1.1 海外試験

6.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1: JZLD 試験 コホート 1 及び 2 <2021 年 4 月~2022 年 4 月>)

健康成人 18 例 (PK 解析対象は 17 例)²³⁾ を対象に、食事が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験 (コホート 1)、オメプラゾール (プロトンポンプ阻害剤) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験 (コホート 2) が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

コホート 1: 空腹時²⁴⁾ 又は低脂肪食²⁵⁾ 摂取の 30 分後に本薬 400 mg を単回経口投与することとされ、各投与期間の休薬期間は 4 日間とされた。

コホート 2: 第 1 及び 9 日目に本薬 400 mg を単回経口投与、第 5~9 日目にオメプラゾール 40 mg を QD 経口投与することとされた。

その結果、空腹時投与に対する低脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 3.55 [2.83, 4.45] 及び 2.04 [1.41, 2.94] であった。また、本薬単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.850 [0.651, 1.11] 及び 1.05 [0.853, 1.29] であった。

申請者は、オメプラゾールとの併用は本薬の曝露量に明確な影響を及ぼさなかったことから、本薬とプロトンポンプ阻害剤等の胃内 pH に影響を及ぼす薬剤との併用が臨床上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

なお、本薬に対する食事の影響については、「6.R.1 食事の影響について」の項に記載する。

²³⁾ コホート 1 及び 2 でそれぞれ 8 及び 10 例 (PK 解析対象はそれぞれ 8 及び 9 例) が対象とされた。

²⁴⁾ 投与前に少なくとも 10 時間及び投与後 4 時間絶食する。

²⁵⁾ 総カロリー約 500 kcal のうち、脂質を約 13% 含む。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同試験

6.2.1.1 国際共同第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : EMBER 試験<2019 年 12 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 3 月 日] >)

ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者及び ER 陽性の進行子宮体癌患者 385 例 (PK 解析対象は 89 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 I a 相パートでは本薬 200、400、600、800 又は 1,200 mg を QD 経口投与、第 I b 相パートでは本薬 400 又は 800 mg を QD 経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

全体集団及び日本人患者における本薬単独投与時の PK パラメータは、それぞれ表 20 及び表 21 のとおりであった。

表 20 全体集団における本薬の PK パラメータ

投与日 (日)	用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ^{*2} (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{*3} (h)
1	200	21	35.7 (74)	3.87 (1.83, 7.63)	443 (72) ^{*5}	933 (80) ^{*6}	24.4 (9.34, 42.9) ^{*6}
	400 ^{*4}	26	81 (71)	3.99 (1.92, 5.87)	975 (53)	2,250 (74)	27.4 (11.5, 509)
	600	17	90.8 (76)	3.83 (1.83, 7.57)	1,240 (59) ^{*7}	3,220 (49) ^{*8}	30.6 (14.3, 64.5) ^{*8}
	800	22	147 (80)	4.08 (1.83, 6)	1,790 (76) ^{*9}	3,890 (101)	24.7 (11.1, 256) ^{*5}
	1,200	3	285 (78)	4.15 (3.82, 7.7)	3,120 (16)	5,890、5,190 ^{*10}	19.6、17.3 ^{*10}
15	200	19	62.3 (57)	4.00 (0.92, 7.75)	894 (64) ^{*8}	—	—
	400 ^{*4}	21	164 (47)	4.08 (2.02, 7.50)	2,480 (46) ^{*6}	—	—
	600	18	204 (44)	4.19 (1.93, 7.63)	3,390 (33) ^{*11}	—	—
	800 ^{*4}	15	247 (66)	3.90 (2.03, 7.67)	3,670 (64) ^{*8}	—	—
	1,200	3	253 (20)	6.00 (4.05, 7.63)	4,160、3,220 ^{*10}	—	—

幾何平均値 (変動係数%) (2 例の場合は個別値)、—: 算出せず、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: 第 1 日目では AUC_{0-24h}、第 15 日目では AUC_{tau}、*3: 幾何平均値 (最小値, 最大値)、*4: 第 I a 相パートと第 I b 相パートの結果を含む、*5: 20 例、*6: 19 例、*7: 15 例、*8: 14 例、*9: 21 例、*10: 2 例、*11: 9 例

表 21 日本人患者における本薬の PK パラメータ

投与日 (日)	用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
1	400	3	186 (61)	1,980 (58)
15		3	300 (48)	3,520 (53)

幾何平均値 (変動係数%)

6.2.2 海外試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1-2 : JZLE 試験<2021 年 8 月～20 年 月>)

健康成人 16 例 (PK 解析対象は 14 例)²⁶⁾ を対象に、マスバランス (パート 1)、絶対的 BA (パート 2) 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

パート 1: ¹⁴C 標識体 400 mg を単回経口投与

パート 2: 本薬 400 mg を単回経口投与し、その 4 時間後に ¹⁴C 標識体 100 µg 未満を単回静脈内投与

パート 1 において、投与 264 時間後までの血漿中には、主に未変化体及び M1 (グルクロン酸抱合体) が検出された (血漿中総放射能の AUC に対する割合は、それぞれ 19.8 及び 19.9%)。投与 480 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下、同様) はそれぞれ 0.278 及び 97.3%

²⁶⁾ パート 1 及び 2 でそれぞれ 8 及び 8 例 (PK 解析対象はそれぞれ 6 及び 8 例) が対象とされた。

であった。投与 480 時間後までの糞中には主に未変化体及び M2 (硫酸抱合体) が検出された (それぞれ 61.8 及び 20.9%)。

パート 2 において、本薬の AUC_{0-inf} から算出した絶対的 BA は 10.5% であった。

6.2.3 薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.1 : JZLI 試験 コホート 1~4 <2022 年 7 月~2022 年 11 月>、5.3.1.1.1 : JZLD 試験 コホート 3 及び 4 <2021 年 4 月~2022 年 4 月>、5.3.3.4.2 : JZLK 試験 <2022 年 9 月~2022 年 11 月>)

本薬と他の薬剤との薬物動態学的相互作用を検討することを目的に、健康成人を対象とした臨床試験が実施された (表 22 及び表 23)。

表 22 併用薬が本薬の PK に及ぼす影響 (本薬の被相互作用薬としての検討)

試験名	本薬の用法・用量 (すべて経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量 (すべて経口投与)	例数 ^{*1}	最小二乗幾何平均値の比 ^{*2} [90%CI]	
					C _{max}	AUC _{0-inf}
JZLI コホート 3	第 1 及び 18 日目に 400 mg を単回投与	キニジン (P-gp 阻害剤)	第 15~24 日目に 200 mg を BID 投与	31/32 ^{*3}	0.870 [0.717, 1.06]	0.869 [0.756, 0.999]
JZLD コホート 3	第 1 及び 10 日目に 200 mg を単回投与	イトラコナゾール (強い CYP3A 阻 害剤)	第 5 日目に 200 mg BID、第 6~16 日目に 200 mg を QD 投与	20/20 ^{*4}	1.87 [1.62, 2.17]	2.11 [1.77, 2.53]
JZLD コホート 4	第 1 及び 18 日目に 400 mg を単回投与	カルバマゼピン (強い CYP3A 誘 導剤)	第 6~8 日目に 100 mg を BID、第 9~11 日目に 200 mg を BID、第 12~22 日目に 300 mg を BID、第 23 日目に 300 mg を QD 投与	25/29 ^{*5}	0.710 [0.596, 0.845]	0.578 [0.486, 0.689]

*1 : 併用時/非併用時、*2 : 非併用時に対する併用時の比、*3 : AUC_{0-inf} は 31/30、*4 : AUC_{0-inf} は 19/14、*5 : AUC_{0-inf} は 24/26

表 23 本薬が併用薬の PK に及ぼす影響 (本薬の相互作用薬としての検討)

試験名	本薬の用法・用量 (すべて経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量 (すべて経口投与)	例数 ^{*1}	最小二乗幾何平均値の比 ^{*2} [90%CI]	
					C _{max}	AUC _{0-inf}
JZLI コホート 1	第 3 日目に 800 mg を 単回投与	レパグリニド (CYP2C8 基質)	第 1 及び 3 日目に 0.5 mg を単回投与	27/27 ^{*3}	0.934 [0.794, 1.10]	1.02 [0.967, 1.08]
JZLI コホート 2	第 3 日目に 800 mg を 単回投与	オメプラゾール (CYP2C19 基質)	第 1 及び 3 日目に 20 mg を単回投与	27/27 ^{*4}	1.28 [1.05, 1.57]	1.10 [0.972, 1.24]
JZLI コホート 2	第 3 日目に 800 mg を 単回投与	デキストロメトルフアン (CYP2D6 基質)	第 1 及び 3 日目に 30 mg を単回投与	12/26 ^{*5}	1.43 [1.24, 1.65]	1.33 [1.22, 1.46]
JZLI コホート 4	第 10 日目に 400 mg を単回投与	ロスバスタチン (BCRP 基質)	第 1 及び 10 日目に 10 mg を単回投与	24/25 ^{*6}	1.65 [1.28, 2.13]	1.49 [1.14, 1.97]
JZLI コホート 4	第 10 日目に 400 mg を単回投与	ジゴキシシン (P-gp 基質)	第 1 及び 10 日目に 0.25 mg を単回投与	25/25 ^{*7}	1.60 [1.34, 1.91]	1.39 [1.22, 1.59]
JZLK	第 3~9 日目に 400 mg を QD 投与	ミダゾラム (CYP3A 基質)	第 1 及び 9 日目に 0.5 mg を単回投与	20/20	1.07 [0.989, 1.16]	0.929 [0.849, 1.02]

*1 : 併用時/非併用時、*2 : 非併用時に対する併用時の比、*3 : AUC_{0-inf} は 23/24、*4 : AUC_{0-inf} は 26/21、*5 : AUC_{0-inf} は 12/25、*6 : AUC_{0-inf} は 19/14、*7 : AUC_{0-inf} は 18/11

申請者は、上記の結果に基づき、本薬と他の薬剤との併用投与について、以下のように説明している。

- キニジンとの併用は本薬の曝露量に明確な影響を及ぼさなかったことから、P-gp 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考える。

- 本薬との併用はレパグリニド、オメプラゾール及びミダゾラムの曝露量に明確な影響を及ぼさなかったことから、CYP2C8、2C19 及び 3A 基質との併用投与に関する注意喚起は不要と考える。
- 本薬との併用によりデキストロメトर्फアン、ロスバスタチン及びジゴキシンの曝露量の増加が認められたことから、CYP2D6、BCRP 及び P-gp 基質との併用投与には注意が必要であり、添付文書において当該内容を注意喚起する。

なお、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与については、「6.R.3 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

6.2.4 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1 : JZLG 試験<2022 年 7 月~2024 年 2 月>

健康成人 9 例 (PK 解析対象は 9 例)、及び軽度 (Child-Pugh 分類 A)、中等度 (Child-Pugh 分類 B) 又は重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する患者 18 例 (PK 解析対象は 18 例) を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、健康成人、並びに軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に本薬 400 mg、重度の肝機能障害を有する患者に本薬 200 mg をそれぞれ単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 24 のとおりであった。

表 24 肝機能障害の重症度別の本薬の PK パラメータ

肝機能障害の程度	投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害を有する患者/健康成人)	
					C _{max}	AUC _{0-inf}
正常	400	9	58.0 (56)	2,010 (50)	—	—
軽度	400	6	74.9 (47)	2,470 (28)	1.29 [0.824, 2.02]	1.23 [0.826, 1.84]
中等度	400	6	87.6 (51)	4,460 (51)	1.51 [0.965, 2.37]	2.22 [1.49, 3.32]
重度	200	6	46.2 (49)	3,040 (46)	1.62 [0.970, 2.70] *	3.06 [1.90, 4.91] *

幾何平均値 (変動係数%)、*: 投与量で標準化して算出

なお、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与については、「6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」の項に記載する。

6.2.5 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK 等を検討する臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験 (JZLE 試験) の結果から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいことが示唆されたこと (6.2.2.1 参照)
- PPK 解析において、腎機能は本薬のいずれの PK パラメータに対しても有意な共変量として選択されなかったこと (6.2.7 参照)

6.2.6 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国際共同第 I 相試験 (EMBER 試験) のデータ²⁷⁾に基づき、血漿中本薬濃度と Δ QTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、本薬 400 mg を QD 経口投与した際の、第 15 日目の本薬の C_{max} (164 ng/mL) (6.2.1.1 参照) における Δ QTcF [90%CI] (ms) は、1.72 [-0.43, 3.87] と推定された。

申請者は、上記の結果に基づき、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔が延長する可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.7 PPK 解析

国際共同第 I 相試験 (EMBER 試験)、国際共同第 III 相試験 (EMBER-3 試験)、海外第 I 相試験 (EMBER-2 試験、JZLD 試験²⁸⁾) で得られた本薬の PK データ (1,050 例、6,895 測定時点)²⁹⁾に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM ver 7.5.0)。なお、本薬の PK は、吸収過程に 3 つのトランジットコンパートメントを伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、①MTT、②CL/F、③ V_d/F 及び④F1 に対する共変量として、①年齢、民族、人種、投与対象及び製剤、②年齢、体重、民族、人種、アルブミン、肝機能³⁰⁾、腎機能³¹⁾、投与対象及びアバマシクリブの併用、③年齢、体重、民族、人種、アルブミン及び投与対象、④肝機能及び製剤が検討された。その結果、本薬の (i) CL/F、(ii) V_d/F に対する有意な共変量として、それぞれ (i) 体重、(ii) 体重及び投与対象が選択された。なお、体重が CL/F 及び V_d/F に対する有意な共変量であったことから、CL/F 及び V_d/F に加えて、Q/F 及び V_p/F に対しても体重が共変量として組み込まれた。

申請者は、最終モデルに共変量として組み込まれた体重について、体重が 48.5、68.2 及び 100.4 kg (PPK 解析に含まれた患者集団の 5、50 及び 95 パーセントイル値) の患者における定常状態の① C_{max} 及び②AUC_{0-24h} の平均値 [90% 予測区間] は、それぞれ①200 [86.9, 431]、147 [63.8, 317] 及び 103 [44.9, 224] ng/mL、並びに②3,308 [1,480, 6,950]、3,128 [1,870, 5,020] 及び 2,455 [1,100, 5,160] ng·h/mL と推定され、各患者集団における曝露量の 90% 予測区間が概ね重なったことから、体重が本薬の PK に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第 III 相試験 (EMBER-3 試験) のデータに基づき、本薬の曝露量 (C_{ave})³²⁾ と PFS との関連に

²⁷⁾ 本薬が単独投与され、心電図測定時点の血漿中本薬濃度が測定可能であった 79 例のデータが用いられた。

²⁸⁾ JZLD 試験については、コホート 2 のすべての PK データ、並びにコホート 1、3 及び 4 の空腹時に単回投与したときの PK データが解析に使用された。

²⁹⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) 又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。年齢: 60.0 (28.0, 95.0)、体重: 68.2 (36.0, 145.0) kg、アルブミン: 43.5 (22.0, 55.0) g/L、性別: 男性 7 例、女性 1,043 例、人種: 白人 667 例、黒人 50 例、アジア人 240 例 (うち日本人 71 例)、その他 38 例、不明 55 例、民族: ヒスパニック 180 例、非ヒスパニック 777 例、不明 93 例、投与対象: 健康成人 64 例、乳癌患者 914 例、子宮体癌患者 72 例、製剤: 錠剤 982 例、カプセル剤 64 例、不明 4 例、アバマシクリブの併用: なし 708 例、あり 342 例、腎機能: 正常 448 例、軽度 482 例、中等度 108 例、重度 2 例、不明 10 例、肝機能: 正常 842 例、軽度 201 例、中等度 1 例、不明 6 例

³⁰⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

³¹⁾ eGFR (mL/min) が①90 以上、②60 以上 90 未満、③30 以上 60 未満及び④15 以上 30 未満の場合、それぞれ①正常、②軽度、③中等度及び④重度とされた。

³²⁾ PPK 解析 (6.2.6 参照) により推定された。

ついて検討された。その結果、検討された曝露量の範囲³³⁾において、本薬の曝露量と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第 I 相試験 (EMBER 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (EMBER-3 試験) のデータに基づき、本薬の曝露量 (C_{max} 及び C_{ave})³²⁾ と悪心、疲労、下痢及び重篤な有害事象との関連について検討された。その結果、検討された曝露量の範囲³⁴⁾において、本薬の曝露量と上記の安全性評価項目との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.9 PK の国内外差

申請者は、PPK 解析 (6.2.7 参照) により推定された、本薬 400 mg を QD 経口投与した際の定常状態における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、日本人患者と外国人患者との間で同程度であったこと (表 25) から、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

表 25 定常状態における本薬の PK パラメータ (PPK 解析による推定値)

人種	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
日本人	53	171 (41)	2,950 (43)
外国人	474	138 (44)	2,350 (46)

幾何平均値 (変動係数%)

6.2.10 UGT1A1 の遺伝子多型が本薬の PK に及ぼす影響

国際共同第 I 相試験 (EMBER 試験) 及び海外第 I 相試験 (JZLD 試験) において、本薬 200~1,200 mg を投与した際に UGT1A1 の遺伝子多型 ($UGT1A1^*1/*1$ 、 $UGT1A1^*1/*28$ 、 $UGT1A1^*28/*28$ 等) が本薬の曝露量に及ぼす影響が検討された。その結果、UGT1A1 の遺伝子多型 (① $UGT1A1^*1/*1$ 、② $UGT1A1^*1/*28$ 、③ $UGT1A1^*28/*28$) 別の、投与量で標準化した C_{max} (ng/mL/mg) 及び AUC_{0-24h} (ng·h/mL/mg) は、それぞれ①0.152 及び 2.10、②0.152 及び 2.08、③0.126 及び 1.80 と算出された。

申請者は、上記の結果から、UGT1A1 の遺伝子多型は本薬の曝露量に影響を及ぼさないと考える旨を説明している。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 食事の影響について

申請者は、本薬の投与時期について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (JZLD 試験) の結果、本薬の曝露量は空腹時投与と比較して食後投与で増加することが示唆された (6.1.1.1 参照)。また、本薬の投与時期を「食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間以上後」と規定して実施した国際共同第 III 相試験 (EMBER-3 試験) において、本薬の臨床的有用性が示された。以上より、用法・用量において、本薬は空腹時に投与する旨を設定した上で、用法・用量に関連する注意の項において、本薬投与の 1 時間前から投与後 2 時間までの間は食事を避ける旨を注意喚起する (7.R.5.1 参照)。

³³⁾ 検討された曝露量の 5~95 パーセンタイルは、本薬 400 mg QD 投与時における平均曝露量の約 1/2~2 倍に相当する。

³⁴⁾ 検討された曝露量の 5~95 パーセンタイルは、本薬 400 mg QD 投与時における平均曝露量の約 1/3~2.5 倍に相当する。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

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

海外第 I 相試験 (JZLG 試験) の結果、軽度の肝機能障害は本薬の曝露量に明確な影響を及ぼさなかったこと (6.2.4 参照) から、軽度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。

一方、下記の点等を考慮すると、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者における本薬の 1 回用量を 200 mg に減量する必要があると考えることから、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項において当該内容を注意喚起する。

- 健康成人に対する中等度の肝機能障害を有する患者における本薬の曝露量 (AUC_{0-inf}) の最小二乗幾何平均値の比は 2.22 であったこと (6.2.4 参照) を考慮すると、中等度の肝機能障害を有する患者に本薬 200 mg を投与した際の曝露量は、肝機能が正常な患者に本薬 400 mg を投与した際の曝露量と同程度であると想定されること
- 国際共同第 I 相試験 (EMBER 試験) の結果、本薬 1,200 mg 投与の忍容性が確認されており、本薬 400 mg 投与時の平均曝露量の約 2.5 倍までの曝露量において重篤な有害事象等の安全性評価項目との間に関連は認められなかった (6.2.8.2 参照) もの、中等度の肝機能障害を有する患者において肝機能の悪化が生じた場合、本薬の曝露量が JZLG 試験において検討された曝露量を上回る可能性があるため、本薬の 1 回用量を 200 mg とすることは適切と考えること
- 健康成人に対する重度の肝機能障害を有する患者における本薬の曝露量 (AUC_{0-inf}) の最小二乗幾何平均値の比は 3.06 であったこと (6.2.4 参照) を考慮すると、重度の肝機能障害を有する患者に本薬 200 mg を投与した際の曝露量は、肝機能が正常な患者に本薬 400 mg を投与した際の曝露量と比較して高値となることが想定される。しかしながら、上記の EMBER 試験及び安全性の曝露-反応解析の結果を踏まえ、重度の肝機能障害を有する患者に本薬 200 mg を投与した際に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えること。なお、JZLG 試験において、重度の肝機能障害を有する患者に重篤な有害事象の発現は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関する申請者の説明を了承した。

中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関して、上記の申請者の説明に加えて、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者において本薬 400 mg を反復投与した際の安全性情報は限られていること等を踏まえると、安全性を考慮し、当該患者に対して本薬の 1 回用量を 200 mg に減量する旨を添付文書で注意喚起することについて一定の理解は可能である。ただし、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者では本薬の 1 回用量を 200 mg に減量する旨については、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項ではなく、用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する (7.R.5.1 参照) とともに、特定の背景を有する患者に関する注意の項において、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意する旨を注意喚起することが適切と判断した。

6.R.3 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

- 海外第 I 相試験 (JZLD 試験) の結果、本薬単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時における本薬の曝露量 (AUC_{0-inf}) の最小二乗幾何平均値の比は 2.11 であったこと (6.2.3 参照) から、強い CYP3A 阻害剤との併用により、本薬の曝露量が増加する可能性がある。したがって、強い CYP3A 阻害剤との併用について、他の薬剤への代替を考慮する必要がある旨を添付文書で注意喚起するものの、下記の点等を考慮すると、やむを得ず強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には本薬を減量する必要はないと考える。
 - 本薬 400 mg 投与時の平均曝露量の約 2.5 倍までの曝露量において重篤な有害事象等の安全性評価項目との間に関連が認められなかったこと (6.2.8.2 参照) を考慮すると、強い CYP3A 阻害剤との併用による本薬の曝露量の増加により、安全性上の重大な懸念は生じないと考えること
- イトラコナゾール併用投与時における本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-inf}) の結果を踏まえると、中程度以下の CYP3A 阻害剤との併用が本薬の曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、中程度以下の CYP3A 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考える。
- 下記の点等を考慮すると、強い CYP3A 誘導剤との併用は避け、誘導作用のない薬剤への代替を検討し、やむを得ず併用する場合には本薬の 1 回用量を 600 mg に増量することが適切であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。
 - 海外第 I 相試験 (JZLD 試験) の結果、本薬単独投与時に対するカルバマゼピン併用投与時における本薬の曝露量 (AUC_{0-inf}) の最小二乗幾何平均値の比は 0.578 であったこと (6.2.3 参照) から、強い CYP3A 誘導剤との併用により、本薬 400 mg QD 投与時の平均曝露量の 1/2 程度まで、本薬の曝露量が低下する可能性があること
 - 強い CYP3A 誘導剤との併用投与時に本薬の 1 回用量を 600 mg に増量することにより、定常状態における本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-inf}) が、臨床的有用性が示された、強い CYP3A 誘導剤を併用しない場合の本薬 400 mg QD 投与に近くなると想定されること
 - 国際共同第 I 相試験 (EMBER 試験) の結果、本薬 600 mg が投与された 20 例において安全性上の懸念は認められていないことから、本薬 600 mg 投与が安全性上問題となる可能性は低いと考えること
- カルバマゼピン併用投与時における本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-inf}) の結果を踏まえると、中程度以下の CYP3A 誘導剤との併用が本薬の曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、中程度以下の CYP3A 誘導剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

中程度以下の CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤との併用について、上記の申請者の説明を了承した。

一方で、強い CYP3A 阻害剤との併用について、本薬単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時における本薬の曝露量 (AUC_{0-inf}) の最小二乗幾何平均値の比は 2.11 であったこと (6.2.3 参照) 等を考慮すると、本薬と強い CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には、本薬を減量すべきであり、減量して投与する際の 1 回用量は 200 mg になると考える。したがって、強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本薬の 1 回用量を 200 mg に減量する旨について、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する (7.R.5.1 参照) とともに、併用注意の項において、強い CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には、本薬を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する旨を注意喚起することが適切と判断した。

また、強い CYP3A 誘導剤との併用について、併用により本薬の曝露量が低下する可能性については理解可能であるものの、薬物相互作用試験において検討された強い CYP3A 誘導剤はカルバマゼピンのみであり、強い CYP3A 誘導剤ごとに本薬の曝露量が低下する程度が異なる可能性は否定できないことから、本薬の 1 回用量を 600 mg に増量することの適切性は不明であると考えます。したがって、添付文書において強い CYP3A 誘導剤との併用による本薬の曝露量への影響を情報提供した上で、強い CYP3A 誘導剤との併用は避ける旨を注意喚起することが適切と判断しました。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 26 に示す試験が提出された。

表 26 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	EMBER	I	ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者等	385 <第 I a 相> ①81 <第 I b 相> ②44 ③44 ④40 ⑤42 ⑥21 ⑦19 ⑧21 ⑨33 ⑩34 ⑪6	①本薬 200~1,200 mg を QD 経口投与 ②アベマシクリブとの併用で本薬 400 mg ^{*1} を QD 経口投与 ③ AI 及びアベマシクリブとの併用で本薬 400 mg ^{*1} を QD 経口投与 ④本薬 400 mg ^{*1} を QD 経口投与 ⑤エベロリムスとの併用で本薬 400 mg ^{*1} を QD 経口投与 ⑥alpelisib (本邦未承認) との併用で本薬 400 mg ^{*1} を QD 経口投与 ⑦トラスツズマブとの併用で本薬 400 mg を QD 経口投与 ⑧トラスツズマブ及びアベマシクリブとの併用で本薬 400 mg ^{*1} を QD 経口投与 ⑨本薬 400 mg ^{*1} を QD 経口投与 ⑩アベマシクリブとの併用で本薬 400 mg ^{*1} を QD 経口投与 ⑪トラスツズマブ及びペルツズマブとの併用で本薬 400 mg を QD 経口投与	忍容性 安全性 PK
					EMBER-3	III	AI を含む内分泌療法歴のある ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者
参考	海外	EMBER-2	I	ER 陽性かつ HER2 陰性乳癌の術前患者	87	本薬 200~800 mg を約 15 日間 QD 経口投与	PD 安全性
		JZLD	I	健康成人	83 ①8 ②10 ③21 ④29 ⑤15	①空腹時又は低脂肪食摂取後に本薬 400 mg をそれぞれ単回経口投与 ②本薬 400 mg を単独又はオメプラゾールとの併用で単回経口投与 ③本薬 200 mg を単独又はイトラコナゾールとの併用で単回経口投与 ④本薬 400 mg を単独又はカルバマゼピンとの併用で単回経口投与 ⑤ミダゾラムとカルバマゼピンとの併用投与	PK
		JZLE	I	健康成人女性	16 ①8 ②8	① ¹⁴ C 標識体 400 mg を単回経口投与 ②本薬 400 mg を経口投与後に ¹⁴ C 標識体 100 µg 未満を単回静脈内投与	PK
		JZLG	I	健康成人女性及び肝機能障害を有する女性患者	27	本薬 200 又は 400 mg を単回経口投与	PK
		JZLI	I	健康成人女性	113 ①27 ②27 ③32 ④27	①レパグリニドとの併用で本薬 800 mg を単回経口投与 ②オメプラゾール及びデキストロメトर्फアンとの併用で本薬 800 mg を単回経口投与 ③本薬 400 mg を単独又はキニジンとの併用で単回経口投与 ④ロスバスタチン及びジゴキシンとの併用で本薬 400 mg を単回経口投与	PK
		JZLK	I	健康成人女性	20	本薬 400 mg を単独又はミダゾラムとの併用で QD 経口投与	PK

*1 : 800 mg QD で投与開始された患者が含まれる (②4 例、③1 例、④5 例、⑤6 例、⑥2 例、⑧1 例、⑨3 例及び⑩4 例)、
*2 : 28 日間を 1 サイクルとして、フルベストラント 500 mg を第 1 サイクルでは第 1 及び 15 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に筋肉内投与

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

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : EMBER 試験<2019 年 12 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 3 月 ■ 日] >)

ER 陽性³⁵⁾ かつ HER2 陰性³⁶⁾ の手術不能又は再発乳癌患者等³⁷⁾ (目標症例数 : 第 I a 相パート 120 例、第 I b 相パート 380 例) を対象に、本薬の忍容性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 8 の国又は地域、60 施設で実施された。

用法・用量は、第 I a 相パートでは本薬 200、400、600、800 又は 1,200 mg を QD 経口投与、第 I b 相パートではコホートごとに、以下のとおり本薬単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用で、本薬 400 又は 800 mg³⁸⁾ を QD 経口投与とされ、疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。

コホート 1 : アベマシクリブ 150 mg BID 経口投与との併用投与

コホート 2 : アナストロゾール、レトロゾール又はエキセメスタン (各国の添付文書の用法・用量に従うこととされた)、及びアベマシクリブ 150 mg BID 経口投与との併用投与

コホート 3 : 本薬単独投与

コホート 4 : エベロリムス 10 mg QD 経口投与との併用投与

コホート 5 : alpelisib (本邦未承認) 300 mg QD 経口投与との併用投与

コホート 6 : トラスツズマブ 6 mg/kg Q3W 静脈内投与との併用投与

コホート 7 : トラスツズマブ 6 mg/kg Q3W 静脈内投与及びアベマシクリブ 150 mg BID 経口投与との併用投与

コホート 8 : 本薬単独投与

コホート 9 : アベマシクリブ 150 mg BID 経口投与との併用投与

コホート 10 : トラスツズマブ 6 mg/kg Q3W 静脈内投与及びペルツズマブ 420 mg Q3W 静脈内投与との併用投与

³⁵⁾ ASCO/CAP のガイドライン (J Clin Oncol 2020; 38: 1346-66) に基づき、IHC 法によって腫瘍細胞核の 1% 以上が陽性であることと定義され、治験実施医療機関において判定することとされた。

³⁶⁾ ASCO/CAP のガイドライン (J Clin Oncol 2018; 36: 2105-22) に基づき、IHC 法 0、IHC 法 1+、又は IHC 法 2+ かつ ISH 法陰性と定義され、治験実施医療機関において判定することとされた。

³⁷⁾ パート及びコホートごとに以下の患者が対象とされた。

第 I a 相パート : ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者、ER 陽性の進行子宮体癌患者

第 I b 相パート : コホートごとに以下の患者

コホート 1 及び 2 : CDK4/6 阻害剤による治療歴のない ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者

コホート 3~5 : CDK4/6 阻害剤による治療歴のある ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者

コホート 6 及び 7 : 2 つ以上の HER2 標的療法歴のある ER 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者

コホート 8 及び 9 : ER 陽性の進行子宮体癌患者

コホート 10 : トラスツズマブ及びペルツズマブを含む治療後に疾患進行が認められていない ER 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者

³⁸⁾ 第 I b 相パート開始時点では、本薬の RP2D は 800 mg QD とされていたものの、その後、RP2D が 400 mg QD に変更された。当該変更に伴い、800 mg QD 投与中の患者は 400 mg QD に減量することが可能とされた。

本試験の第 I a 相パートに登録された 81 例 (200 mg コホート : 21 例、400 mg コホート : 20 例、600 mg コホート : 20 例、800 mg コホート : 17 例、1,200 mg コホート : 3 例) 及び第 I b 相パートに登録された 304 例 (コホート 1 : 44 例、コホート 2 : 44 例、コホート 3 : 40 例、コホート 4 : 42 例、コホート 5 : 21 例、コホート 6 : 19 例、コホート 7 : 21 例、コホート 8 : 33 例、コホート 9 : 34 例、コホート 10 : 6 例) のうち、治験薬が投与されなかった第 I b 相パートの 7 例 (コホート 1 : 2 例、コホート 2 : 1 例、コホート 6 : 1 例、コホート 8 : 2 例、コホート 9 : 1 例) を除く第 I a 相パートの 81 例 (全例) 及び第 I b 相パートの 297 例³⁹⁾ (コホート 1 : 42 例、コホート 2 : 43 例、コホート 3 : 40 例、コホート 4 : 42 例、コホート 5 : 21 例、コホート 6 : 18 例、コホート 7 : 21 例、コホート 8 : 31 例、コホート 9 : 33 例、コホート 10 : 6 例) が、安全性の解析対象とされた。このうち、日本人患者は第 I a 相パートの 3 例 (800 mg コホート) 及び第 I b 相パートの 15 例 (コホート 2 : 2 例、コホート 3 : 1 例、コホート 6 : 1 例、コホート 7 : 1 例、コホート 8 : 5 例、コホート 9 : 5 例) であった。また、安全性解析対象のうち、第 I a 相パートの全例及び第 I b 相パートの併用投与コホートの最初に登録された 3~6 例が DLT 評価対象とされた。

本薬投与開始後 21 又は 28 日目⁴⁰⁾ までが DLT 評価期間とされた。その結果、第 I a 相パートにおいて DLT は認められず MTD には達しなかった。第 I a 相パートにおいて、400 mg コホートでは、より高用量のコホートと比較して悪心及び下痢の発現割合が低かったこと、PK 及び予備的な有効性の結果を考慮し、本薬の RP2D は 400 mg QD と決定された³⁸⁾。また、第 I b 相パートのコホート 1~9 において DLT は認められなかった。

本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、第 I a 相パートの 3/81 例 (3.7%) (200 mg コホート : 1/21 例、400 mg コホート : 1/20 例、600 mg コホート : 1/20 例)、及び第 I b 相パートの 9/297 例 (3.0%) (コホート 3 : 2/40 例、コホート 4 : 2/42 例、コホート 7 : 2/21 例、コホート 8 : 1/31 例、コホート 9 : 2/33 例) に認められ、いずれも疾患進行による死亡であった。当該期間中に日本人患者における死亡は認められなかった。

³⁹⁾ 本薬 800 mg QD で投与開始された患者は 297 例中 26 例 (コホート 1 : 4 例、コホート 2 : 1 例、コホート 3 : 5 例、コホート 4 : 6 例、コホート 5 : 2 例、コホート 7 : 1 例、コホート 8 : 3 例、コホート 9 : 4 例) であった。

⁴⁰⁾ 第 I a 相パート並びに第 I b 相パートのコホート 1~5、8 及び 9 は 28 日目、第 I b 相パートのコホート 6 及び 7 は 21 日目

7.1.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : EMBER-3 試験<2021年10月～実施中 [データカットオフ日 : 2024年6月24日] >)

AIを含む内分泌療法歴のある⁴¹⁾ ER陽性⁴²⁾ かつHER2陰性⁴³⁾ の手術不能又は再発の乳癌患者⁴⁴⁾ (目標症例数 : 約860例⁴⁵⁾) を対象に、本薬単独投与とIC投与、及び本薬/アベマシクリブ投与と本薬単独投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む22の国又は地域、195施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬400mgをQD経口投与、IC群では28日間を1サイクルとして、フルベストラント500mgを第1サイクルでは第1及び15日目、第2サイクル以降は第1日目に筋肉内投与、又はエキセメスタン25mgをQD経口投与、本薬/アベマシクリブ群ではアベマシクリブ150mg BID経口投与との併用で本薬400mgをQD経口投与することとされ、疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。また、いずれの群においても、男性及び閉経前の女性はLH-RHアゴニストを併用することとされた。

本試験の主要評価項目はRECIST ver.1.1に基づく治験担当医師判定によるPFS⁴⁶⁾とされ、主要解析について試験開始後に以下の変更が行われた。

- ① (本薬/アベマシクリブ群及び主要比較の追加) 本試験の当初の計画では本薬群とIC群のみが設定され、ITT集団を対象とした本薬群とIC群におけるPFSの比較が主要目的とされていた。しかしながら、内分泌療法後に増悪した患者に対する治療として内分泌療法剤の単独投与よりも内分泌療法

⁴¹⁾ 以下のいずれかを満たす患者が対象とされた。また、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤、フルベストラント、ERを標的とする治験薬、PI3K阻害剤、mTOR阻害剤又はAKT阻害剤による治療歴のある患者は除外された。エキセメスタンによる治療歴がある場合には、IC群における治療としてエキセメスタンを選択しないこととされた。

- ・ 周術期にAI単独投与又はCDK4/6阻害剤との併用投与を実施中又は完了後12カ月以内に再発が認められ、進行病変に対して治療を行っていない
- ・ 周術期の内分泌療法(内分泌療法、タモキシフェン又はAI)完了後12カ月を超えてから再発が認められ、AI単独投与又はCDK4/6阻害剤との併用投与による1種類のみ治療を実施中又は治療後に疾患進行が認められた
- ・ 初回診断時に遠隔転移病変を有し、AI単独投与又はCDK4/6阻害剤との併用投与による1種類のみ治療を実施中又は実施後に疾患進行が認められた

⁴²⁾ ASCO/CAPのガイドライン(J Clin Oncol 2020; 38: 1346-66)に基づき、IHC法によってERの発現が認められることと定義され、治験実施医療機関において判定することとされた。

⁴³⁾ ASCO/CAPのガイドライン(J Clin Oncol 2018; 36: 2105-22)に基づき、IHC法0、IHC法1+、又はIHC法2+かつISH法陰性と定義され、治験実施医療機関において判定することとされた。

⁴⁴⁾ 内分泌療法が適切であると判断された患者が対象とされた。また、PARP阻害剤が承認され利用可能な地域においては、生殖細胞系列のBRCA遺伝子に病的バリエーションが認められ、PARP阻害剤による治療が適切と判断された患者は除外された。

⁴⁵⁾ 主要評価項目とされた治験担当医師判定によるPFSについて、①ITT集団におけるIC群に対する本薬群のハザード比、②ESRI遺伝子変異陽性集団におけるIC群に対する本薬群のハザード比及び③ITT集団における本薬群に対する本薬/アベマシクリブ群のハザード比をそれぞれ①0.74、②0.57及び③0.7と仮定し、本薬群、本薬/アベマシクリブ群及びIC群への割合比を1:1:1、①ITT集団における本薬群とIC群の比較、②ESRI遺伝子変異陽性集団における本薬群とIC群の比較及び③ITT集団における本薬群と本薬/アベマシクリブ群の比較における有意水準(片側)をそれぞれ①0.005、②0.02及び③0.025、各比較におけるイベント数をそれぞれ①480件、②192件及び③248件とした場合における検出力はそれぞれ①76%以上、②約97%及び③80%以上となることから、登録期間等を考慮して設定された。

⁴⁶⁾ 無作為化割付け日から、RECIST ver.1.1に基づく治験担当医師判定による疾患進行又は原因を問わない死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。RECIST ver.1.1に基づく画像評価は、無作為化から12カ月目までは8週ごと、それ以降は12週ごとを実施することとされた。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日で打ち切りとすることとされた。

- ・ 評価可能なベースライン時点の画像がない患者、及びベースライン後に画像評価が実施されず、かつ2回分の画像評価間隔の後に死亡が報告された患者：無作為化割付け日
- ・ 疾患進行又は死亡が認められる前に新たな抗悪性腫瘍剤による治療を受けた患者：新たな抗悪性腫瘍剤による治療を開始する前の最終画像評価日又は無作為化割付け日のいずれか遅い時点
- ・ 画像評価が2回以上実施されなかった後に疾患進行又は死亡が認められた患者：画像評価が2回以上実施されなかった前の最終画像評価日または無作為化割付け日のいずれか遅い時点

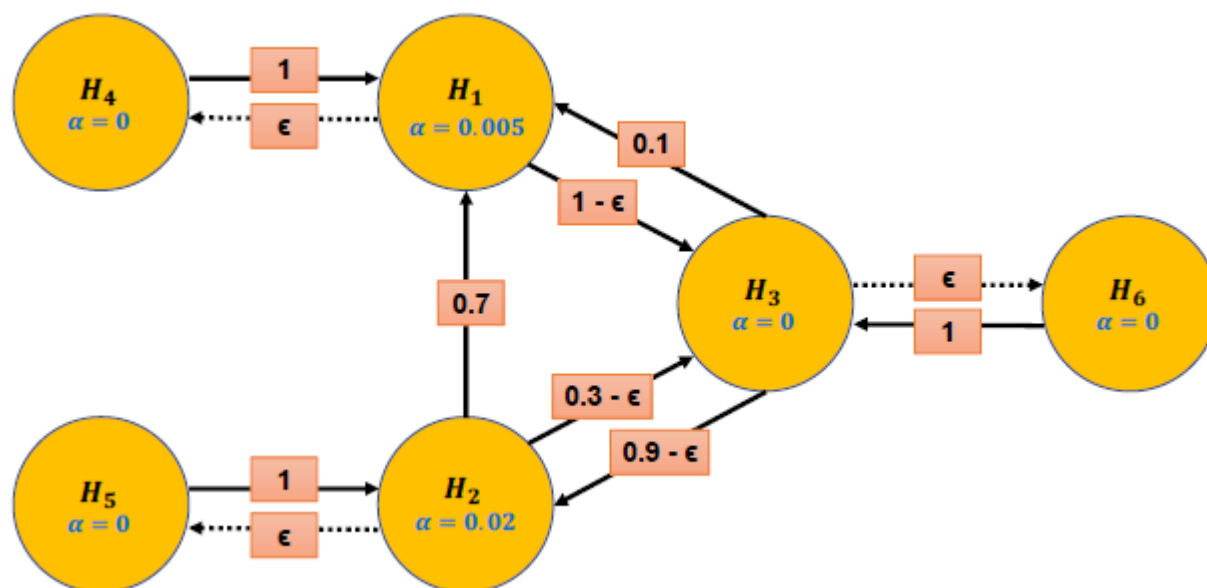
剤と CDK4/6 阻害剤との併用投与が好ましいとする医学専門家の意見等を踏まえ、本試験開始前の時点において本薬/アベマシクリブ群が追加された（治験実施計画書改訂 a 版（2021 年 10 月 8 日付け））。なお、本薬/アベマシクリブ群を含む 3 群への割付けが開始されたのは 2021 年 12 月であり、本薬/アベマシクリブ群と本薬群の比較における PFS の解析対象は、ITT 集団のうち本薬/アベマシクリブ群の登録開始後に本薬群又は本薬/アベマシクリブ群に割り付けられた集団（同時期登録 ITT 集団）とされた。

- ②（主要比較の追加）本試験の開始時点の計画では、*ESR1* 遺伝子変異陽性集団⁴⁷⁾を対象とした本薬群と IC 群における PFS の比較は副次目的の一つとして設定されていた。しかしながら、経口 SERD である elacestrant（本邦未承認）の、HR 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無作為化比較第Ⅲ相試験において、全体集団と比較して *ESR1* 遺伝子変異陽性集団において有効性が高い傾向が報告されたこと（J Clin Oncol 2022; 40: 3246-56）から、主要目的に *ESR1* 遺伝子変異陽性集団を対象とした本薬群と IC 群における PFS の比較が追加された（治験実施計画書改訂 b 版（2022 年 8 月 17 日付け））。
- ③（検出力の変更）本試験の開始時点及び主要目的に②の解析を追加した時点（治験実施計画書改訂 b 版（2022 年 8 月 17 日付け））では、本薬群と IC 群における PFS の比較について、(i) ITT 集団及び (ii) *ESR1* 遺伝子変異陽性集団における検出力はそれぞれ (i) 80% 及び (ii) 80%、PFS の目標イベント数は、それぞれ (i) 376 件及び (ii) 150 件と設定されていたものの、検出力を高めることを目的として、検出力は、それぞれ (i) 89% 及び (ii) 90%、PFS の目標イベント数は、それぞれ (i) 480 件及び (ii) 192 件に変更された（治験実施計画書改訂 c 版（2022 年 11 月 11 日付け））。
- ④（有意水準の割当ての変更）主要目的に②の解析を追加した時点（治験実施計画書改訂 b 版（2022 年 8 月 17 日付け））では、(i) ITT 集団を対象とした本薬群と IC 群における PFS の比較及び (ii) *ESR1* 遺伝子変異陽性集団を対象とした本薬群と IC 群における PFS の比較における有意水準（片側）の割当ては、それぞれ (i) 0.02 及び (ii) 0.005 と設定されていたものの、経口 SERD である camizestrant（本邦未承認）、amcenestrant（本邦未承認）及び giredestrant（本邦未承認）の、HR 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無作為化比較第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、いずれも全体集団と比較して *ESR1* 遺伝子変異陽性集団において有効性が高い傾向が報告されたこと（J Clin Oncol 2023; 41 (16 suppl): 1066、J Clin Oncol 2023; 41: 4014-24 及び Ann Oncol 2022; 33 (suppl_7): S88-S121）から、それぞれ (i) 0.005 及び (ii) 0.02 に変更された（治験実施計画書改訂 d 版（2023 年 7 月 31 日付け））。

EMBER-3 試験の主要目的は、①ITT 集団を対象とした本薬群と IC 群における PFS の比較、②*ESR1* 遺伝子変異陽性集団を対象とした本薬群と IC 群における PFS の比較、及び③同時期登録 ITT 集団を対象とした本薬群と本薬/アベマシクリブ群における PFS の比較の三つであり、主要評価項目について、いずれかの比較で統計学的に有意な延長が認められた場合に、本薬の有効性が示されたと判断することとされた。複数の比較及び評価項目を設定することに伴う多重性の調整について、Maurer and Bretz のグラ

⁴⁷⁾ 血液検体を用いた NGS 法（中国以外の国では Guardant360、中国では OncoCompass Plus（旧称 OncoScreen Plus 520））により *ESR1* 遺伝子変異検査が実施され、OncoKB database に基づき病的変異又は病的変異疑いとされた 34 種類の *ESR1* 遺伝子変異のうち 1 つ以上を有する場合に *ESR1* 遺伝子変異陽性と判定することとされた（7.R.4.2 参照）。

フィカルアプローチ (Stat Biopharm Res 2013; 5: 311-20) により、試験全体の第一種の過誤確率が片側 0.025 に制御されるよう調整された (図 5)。



- H₁: ITT 集団を対象とした本薬群と IC 群における PFS の比較
 H₂: *ESRI* 遺伝子変異陽性集団を対象とした本薬群と IC 群における PFS の比較
 H₃: 同時期登録 ITT 集団を対象とした本薬/アベマシクリブ群と本薬群における PFS の比較
 H₄: ITT 集団を対象とした本薬群と IC 群における OS の比較
 H₅: *ESRI* 遺伝子変異陽性集団を対象とした本薬群と IC 群における OS の比較
 H₆: 同時期登録 ITT 集団を対象とした本薬/アベマシクリブ群と本薬群における OS の比較

図 5 複数の比較に関する検定手順及び有意水準 (片側) の割当て ($\epsilon=10^{-4}$)

本試験に登録され無作為化⁴⁸⁾された 874 例 (本薬群 331 例、IC 群 330 例、本薬/アベマシクリブ群 213 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬群 31 例、IC 群 24 例、本薬/アベマシクリブ群 24 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 15 例 (本薬群 5 例、IC 群 6 例、本薬/アベマシクリブ群 4 例) を除く 859 例 (本薬群 327 例⁴⁹⁾、IC 群 324 例、本薬/アベマシクリブ群 208 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬群 30 例、IC 群 24 例、本薬/アベマシクリブ群 23 例)。さらに、*ESRI* 遺伝子変異が確認された⁵⁰⁾ 323 例 (本薬群 138 例、IC 群 118 例、本薬/アベマシクリブ群 67 例) が *ESRI* 遺伝子変異陽性集団とされた (うち、日本人患者は本薬群 11 例、IC 群 6 例、本薬/アベマシクリブ群 4 例)。同時期登録 ITT 集団は、426 例 (本薬群 213 例、本薬/アベマシクリブ群 213 例) であった (うち、日本人患者は本薬群 26 例、本薬/アベマシクリブ群 24 例)。

主要評価項目である RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による PFS について、ITT 集団を対象とした本薬群と IC 群における PFS の主要解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 27 及び図 6 のとおりであり、IC 群に対する本薬群の優越性は検証されなかった。

⁴⁸⁾ 内臓転移 (あり、なし)、CDK4/6 阻害剤による治療歴 (あり、なし) 及び地域 (東アジア、北米又は西欧、その他) が層別因子とされた。

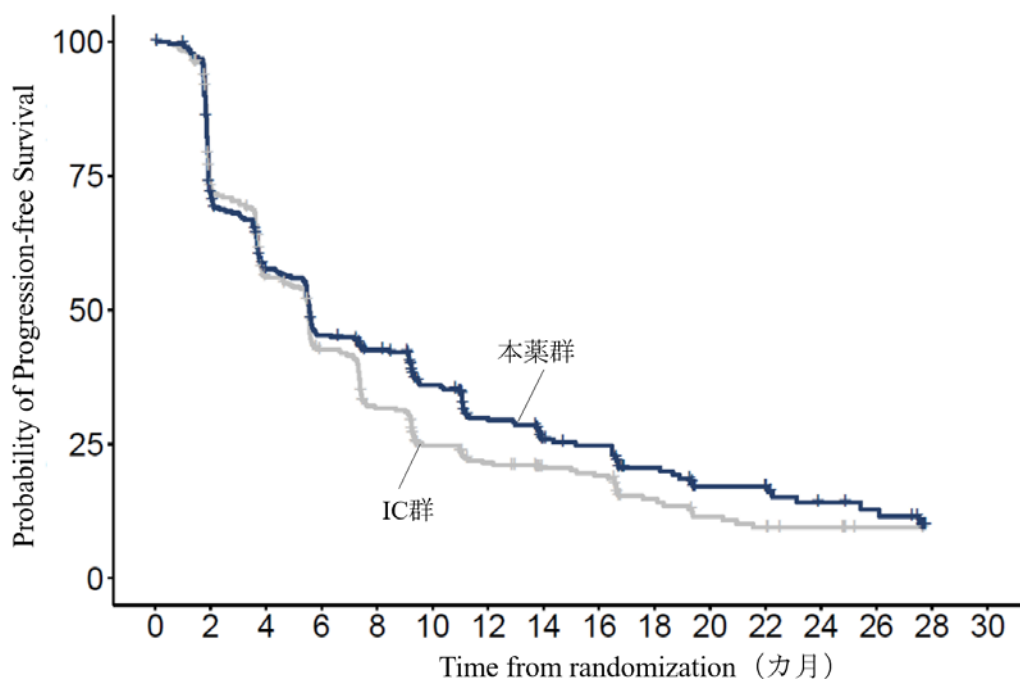
⁴⁹⁾ 本薬/アベマシクリブ群に割り付けられた 1 例がアベマシクリブの投与を受けなかったため、安全性の評価においては当該 1 例を本薬群として取り扱うこととされた。

⁵⁰⁾ 本試験に登録された 874 例のうち、853 例においてベースラインの血液検体を用いた検査で *ESRI* 遺伝子変異が評価可能であり、残りの 21 例では分析の不成功 (12 例) 又は検体の不足 (9 例) により評価不可能であった。

表 27 PFS の主要解析結果 (治験担当医師判定、ITT 集団、2024 年 6 月 24 日データカットオフ)

	本薬群	IC 群
例数	331	330
イベント数 (%)	237 (71.6)	253 (76.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.55 [5.32, 7.26]	5.52 [4.60, 5.62]
ハザード比 [95%CI] ^{*1}		0.867 [0.724, 1.039] ^{*2}
p 値 (片側) ^{*3}		0.0579

*1: 内臓転移 (あり、なし)、CDK4/6 阻害剤による治療歴 (あり、なし) 及び地域 (東アジア、北米又は西欧、その他) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 有意水準に対応した 95.0007%CI は [0.724, 1.039]、*3: 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.02499645



Number of patients at risk

本薬群	331	225	173	135	118	89	62	47	43	30	20	19	13	10	0	0
IC群	330	221	165	122	89	63	51	41	38	23	17	14	10	2	0	0

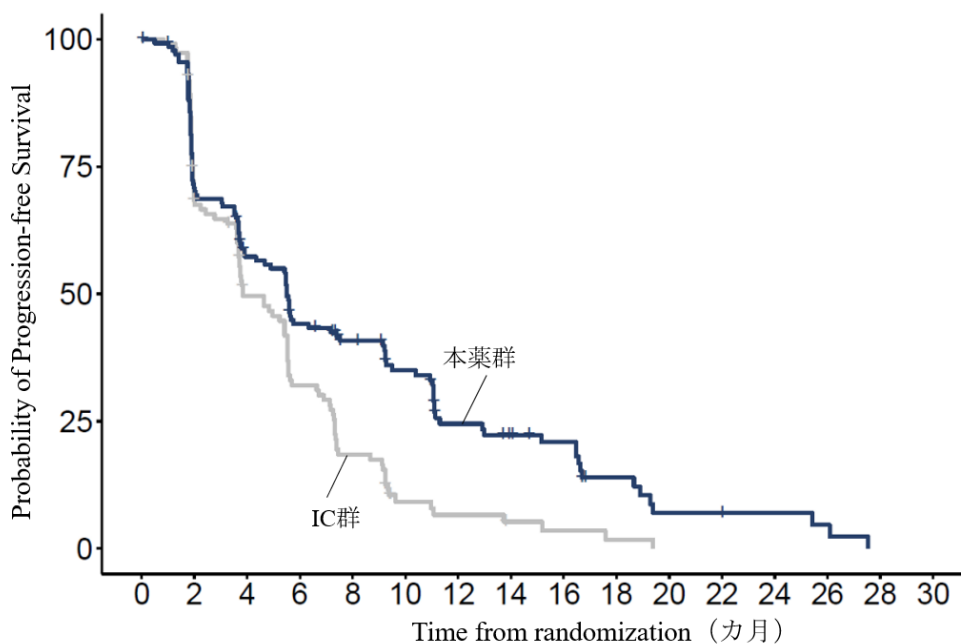
図 6 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (治験担当医師判定、ITT 集団、2024 年 6 月 24 日データカットオフ)

また、ESRI 遺伝子変異陽性集団を対象とした本薬群と IC 群における PFS の主要解析 (2024 年 6 月 24 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 28 及び図 7 のとおりであった。

表 28 PFS の主要解析結果 (治験担当医師判定、ESRI 遺伝子変異陽性集団、2024 年 6 月 24 日データカットオフ)

	本薬群	IC 群
例数	138	118
イベント数 (%)	109 (79.0)	102 (86.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.49 [3.91, 7.39]	3.84 [3.68, 5.52]
ハザード比 [95%CI] ^{*1}		0.617 [0.464, 0.821] ^{*2}
p 値 (片側) ^{*3}		0.0004

*1: 内臓転移 (あり、なし)、CDK4/6 阻害剤による治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 有意水準に対応した 96%CI は [0.458, 0.832]、*3: 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.02



Number of patients at risk

本薬群	138	95	74	56	45	35	22	18	15	8	4	4	3	2	0	0
IC群	118	74	51	33	19	7	5	3	2	1	0	0	0	0	0	0

図7 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線

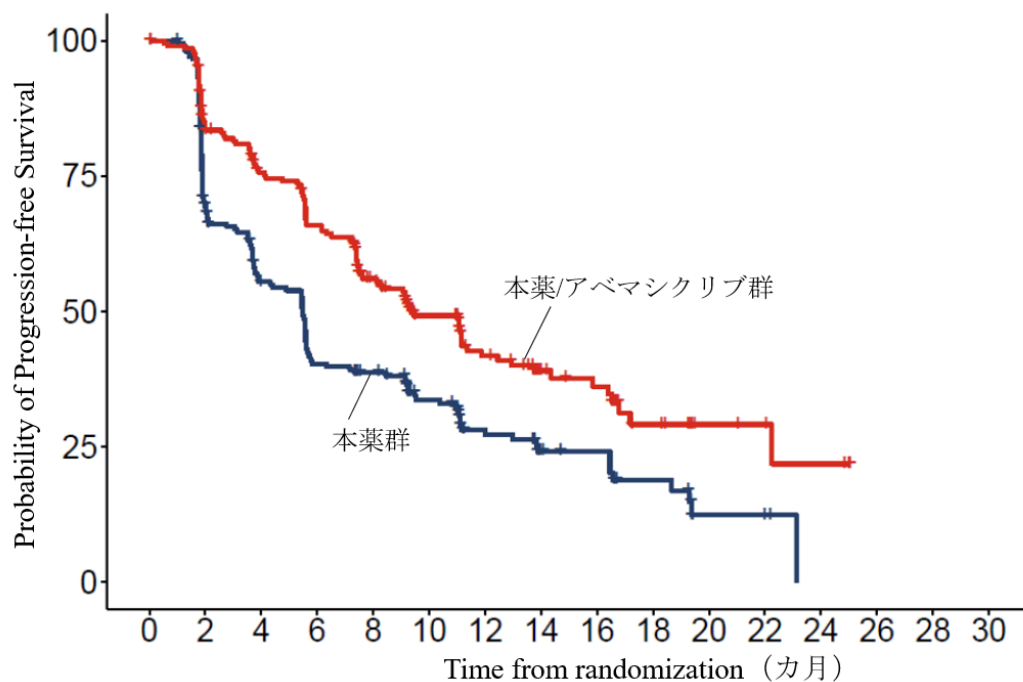
(治験担当医師判定、ITT集団のうちESRI遺伝子変異陽性集団、2024年6月24日データカットオフ)

さらに、同時期登録ITT集団を対象とした本薬群と本薬/アベマシクリブ群におけるPFSの主要解析結果及びKaplan-Meier曲線は、表29及び図8のとおりであった。

表29 PFSの主要解析結果(治験担当医師判定、同時期登録ITT集団、2024年6月24日データカットオフ)

	本薬/アベマシクリブ群	本薬群
例数	213	213
イベント数 (%)	114 (53.5)	149 (70.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.36 [7.49, 11.86]	5.49 [3.78, 5.62]
ハザード比 [95%CI] *1	0.569 [0.441, 0.733] *2	
p値 (片側) *3	<0.0001	

*1: 内臓転移(あり、なし)、CDK4/6阻害剤による治療歴(あり、なし)及び地域(東アジア、北米又は西欧、その他)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2: 有意水準に対応した98.8004%CIは[0.411, 0.787]、*3: 層別log-rank検定(層別Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準(片側)0.005998



Number of patients at risk		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
本薬/アベマシクリブ群	213	165	141	122	96	72	48	29	25	13	6	5	3	0	0	0	0
本薬群	213	140	106	77	67	48	29	20	18	10	3	2	0	0	0	0	0

図8 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線
(治験担当医師判定、同時期登録ITT集団、2024年6月24日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬群で12/327例(3.7%)、IC群で16/324例(4.9%)、本薬/アベマシクリブ群で8/208例(3.8%)に認められ、疾患進行による死亡(本薬群7例、IC群10例及び本薬/アベマシクリブ群5例)を除く患者の死因は、本薬群で心停止、急性心筋梗塞、血液量減少性ショック、右室不全及び上部消化管出血各1例、IC群で心停止2例、腹部感染、血中カルシウム増加、慢性腎臓病及び死亡各1例、本薬/アベマシクリブ群で死亡、心筋梗塞及び肺炎各1例であった。このうち、本薬群の右室不全1例、本薬/アベマシクリブ群の死亡1例⁵¹⁾は、治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、当該期間中に日本人患者における死亡は認められなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験5試験(JZLD試験、JZLE試験、JZLG試験、JZLI試験、JZLK試験)(表26)において、治験薬投与期間中又は各治験実施計画書で定められた追跡期間中⁵²⁾の死亡は認められなかった。

⁵¹⁾ 61歳女性。第45日目にGrade3の貧血が認められたため、本薬及びアベマシクリブは休薬され、第52日目に本薬のみ再開された。第64日目にGrade3の貧血、敗血症及び尿路感染が認められたため、本薬は休薬され、入院加療が行われた。しかしながら、患者の全身状態は経時的に悪化し、血小板減少症、腎不全及び心不全が認められた。第109日目に、心拍数の急激な低下、意識消失及び血圧低下が認められた。家族の希望により、同日患者は退院し、同日自宅で死亡した。剖検は実施されなかった。

⁵²⁾ JZLD試験では退院又は早期中止後7~10日間、JZLE試験では退院又は早期中止後5~9日間、JZLG試験では退院又は早期中止後5~7日間、JZLI試験では退院又は早期中止後5~7日間、退院又は早期中止後5~7日間と定義された。

7.2.2 海外試験

7.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.2.1 : EMBER-2 試験<2021 年 4 月~20 年 月>)

本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

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

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、AI を含む内分泌療法歴のある *ESR1* 遺伝子変異を有する ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、EMBER-3 試験における対照群について、以下のように説明している。

EMBER-3 試験の計画時点の国内外の診療ガイドライン(国内診療ガイドライン(2018 年版)、NCCN ガイドライン(v.1.2019)等)において、AI を含む内分泌療法歴のある ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する治療選択肢の一つとして、CDK4/6 阻害薬による治療歴の有無にかかわらず、フルベストラント及びエキセメスタンが推奨されていたことから、EMBER-3 試験における対照群としてフルベストラント又はエキセメスタンを設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね承した。ただし、*ESR1* 遺伝子変異を有する患者においては、フルベストラントと比較してエキセメスタンの有効性が乏しいことが報告されていること(Clin Cancer Res 2020; 26: 5172-7)も踏まえ、フルベストラント及びエキセメスタンのそれぞれと比較した本薬の有効性について確認する必要があると判断した(7.R.2.3 参照)。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、EMBER-3 試験における主要評価項目として治験担当医師判定による PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

AI を含む内分泌療法歴のある ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者において PFS が延長することは、疾患進行に伴う臨床症状の悪化までの期間を延長させること等が期待でき、臨床的意義があると考えことから、EMBER-3 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

また、手術不能又は再発乳癌を対象とした臨床試験において、治験担当医師判定及び BIRC 判定による PFS は一貫していたと報告されていること(Eur J Cancer 2024; 197: 113478 等)、並びに BIRC 判定に

よる PFS には情報のある打ち切りが生じることから、主要評価項目の PFS の判定者を治験担当医師とした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EMBER-3 試験の対象患者において、PFS の延長に臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能である。ただし、EMBER-3 試験は非盲検試験として実施されたことから、主要評価項目は BIRC 判定による PFS を設定すべきであったと考える。したがって、本薬の有効性については、EMBER-3 試験において主要評価項目とされた治験担当医師による PFS の結果を中心に評価し、BIRC 判定による PFS の結果についても確認することとした。

また、審査時点における OS の結果に基づき、本薬投与が OS に及ぼす影響について確認することとした。

7.R.2.3 本薬単独投与の有効性の評価結果について

申請者は EMBER-3 試験における本薬の有効性について、以下のように説明している。

EMBER-3 試験の主要評価項目とされた治験担当医師判定による PFS について、ESRI 遺伝子変異陽性集団を対象とした本薬群と IC 群の比較において、IC 群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.1.2 参照)。

また、EMBER-3 試験において、試験開始後に変更された解析計画に基づき (7.1.1.2 参照)、副次評価項目とされた OS について、ESRI 遺伝子変異陽性集団を対象とした本薬群と IC 群の比較に係る解析が実施された。OS の 1 回目の中間解析⁵³⁾ (2024 年 6 月 24 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 30 及び図 9 のとおりであった。

表 30 OS の 1 回目の中間解析結果 (ESRI 遺伝子変異陽性集団、2024 年 6 月 24 日データカットオフ)

	本薬群	IC 群
例数	138	118
イベント数 (%)	32 (23.2)	48 (40.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [23.20, —]	21.22 [16.23, 26.84]
ハザード比 [95%CI] *	0.546 [0.348, 0.856]	

*: 内臓転移 (あり、なし)、CDK4/6 阻害剤による治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

⁵³⁾ ESRI 遺伝子変異陽性集団を対象とした本薬群と IC 群における OS の比較について 3 回の中間解析を行う計画であり、最終解析は約 155 件の OS イベントが確認された時点で実施される予定

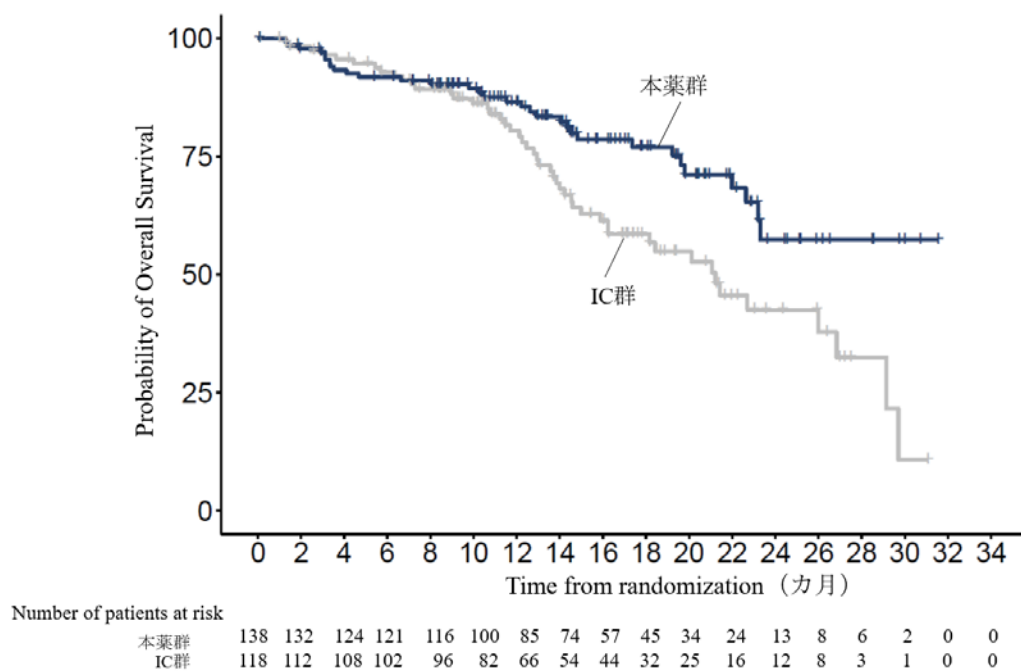


図9 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(ESRI遺伝子変異陽性集団、2024年6月24日データカットオフ)

また、申請後に結果が得られたESRI遺伝子変異陽性集団を対象とした本薬群とIC群におけるOSの2回目の中間解析(2025年1月30日データカットオフ)の結果及びKaplan-Meier曲線は、表31及び図10のとおりであった。

表 31 OS の 2 回目の中間解析結果 (ESRI 遺伝子変異陽性集団、2025 年 1 月 30 日データカットオフ)

	本薬群	IC 群
例数	138	118
イベント数 (%)	49 (35.5)	60 (50.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	34.4 [25.0, -]	22.7 [18.4, 28.9]
ハザード比 [95%CI] *	0.60 [0.41, 0.88]	

*: 内臓転移 (あり、なし)、CDK4/6 阻害剤による治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

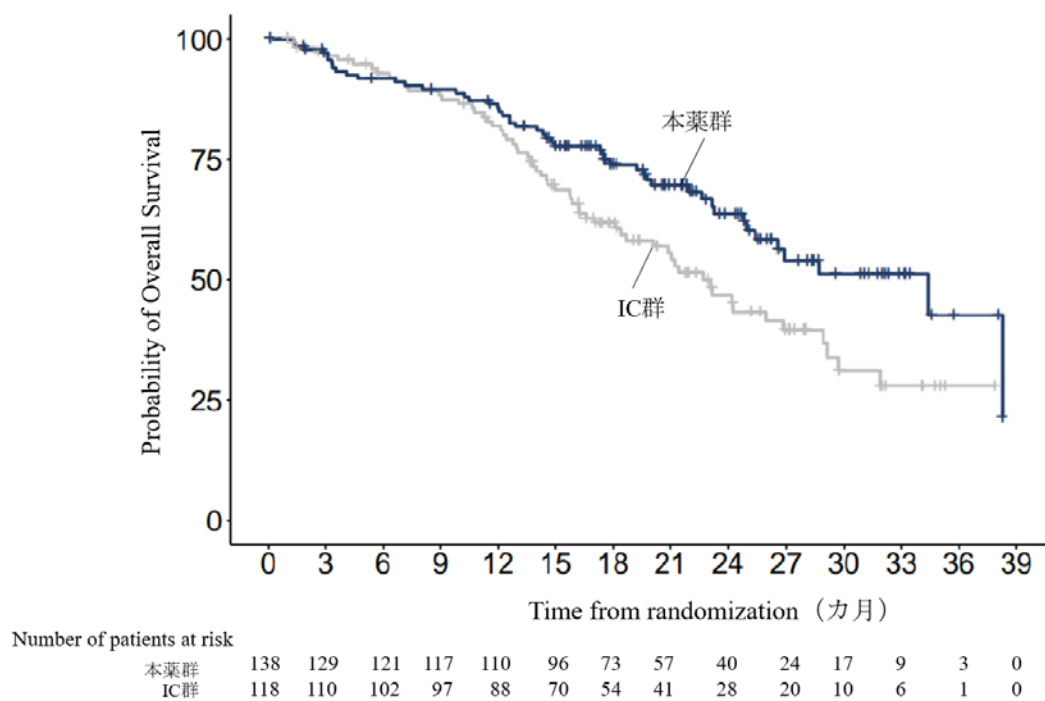


図 10 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ESRI 遺伝子変異陽性集団、2025 年 1 月 30 日データカットオフ)

また、申請者は、①IC 群のうちフルベストラント及びエキセメスタンのそれぞれと比較した本薬の有効性、②CDK4/6 の治療歴の有無別の有効性、③日本人患者における有効性について、それぞれ以下のよう

① IC 群のうちフルベストラント及びエキセメスタンのそれぞれと比較した本薬の有効性

無作為化前に選択された IC 群の治療選択肢別の PFS の主要解析結果は表 32 のとおりであり、エキセメスタンが選択された患者数が限られているため結果の解釈に限界があるものの、エキセメスタン及びフルベストラントのいずれと比較した場合にも本薬の有効性は期待できると考える。

表 32 無作為化前に選択された IC 群の治療選択肢別の PFS の主要解析結果
(治験担当医師判定、ESRI 遺伝子変異陽性集団)

IC 群の治療選択肢	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]
フルベストラント	本薬群	134	106 (79.1)	5.49 [3.78, 7.39]	0.61 [0.46, 0.81]
	IC 群	112	98 (87.5)	3.84 [3.61, 5.52]	
エキセメスタン	本薬群	4	3 (75.0)	9.23 [3.71, -]	0.53 [0.09, 3.00]
	IC 群	6	4 (66.7)	5.42 [1.87, -]	

—: 推定不能、*1: 内臓転移 (あり、なし)、CDK4/6 阻害剤による治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

② CDK4/6 阻害剤による治療歴の有無別の有効性:

EMBER-3 試験における CDK4/6 阻害剤による治療歴の有無別の本薬の有効性について検討した結果は表 33 のとおりであり、CDK4/6 による治療歴の有無にかかわらず本薬の有効性は期待できると考える。

表 33 CDK4/6 阻害剤治療歴の有無別の PFS の主要解析結果
(治験担当医師判定、ESRI 遺伝子変異陽性集団)

CDK4/6 阻害剤 治療歴	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
あり	本薬群	93	80 (86.0)	3.91 [2.00, 5.59]	0.72 [0.52, 1.01]
	IC 群	85	71 (83.5)	3.68 [2.23, 4.63]	
なし	本薬群	45	29 (64.4)	11.10 [5.45, 16.46]	0.42 [0.25, 0.72]
	IC 群	33	31 (93.9)	5.65 [3.84, 7.36]	

*: 内臓転移 (あり、なし)、CDK4/6 阻害剤による治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

③ 日本人患者における有効性:

ESRI 遺伝子変異陽性集団のうち日本人集団における PFS の主要解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 34 及び図 11 のとおりであり、全体集団と一貫した結果であったことから、日本人患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

表 34 日本人集団における PFS の主要解析結果
(ESRI 遺伝子変異陽性集団、治験担当医師判定、2024 年 6 月 24 日データカットオフ)

	本薬群	IC 群
例数	11	6
イベント数 (%)	6 (54.5)	6 (100)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.14 [5.45, -]	6.98 [1.97, -]
ハザード比 [95%CI] *	0.257 [0.050, 1.307]	

*: 内臓転移 (あり、なし)、CDK4/6 阻害剤による治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

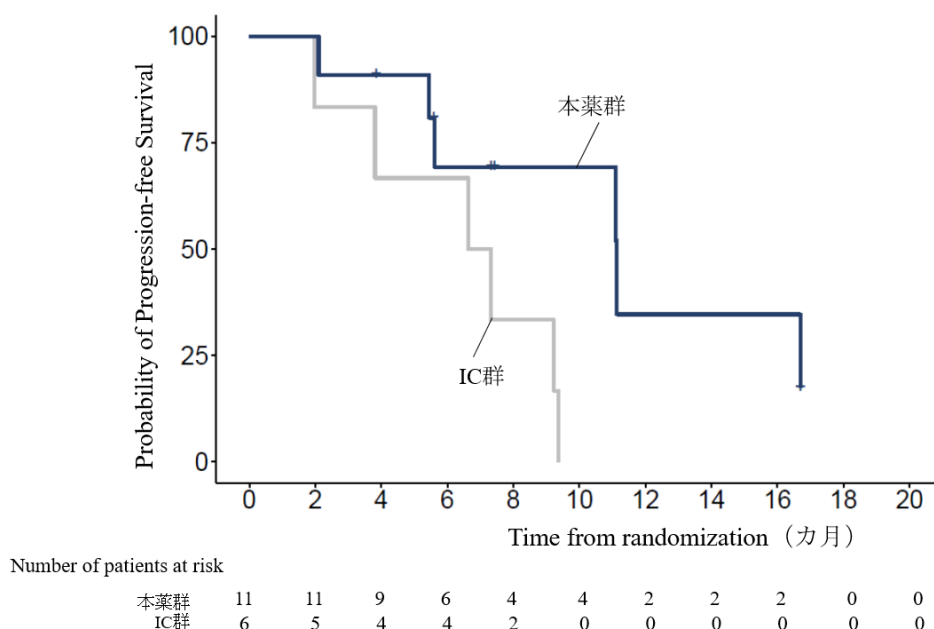


図 11 日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ESRI 遺伝子変異陽性集団、治験担当医師判定、2024 年 6 月 24 日データカットオフ)

機構は、EMBER-3 試験の *ESRI* 遺伝子変異陽性集団における本薬の有効性の結果について、①試験開始後に *ESRI* 遺伝子変異陽性集団を対象とした本薬群と IC 群における PFS の比較を主要目的として追加したことから、追加前に組み入れられた *ESRI* 遺伝子変異陽性の患者も纏めて評価することの適切性、②*ESRI* 遺伝子変異の有無が無作為化における層別因子として設定されていなかったことが有効性の評価に影響を及ぼした可能性、③非盲検試験として実施された EMBER-3 試験において、主要評価項目の評価者が治験担当医師とされていたことから、BIRC 判定による PFS の結果について説明を求め、申請者はそれぞれ以下のように回答した。

- ① EMBER-3 試験の治験実施計画書改訂 b 版 (2022 年 8 月 17 日付け) において、*ESRI* 遺伝子変異陽性集団における本薬群と IC 群の PFS の比較が主要解析の一つとして追加された (7.1.1.2 参照)。EMBER-3 試験の開始時点から治験実施計画書改訂 b 版の改訂前までに無作為化された患者及び当該改訂後に無作為化された患者における治験担当医師判定による PFS の主要解析 (2024 年 6 月 24 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 35 及び図 12 のとおりであり、当該患者における結果は一貫していることから、改訂前後に無作為化された患者を纏めて解析することは適切と考える。

表 35 患者の無作為化時点別の PFS の主要解析結果
(治験担当医師判定、*ESRI* 遺伝子変異陽性集団、2024 年 6 月 24 日データカットオフ)

	治験実施計画書改訂 b 版の改訂前 に無作為化された患者		治験実施計画書改訂 b 版の改訂後 に無作為化された患者	
	本薬群	IC 群	本薬群	IC 群
例数	50	47	88	71
イベント数 (%)	44 (88.0)	41 (87.2)	65 (73.9)	61 (85.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.62 [3.91, 11.10]	5.52 [3.61, 7.16]	5.45 [3.68, 7.52]	3.75 [2.43, 5.42]
ハザード比 [95%CI] *	0.598 [0.375, 0.953]		0.632 [0.437, 0.913]	

*: 内臓転移 (あり、なし)、CDK4/6 阻害剤による治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

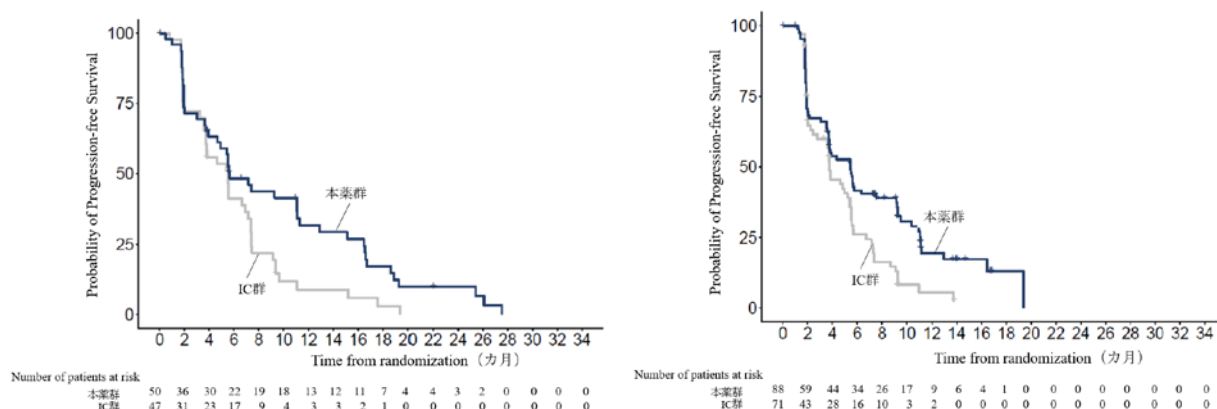


図 12 患者の無作為化時点別の PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線

(治験担当医師判定、*ESRI* 遺伝子変異陽性集団、2024 年 6 月 24 日データカットオフ) (左図：治験実施計画書改訂 b 版の改訂前に無作為化された患者、右図：治験実施計画書改訂 b 版の改訂後に無作為化された患者)

- ② EMBER-3 試験では *ESRI* 遺伝子変異の有無についてベースライン時点の血液検体を用いて判定したもの、当該遺伝子変異の有無を登録時点までに確認することは必須としなかったことから、*ESRI* 遺伝子変異の有無は無作為化の層別因子の一つとはしなかった。*ESRI* 遺伝子変異は EMBER-3 試験の対象患者の 40~50%に認められると報告されていたこと (Breast Cancer Res 2020; 22: 16、Breast Cancer Res Treat 2024; 207: 599-609) を踏まえ、投与群間において *ESRI* 遺伝子変異陽性の割合に大

きな不均衡が認められる可能性は低いと考える。また、EMBER-3 試験において、*ESRI* 遺伝子変異陽性集団の本薬群（138 例）と IC 群（118 例）の患者数に不均衡は認められるものの、ベースラインの患者背景因子に明らかな不均衡は認められず、*ESRI* 遺伝子変異陽性集団において特定された PFS の予後因子で調整した⁵⁴⁾ 多変量 Cox 比例ハザードモデルにおける IC 群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 0.591 [0.445, 0.784] であり、調整前の結果（表 28）と明確に異なる傾向は認められなかった。以上より、*ESRI* 遺伝子変異の有無が無作為化の層別因子でなかったことが、*ESRI* 遺伝子変異陽性集団の有効性の結果に及ぼした影響はないと考える。

- ③ BIRC 判定による PFS について、*ESRI* 遺伝子変異陽性集団における中央値 [95%CI]（カ月）は本薬群で 7.43 [4.83, 11.07]、IC 群で 5.49 [3.74, 6.70]、IC 群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 0.657 [0.469, 0.920] であり、治験担当医師判定による PFS の結果（表 28）と明確に異なる傾向は認められなかった。なお、治験担当医師判定と BIRC 判定の評価の一致率は、本薬群で 65.9%、IC 群で 68.6%であった⁵⁵⁾。以上より、判定者が有効性の結果に及ぼした影響はないと考える。

本薬単独投与について、機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EMBER-3 試験は、試験開始時点では *ESRI* 遺伝子変異陽性集団における IC 群に対する本薬群の PFS の優越性を検証することを目的とした試験ではなかったことに加えて、非盲検試験である EMBER-3 試験において、当該検証を目的の一つとするための計画変更が一定数の患者が登録された後に実施されたことも考慮すると、EMBER-3 試験の *ESRI* 遺伝子変異陽性集団における本薬群と IC 群との PFS の比較結果に基づき本薬の有効性が検証されたと判断することは困難である。

しかしながら、下記の点等を考慮すると、AI を含む内分泌療法歴のある *ESRI* 遺伝子変異を有する ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- 上記の試験計画の変更前に無作為化された患者集団と変更後に無作為化された患者集団との間で本薬の有効性に明確な差異は認められなかったこと
- *ESRI* 遺伝子変異陽性集団における IC 群に対する本薬群の PFS について、治験担当医師判定に加えて BIRC 判定の結果等を確認し、当該集団では既存治療である IC の有効性が限定的であることを考慮すると、得られた効果の大きさには臨床的に意義があると考えること
- 試験開始時点では *ESRI* 遺伝子変異陽性集団における IC 群に対する本薬群の PFS の優越性を検証することを目的とした試験ではなかったことから、*ESRI* 遺伝子変異陽性集団における OS についても評価には限界があるものの、1 回目及び 2 回目の中間解析において、IC 群と比較して本薬群で短縮する傾向は認められなかったこと
- EMBER-3 試験において本薬が投与された日本人の患者数は限られていること、並びに当該試験の日本人集団では、全体集団と比較して本薬群及び IC 群の PFS の中央値はいずれも良好であったことを考慮すると、日本人集団における結果に基づき日本人患者に対する本薬の有効性を評価するこ

⁵⁴⁾ PFS の予後因子として、CDK4/6 阻害剤による治療歴（あり、なし）、年齢、骨転移のみの転移（あり、なし）が抽出された。

⁵⁵⁾ 治験担当医師判定及び BIRC 判定による評価の内訳は、以下のとおりであった。

- いずれの判定でもイベントとされた患者：本薬群で 49.3%、IC 群で 57.6%
- 治験担当医師判定ではイベントとされたものの BIRC 判定では打切りとされた患者：本薬群で 29.7%、IC 群で 28.8%
- 治験担当医師判定では打切りとされたものの BIRC 判定ではイベントとされた患者：本薬群で 4.3%、IC 群で 2.5%
- いずれの判定でも打切りとされた患者：本薬群で 16.7%、IC 群で 11.0%

とには限界があるものの、データカットオフ時点において IC 群では全例で PFS に係るイベントが認められた一方、本薬群では複数例で投与を継続している患者が認められたこと等を考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考えること

なお、本薬/アベマシクリブ群の有効性に関しては、「7.R.5.2 本薬/アベマシクリブ投与について」の項で引き続き検討する。

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

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、肝機能障害及び静脈血栓塞栓症であると判断した。

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

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、EMBER-3 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

EMBER-3 試験における安全性の概要は表 36 のとおりであった。また、本薬群で一定以上⁵⁶⁾の発現が認められた有害事象は表 37 のとおりであった。なお、本薬群で発現割合が 1%以上の死亡に至った有害事象、2%以上の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 36 安全性の概要 (EMBER-3 試験、2024 年 6 月 24 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 327 例	IC 群 324 例
全有害事象	270 (82.6)	273 (84.3)
Grade 3 以上の有害事象	56 (17.1)	67 (20.7)
死亡に至った有害事象	6 (1.8)	6 (1.9)
重篤な有害事象	34 (10.4)	37 (11.4)
投与中止に至った有害事象	14 (4.3)	4 (1.2)
休薬に至った有害事象	34 (10.4)	23 (7.1)
減量に至った有害事象	8 (2.4)	0

⁵⁶⁾ 全有害事象は発現割合が 10%以上、死亡に至った有害事象は 1%以上、その他は発現割合が 2%以上の事象

表 37 本薬群で一定以上の発現が認められた有害事象* (EMBER-3 試験、2024 年 6 月 24 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	本薬群 327 例	IC 群 324 例
全有害事象		
下痢	70 (21.4)	38 (11.7)
悪心	56 (17.1)	42 (13.0)
関節痛	46 (14.1)	46 (14.2)
疲労	42 (12.8)	19 (5.9)
AST 増加	41 (12.5)	41 (12.7)
背部痛	35 (10.7)	23 (7.1)
ALT 増加	34 (10.4)	33 (10.2)
Grade 3 以上の有害事象		
貧血	7 (2.1)	9 (2.8)

*：全有害事象は発現割合が 10%以上、死亡に至った有害事象は 1%以上、その他は発現割合が 2%以上の事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EMBER-3 試験の本薬群において認められた有害事象については、本薬投与時に発現する可能性があることから、本薬投与時には本薬との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要がある。しかしながら、がん薬物療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、EMBER-3 試験の安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

EMBER-3 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 38 のとおりであった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は表 39 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 38 国内外の安全性の概要 (EMBER-3 試験の本薬群、2024 年 6 月 24 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 30 例	外国人患者 297 例
全有害事象	27 (90.0)	243 (81.8)
Grade 3 以上の有害事象	3 (10.0)	53 (17.8)
死亡に至った有害事象	0	6 (2.0)
重篤な有害事象	2 (6.7)	32 (10.8)
投与中止に至った有害事象	2 (6.7)	12 (4.0)
休薬に至った有害事象	1 (3.3)	33 (11.1)
減量に至った有害事象	1 (3.3)	7 (2.4)

表 39 外国人患者と比較して日本人患者において発現割合が高かった有害事象*
(EMBER-3 試験の本薬群、2024 年 6 月 24 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	日本人患者 30 例	外国人患者 297 例
全有害事象		
下痢	8 (26.7)	62 (20.9)
ALT 増加	5 (16.7)	29 (9.8)
癌疼痛	3 (10.0)	2 (0.7)
膀胱炎	2 (6.7)	1 (0.3)
胃腸炎	2 (6.7)	2 (0.7)
歯周炎	2 (6.7)	3 (1.0)
上咽頭炎	2 (6.7)	4 (1.3)
口内炎	2 (6.7)	5 (1.7)
Grade 3 以上の有害事象		
癌疼痛	2 (6.7)	2 (0.7)

* : 5%以上高かった事象を記載した

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EMBER-3 試験において本薬が投与された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、EMBER-3 試験において外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかったこと、本薬はがん薬物療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

以下の項では、EMBER-3 試験等において本薬投与時に発現割合が高く、既承認の他の SERD であるフルベストラント投与時に注意すべき事象（肝機能障害及び血栓塞栓症）に着目して検討を行った。

7.R.3.3 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

EMBER-3 試験における肝機能障害⁵⁷⁾の発現状況は表 40 及び表 41 のとおりであった。EMBER-3 試験の本薬群及び IC 群における肝機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 82（1、521）及び 29.5（1、476）であった。

表 40 いずれかの群で 1%以上に認められた肝機能障害の発現状況 (EMBER-3 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)			
	本薬群 327 例		IC 群 324 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害*	65 (19.9)	8 (2.4)	66 (20.4)	10 (3.1)
AST 増加	41 (12.5)	3 (0.9)	41 (12.7)	3 (0.9)
ALT 増加	34 (10.4)	1 (0.3)	33 (10.2)	2 (0.6)
血中 ALP 増加	18 (5.5)	3 (0.9)	23 (7.1)	2 (0.6)
γ-GTP 増加	14 (4.3)	5 (1.5)	17 (5.2)	6 (1.9)
低アルブミン血症	4 (1.2)	0	6 (1.9)	0
血中ビリルビン増加	3 (0.9)	1 (0.3)	7 (2.2)	2 (0.6)

* : 集計対象とされた事象の合計

⁵⁷⁾ MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（広域）」に該当する事象を集計した。

表 41 重篤な肝機能障害等の発現状況 (EMBER-3 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	本薬群 327 例	IC 群 324 例
死亡に至った肝機能障害	0	0
重篤な肝機能障害	1 (0.3)	1 (0.3)
肝毒性	1 (0.3)	0
腹水	0	1 (0.3)
投与中止に至った肝機能障害	4 (1.2)	0
ALT 増加	3 (0.9)	0
肝毒性	1 (0.3)	0
休薬に至った肝機能障害	5 (1.5)	0
AST 増加	3 (0.9)	0
ALT 増加	2 (0.6)	0
減量に至った肝機能障害	2 (0.6)	0
AST 増加	2 (0.6)	0
ALT 増加	1 (0.3)	0

また、EMBER-3 試験を含む本承認申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害⁵⁸⁾が発現した患者の詳細は、表 42 のとおりであった。

表 42 本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	MedDRA PT	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
EMBER-3	3	女	外国人	肝毒性	3	11	27	中止	軽快

なお、本薬投与の臨床試験において、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の薬剤性肝障害の基準を満たす患者は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害の発現は限られていることから、現時点において、本薬投与による重篤な肝機能障害の発現リスクについて結論付けることは困難である。しかしながら、EMBER-3 試験の本薬群において肝機能障害が一定の発現割合で認められていること、肝機能障害は既承認の他の SERD において既知のリスクであることを考慮すると、本薬の投与に際して肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.4 血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による血栓塞栓症について、以下のように説明している。

EMBER-3 試験における血栓塞栓症⁵⁹⁾の発現状況は、表 43 及び表 44 のとおりであった。EMBER-3 試験の本薬群及び IC 群における血栓塞栓症の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、それぞれ 222 (10、334) 及び 114 (12、187) であった。

⁵⁸⁾ EMBER-3 試験は ver.27.0、EMBER 試験は ver.26.0 を用いて集計された。

⁵⁹⁾ MedDRA SMQ の「塞栓及び血栓」に該当する事象を集計した。

表 43 血栓塞栓症の発現状況 (EMBER-3 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)			
	本薬群 327 例		IC 群 324 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血栓塞栓症*	7 (2.1)	1 (0.3)	7 (2.2)	2 (0.6)
肺塞栓症	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0
急性心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
深部静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
塞栓症	1 (0.3)	0	0	0
不全単麻痺	1 (0.3)	0	0	0
不全片麻痺	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
末梢動脈血栓症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
大動脈血栓症	0	0	1 (0.3)	0
中心静脈カテーテル留置	0	0	1 (0.3)	0
門脈血栓症	0	0	1 (0.3)	0
血栓症	0	0	1 (0.3)	0
血管ステント閉塞	0	0	1 (0.3)	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 44 重篤な血栓塞栓症等の発現状況 (EMBER-3 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	本薬群 327 例	IC 群 324 例
	死亡に至った血栓塞栓症	1 (0.3)
急性心筋梗塞	1 (0.3)	0
重篤な血栓塞栓症	3 (0.9)	2 (0.6)
肺塞栓症	2 (0.6)	0
急性心筋梗塞	1 (0.3)	0
心筋梗塞	1 (0.3)	0
不全片麻痺	0	1 (0.3)
末梢動脈血栓症	0	1 (0.3)
投与中止に至った血栓塞栓症	1 (0.3)	0
急性心筋梗塞	1 (0.3)	0
休薬に至った血栓塞栓症	1 (0.3)	0
肺塞栓症	1 (0.3)	0
減量に至った血栓塞栓症	0	0

また、EMBER-3 試験を含む本薬投与の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症⁶⁰⁾が発現した患者の詳細は、表 45 のとおりであった。

表 45 本薬との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	MedDRA PT	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
EMBER-3	7	女	外国人	肺塞栓症	2	222	22	休薬	回復
	5	女	外国人	肺塞栓症	2	10	7	なし	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症（肺塞栓症）の発現は限られていることから、現時点において、本薬投与による重篤な静脈血栓塞栓症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。しかしながら、静脈血栓塞栓症は既承認の他の SERD におい

⁶⁰⁾ EMBER-3 試験は ver.27.0、EMBER 試験は ver.26.0 を用いて集計された。

て既知のリスクであることを考慮すると、本薬の投与に際して静脈血栓塞栓症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における静脈血栓塞栓症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、動脈血栓塞栓症については、本薬との因果関係が否定できない重篤な動脈血栓塞栓症は認められていないことを考慮すると、現時点において特別な注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果について、本承認申請後に、申請者より、下表のように設定する旨が説明された。また、効能・効果に関連する注意は、下表のように設定されていた。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
内分泌療法歴のある <i>ESR1</i> 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の手術不能又は再発乳癌	<ul style="list-style-type: none"> 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、<i>ESR1</i> 遺伝子変異陽性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。 本薬の術前・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。 内分泌療法未治療の患者に対する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前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

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

効能・効果	効能・効果に関連する注意
内分泌療法後に増悪した <i>ESR1</i> 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の手術不能又は再発乳癌	<ul style="list-style-type: none"> 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、<i>ESR1</i> 遺伝子変異陽性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。 本薬の術前・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、本薬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。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書⁶¹⁾において、内分泌療法歴のある ER 陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発の乳癌患者に対する本薬投与に関する記載はなかった。

申請者は、本薬の投与対象及び臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

AI を含む内分泌療法歴のある ER 陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発の乳癌患者を対象とした EMBER-3 試験の結果、*ESR1* 遺伝子変異陽性集団において本薬の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことから、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。また、本薬は経口 *SERD* であり、既承認の *SERD* が筋肉内投与製剤であることを考慮すると、患者の利便性が高いと考える。

⁶¹⁾ 国内診療ガイドライン (2022 年版)、NCCN ガイドライン (v.3.2025)、NCI-PDQ (2025 年 6 月 24 日版) 及び新臨床腫瘍学 (改訂第 7 版、南江堂)

EMBER-3 試験では AI を含む内分泌療法歴のある患者が対象とされ、内分泌療法歴のない患者における本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、内分泌療法歴のない患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。加えて、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴について添付文書の「臨床成績」の項において情報提供した上で、当該内容を熟知して本薬の適応患者を選択する旨を注意喚起することが適切と考える。また、本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、術前・術後薬物療法における本薬の投与は推奨されないと考え、本薬の術前・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旨を注意喚起する。

以上より、本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意を下表のように設定した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
内分泌療法歴のある <i>ESR1</i> 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の手術不能又は再発乳癌	<ul style="list-style-type: none"> 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、<i>ESR1</i> 遺伝子変異陽性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。 本薬の術前・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。 内分泌療法未治療の患者に対する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前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

また、申請者は、本薬と本邦において内分泌療法歴のある *ESR1* 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使用可能な下記の治療選択肢との使い分けについて、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不明であり、各治療の有効性及び安全性を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える旨を説明している。

- CDK4/6 阻害剤及び内分泌療法の併用投与
- エベロリムス及びエキセメスタンの併用投与
- *ESR1* 遺伝子変異と、*PIK3CA*、*AKT1* 又は *PTEN* 遺伝子変異を重複して有する患者に対するカピバセルチブ及びフルベストラントの併用投与

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね承した。ただし、効能・効果に関連する注意の項に設定されていた、内分泌療法未治療の患者に対する有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起については、効能・効果において内分泌療法歴のある患者が対象であることを明確にすることから、設定する必要性はないと判断した。

以上より、下記の旨を効能・効果に関連する注意の項において注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「内分泌療法後に増悪した *ESR1* 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」と整備して設定することが適切と判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ESR1* 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
(7.R.4.2 参照)
- 本薬の術前・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、本薬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。

7.R.4.2 *ESRI* 遺伝子検査について

申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する *ESRI* 遺伝子変異検査について、以下のように説明している。

EMBER-3 試験では、血液検体を用いた NGS 法(中国以外の国では Guardant 360、中国では OncoCompass Plus (旧称 OncoScreen Plus 520)) により *ESRI* 変異が確認された患者集団において、本薬投与の臨床的有用性が示されたこと (7.1.1.2 参照) を踏まえ、Guardant 360 と同一製品である「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」が、内分泌療法後に増悪した *ESRI* 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に対する本薬投与に係るコンパニオン診断薬等として、ガーダントヘルスジャパン株式会社より一変申請された。上記の一変申請が承認された場合には、「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」を用いて本薬の投与対象となる患者を選択することが適切と考える。

EMBER-3 試験において対象とされた *ESRI* 遺伝子変異及び「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」によって陽性又は陰性の判定が可能な *ESRI* 遺伝子変異は、表 46 のとおりであり、いずれも公表論文等に基づき、ER α を活性化して腫瘍の発生や増殖に寄与することが示唆されている。

表 46 EMBER-3 試験において対象とされた *ESRI* 遺伝子変異及び「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」において陽性と判定される *ESRI* 遺伝子変異

<i>ESRI</i> 遺伝子変異
E380A、E380D、E380K、E380Q、E380V
M421_V422delinsl
V422_E423del
V422del
S463F/P
L469V
L536F、L536G、L536H、L536I、L536K、L536N、L536P、L536Q、L536R、L536V
Y537C、Y537D、Y537G、Y537H、Y537N、Y537P、Y537Q、Y537S
D538E、D538G、D538H、D538N、D538V

以上より、本薬の使用にあたっては「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」を用いて患者を選択することが適切であり、下記の内容を効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ESRI* 遺伝子変異陽性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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は下表のように設定されていた。また、本承認申請後に、用法・用量に関連する注意を、下表のように設定する旨が説明された。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人にはイムルネストラントとして1日1回400 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。また、食前2時間及び食後1時間を避けて投与すること。	<ul style="list-style-type: none"> 併用する他の抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択を行うこと。併用する他の薬剤の用法及び用量については、各々の薬剤の電子添文等、最新の情報を参考にすること。 本薬は食事とともに服用すると血中濃度が上昇することがあるので、本薬服用の1時間前から服用後2時間は食事をしないこと。 本薬はほぼ一定の時刻に服用することが望ましい。 本薬服用後に嘔吐した場合には本薬を追加服用せず、次回に予定していた服用予定時刻から本薬の服用を開始すること。 本薬の服用を忘れた場合は、服用予定時刻から6時間以内に服用すること。服用予定時刻から6時間以上経過した場合は本薬を服用せず、次の服用予定時刻から本薬の服用を再開すること。 男性患者及び閉経前乳癌に対しては、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト投与下で使用すること。 カルバマゼピン等の強いCYP3A誘導剤と本薬の併用は避け、他の類薬への代替を考慮すること。併用が避けられない場合は、本薬の1日1回あたり200 mgの増量を考慮すること。 副作用発現時の休業・減量・中止の目安について (7.R.5.3 参照)

機構は、「6.R.1 食事の影響について」、「6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」、「6.R.3 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人にはイムルネストラントとして1日1回400 mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> 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。 本薬は食事とともに服用すると血中濃度が上昇することがあるので、本薬服用の1時間前から服用後2時間は食事をしないこと。 閉経前乳癌及び男性に対しては、LH-RHアゴニスト投与下で使用すること。 中等度又は重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B 又は C) を有する患者に投与する場合は、本薬の1回用量を200 mgに減量すること。 強いCYP3A阻害剤と併用が避けられない場合には、本薬の1回用量を200 mgに減量すること。 副作用発現時の用量調節基準について (7.R.5.3 参照)

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮し、用法・用量として本薬400 mg QD投与が設定されたEMBER-3試験において、AIを含む内分泌療法歴のあるESR1遺伝子変異を有するER陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、EMBER-3試験における設定に基づき本薬の申請用法・用量を設定した。

- EMBER試験の第I a相パートにおいて、本薬200~1,200 mg QDが投与された患者にDLTは認められず、MTDには達しなかったこと (7.1.1.1 参照)
- EMBER試験の第I a相パートにおいて、本薬400 mg QD投与は、より高用量と比較して悪心や下痢の発現割合が低く、4/6例で奏効が認められたこと

本薬の食事の影響について検討した海外第I相試験 (JZLD試験) において、本薬の曝露量は空腹時投与と比較して食後投与で増加することが示唆されたことから (6.R.1 参照)、EMBER-3試験では、本薬のPKへの影響が避けられるよう食事と本薬投与のタイミングを設定した。EMBER-3試験における設定

を踏まえ、本薬は食前 2 時間及び食後 1 時間を避けて投与する旨及び本薬服用の 1 時間前から服用後 2 時間は食事をしない旨を注意喚起する。

また、EMBER-3 試験において、男性患者及び閉経前乳癌患者では LH-RH アゴニストを併用することが規定されていたこと (7.1.1.2 参照) から、当該内容についても注意喚起する。

以上より、服用のタイミング及び本薬を嘔吐した場合又は服用を忘れた場合の対応についても注意喚起した上で、本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>通常、成人にはイムルネストラントとして 1 日 1 回 400 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。また、食前 2 時間及び食後 1 時間を避けて投与すること。</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 併用する他の抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択を行うこと。併用する他の薬剤の用法及び用量については、各々の薬剤の電子添文等、最新の情報を参考にすること。 • 本薬は食事とともに服用すると血中濃度が上昇することがあるので、本薬服用の 1 時間前から服用後 2 時間は食事をしないこと。 • 本薬はほぼ一定の時刻に服用することが望ましい。 • 本薬服用後に嘔吐した場合には本薬を追加服用せず、次回に予定していた服用予定時刻から本薬の服用を開始すること。 • 本薬の服用を忘れた場合は、服用予定時刻から 6 時間以内に服用すること。服用予定時刻から 6 時間以上経過した場合は本薬を服用せず、次の服用予定時刻から本薬の服用を再開すること。 • 男性患者及び閉経前乳癌に対しては、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト投与下で使用すること。 • カルバマゼピン等の強い CYP3A 誘導剤と本薬の併用は避け、他の類薬への代替を考慮すること。併用が避けられない場合は、本薬の 1 日 1 回あたり 200 mg の増量を考慮すること。 • 副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について (7.R.5.3 参照)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の用法・用量について、上記の申請者の説明を了承した。一方で、「6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」の項に示す検討を踏まえ、中等度又は重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B 又は C) を有する患者に投与する場合は本薬の 1 回用量を 200 mg に減量する旨について、用法・用量に関連する注意の項で注意喚起することが適切と考える。また、「6.R.3 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」の項に示す検討を踏まえ、強い CYP3A 阻害剤と併用する場合は本薬の 1 回用量を 200 mg に減量する旨について、用法・用量に関連する注意の項で注意喚起することが適切と考える。なお、本薬は一定の時刻に服用する旨及び本薬を嘔吐した場合又は服用を忘れた場合の対応に関する注意喚起に関しては、薬剤投与における一般的な注意事項であることから、必要に応じて資材等を用いて情報提供することが適切と考える。

以上より、用法・用量に関連する注意を下記のとおり設定した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはイムルネストラントとして 1 日 1 回 400 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と整備して設定することが適切と判断した。

- 本薬は食事とともに服用すると血中濃度が上昇することがあるので、本薬服用の 1 時間前から服用後 2 時間は食事をしないこと。
- 閉経前乳癌及び男性に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で使用すること。
- 中等度又は重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B 又は C) を有する患者に投与する場合は、本薬の 1 回用量を 200 mg に減量すること。
- 強い CYP3A 阻害剤と併用が避けられない場合には、本薬の 1 回用量を 200 mg に減量すること。
- 副作用発現時の用量調節基準について (7.R.5.3 参照)

7.R.5.2 本薬/アベマシクリブ投与について

本承認申請に係る本薬の用法・用量に関連する注意において、併用する他の抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択を行う旨が設定されていた。また、本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤については、添付文書の「臨床成績」の項において、EMBER-3 試験における本薬投与及び本薬/アベマシクリブ投与の臨床成績を参考情報として記載した上で、有効性及び安全性を十分に理解した上で選択する旨が注意喚起されていた。

申請者は、EMBER-3 試験における同時期登録 ITT 集団を対象とした本薬群と本薬/アベマシクリブ群の比較結果に基づき、本薬/アベマシクリブ投与の有効性について、以下のように説明している。

EMBER-3 試験の同時期登録 ITT 集団において、試験開始後に変更された解析計画に基づき (7.1.1.2 参照)、同時期登録 ITT 集団を対象とした本薬群と本薬/アベマシクリブ群における OS の比較に係る解析を実施した。同時期登録 ITT 集団を対象とした本薬群と本薬/アベマシクリブ群における OS の 1 回目の中間解析 (2024 年 6 月 24 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 47 及び図 13 のとおりであった。

表 47 OS の 1 回目の中間解析結果 (同時期登録 ITT 集団、2024 年 6 月 24 日データカットオフ)

	本薬/アベマシクリブ群	本薬群
例数	213	213
イベント数 (%)	36 (16.9)	28 (13.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [23.29, —]
ハザード比 [95%CI] *	1.337 [0.810, 2.208]	

*: 内臓転移 (あり、なし)、CDK4/6 阻害剤による治療歴 (あり、なし) 及び地域 (東アジア、北米又は西欧、その他) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

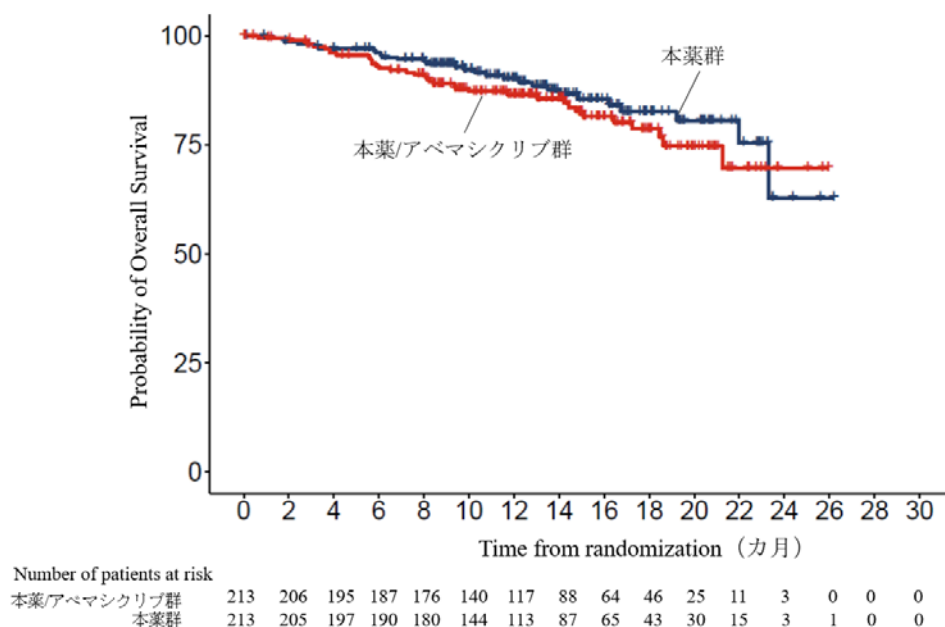


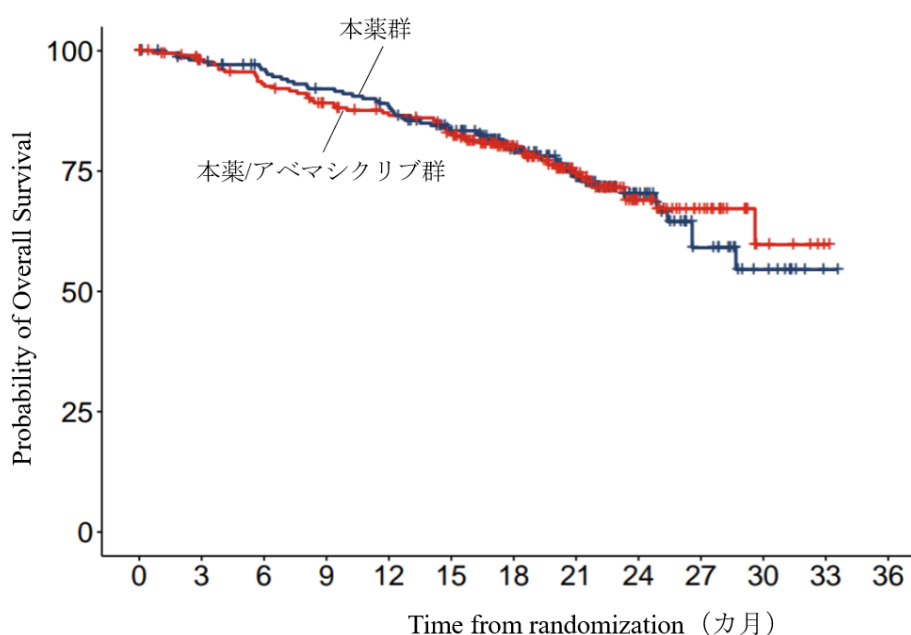
図 13 OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (同時期登録 ITT 集団、2024 年 6 月 24 日データカットオフ)

また、同時期登録 ITT 集団を対象とした本薬群と本薬/アベマシクリブ群における OS の 2 回目の中間解析 (2025 年 1 月 30 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 48 及び図 14 のとおりであった。

表 48 OS の 2 回目の中間解析結果 (同時期登録 ITT 集団、2025 年 1 月 30 日データカットオフ)

	本薬/アベマシクリブ群	本薬群
例数	213	213
イベント数 (%)	53 (24.9)	55 (25.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	– [29.6, –]	– [26.6, –]
ハザード比 [95%CI] *1	0.97 [0.66, 1.42]	

*1: 内臓転移 (あり、なし)、CDK4/6 阻害剤による治療歴 (あり、なし) 及び地域 (東アジア、北米又は西欧、その他) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル



Number of patients at risk	
本薬/アベマシクリブ群	213 199 188 175 166 156 113 81 42 23 6 1 0
本薬群	213 202 191 182 174 155 116 80 44 21 9 1 0

図 14 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (同時期登録 ITT 集団、2025 年 1 月 30 日データカットオフ)

さらに、記述的解析として実施された、同時期登録 ITT 集団のうち *ESR1* 遺伝子変異陽性集団を対象とした本薬群と本薬/アベマシクリブ群における PFS の解析結果及び OS の 1 回目の中間解析結果 (いずれも 2024 年 6 月 24 日データカットオフ) 並びに Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 49、表 50 及び図 15 のとおりであった。

表 49 PFS の解析結果

(治験担当医師判定、同時期登録 ITT 集団のうち *ESR1* 遺伝子変異陽性集団、2024 年 6 月 24 日データカットオフ)

	本薬/アベマシクリブ群	本薬群
例数	67	92
イベント数 (%)	36 (53.7)	71 (77.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.10 [7.43, 13.73]	5.49 [3.78, 7.16]
ハザード比 [95%CI] *	0.531 [0.351, 0.803]	

*: 内臓転移 (あり、なし) 及び CDK4/6 阻害剤による治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

表 50 OS の 1 回目の中間解析結果
(同時期登録 ITT 集団のうち *ESRI* 遺伝子変異陽性集団、2024 年 6 月 24 日データカットオフ)

	本薬/アベマシクリブ群	本薬群
例数	67	92
イベント数 (%)	11 (16.4)	13 (14.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [18.46, —]	23.29 [21.98, —]
ハザード比 [95%CI] *	1.519 [0.660, 3.496]	

*: 内臓転移 (あり、なし)、CDK4/6 阻害剤による治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

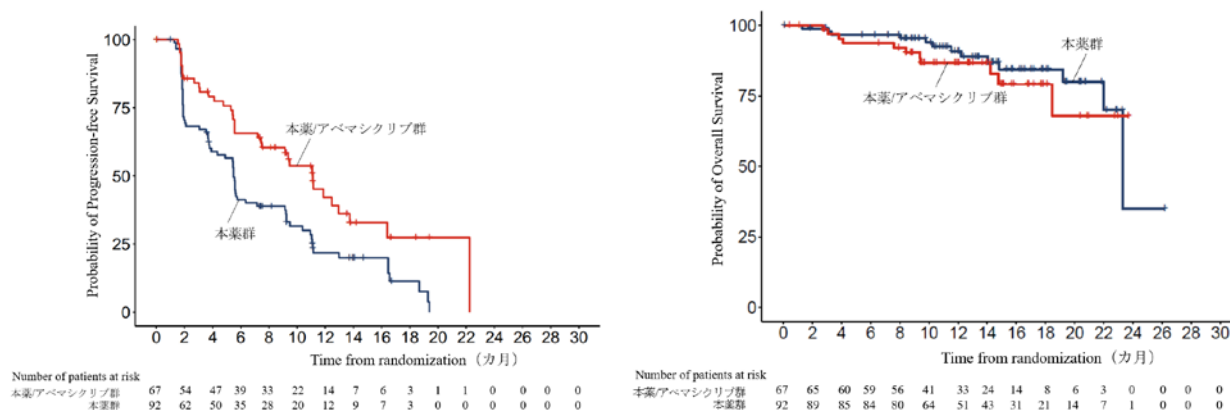


図 15 PFS の主要解析時及び OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(PFS は治験担当医師判定、同時期登録 ITT 集団のうち *ESRI* 遺伝子変異陽性集団、2024 年 6 月 24 日データカットオフ)

加えて、事後的な解析として実施された、同時期登録 ITT 集団のうち *ESRI* 遺伝子変異陽性集団を対象とした本薬群と本薬/アベマシクリブ群における OS の 2 回目の中間解析 (2025 年 1 月 30 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 51 及び図 16 のとおりであった。

表 51 OS の 2 回目の中間解析結果
(同時期登録 ITT 集団のうち *ESRI* 遺伝子変異陽性集団、2025 年 1 月 30 日データカットオフ)

	本薬/アベマシクリブ群	本薬群
例数	67	92
イベント数 (%)	19 (28.4)	26 (26.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [23.3, —]	28.7 [24.8, —]
ハザード比 [95%CI] *	1.26 [0.69, 2.33]	

*: 内臓転移 (あり、なし) 及び CDK4/6 阻害剤による治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

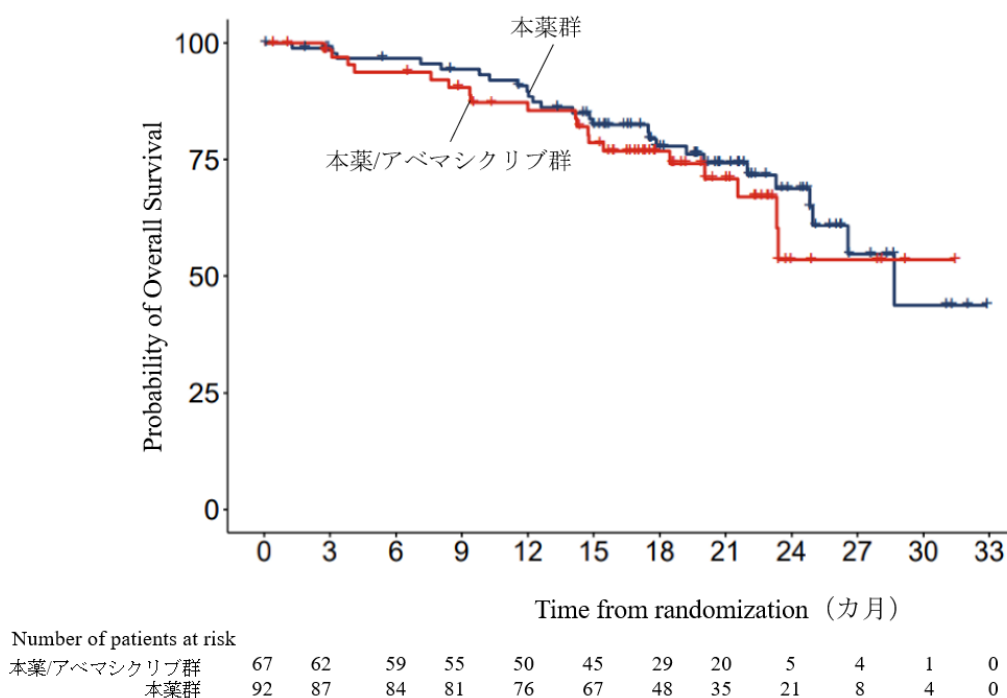


図 16 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(同時期登録 ITT 集団のうち *ESRI* 遺伝子変異陽性集団、2025 年 1 月 30 日データカットオフ)

機構は、同時期登録 ITT 集団のうち *ESRI* 遺伝子変異陽性集団において、本薬群と比較して本薬/アベマシクリブ群で OS が下回る傾向が認められていることから、本薬に加えてアベマシクリブを投与することの臨床的意義について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬群と本薬/アベマシクリブ群の比較は、本薬/アベマシクリブ群の登録開始以降に登録された同時期登録 ITT 集団を対象としており、試験開始時点から登録された ITT 集団等と比較して OS のイベント数が十分に集積していないことから結果解釈には注意を要するものの、本薬群と比較して本薬/アベマシクリブ群で明らかに OS が短縮する傾向は認められていないと考える。主要評価項目とされた同時期登録 ITT 集団における本薬群に対する本薬/アベマシクリブ群の PFS が延長していること、事後的に解析された同時期登録 ITT 集団のうち *ESRI* 遺伝子変異陽性集団において本薬群に対する本薬/アベマシクリブ群の PFS が延長する傾向が認められていること等を考慮すると、本薬に加えてアベマシクリブを投与することには臨床的意義があると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EMBER-3 試験において、ITT 集団では IC 投与と比較した本薬単独投与の有効性が示されなかったこと (7.1.1.2 参照) を考慮すると、同時期登録 ITT 集団について、本薬群を比較対照として本薬/アベマシクリブ群の有効性を評価することは適切ではないと考える。したがって、同時期登録 ITT 集団において本薬群に対する本薬/アベマシクリブ群の PFS について、統計学的に有意な延長が認められたと判断することは困難である。

同時期登録 ITT 集団のうち *ESRI* 遺伝子変異陽性集団について、本薬/アベマシクリブ群と本薬群の有効性を比較する解析計画は事前に規定されていなかったものの、当該集団に対しては、本薬単独投与の

有効性は期待できると考えることから、探索的に本薬群を比較対照として本薬/アベマシクリブ群の有効性を検討することは可能と考える。

その上で、同時期登録 ITT 集団のうち *ESRI* 遺伝子変異陽性集団において、本薬群と比較して本薬/アベマシクリブ群で OS が短縮する傾向が認められていることに加えて、本薬群と比較して本薬/アベマシクリブ群では重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象の発現割合が高い傾向が認められていること⁶²⁾を踏まえると、現時点において本薬に加えてアベマシクリブを投与することの臨床的有用性は不明であり、今後予定されている OS の中間解析等の結果を確認した上で、再度検討することが適切と判断した。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を設定することが適切と判断した。

- 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.R.5.3 休薬・減量・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・減量・中止の目安について、以下のように説明している。

EMBER-3 試験では、副作用が発現した際の本薬の休薬・減量・中止基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意において、EMBER-3 試験の設定に下記の変更を加えた休薬・減量・中止の目安を設定した。

- ① EMBER-3 試験では最大限の支持療法を行っても 24 時間以内に Grade 1 以下に回復しない Grade 2 の下痢が認められた場合には Grade 1 以下に回復するまで休薬する旨、最大限の支持療法を行っても下痢が回復せず持続する場合、又は投与再開後に Grade 2 の下痢が再発した場合には Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1 段階減量して再開する旨を規定していた。しかしながら、EMBER-3 試験の本薬群において下痢が認められた 70 例の重症度は Grade 1 が 60 例、Grade 2 が 9 例、Grade 3 が 1 例であり、うち、2 例を除いて休薬せずに継続可能であったことから、下痢に特化した休薬・減量・中止の目安は設定せず、その他の副作用に対する用量調節基準に従う設定とした。
- ② EMBER-3 試験では本薬/アベマシクリブ群を考慮して、血球減少 (G-CSF 製剤等の造血因子製剤の投与を必要とする場合、及び発熱性好中球減少症を含む)⁶³⁾、並びに血性下痢⁶⁴⁾が認められた場合の調節基準を設定していたものの、当該事象はいずれも本薬の主な副作用ではないと考えることから、休薬・減量・中止の目安には当該内容は設定しない。なお、EMBER-3 試験の本薬群において休薬に至った事象は 7 例 (貧血及び好中球数減少各 2 例、リンパ球数減少、好中球減少症及び血小板数減少各 1 例)、減量に至った事象は 2 例 (貧血及び好中球減少症各 1 例) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①及び②について、申請者の説明を了承し、本薬の休薬・減量・中止の目安について、下記のように整備した上で、用法・用量に関連する注意として設定することが適切と判断した。

⁶²⁾ EMBER-3 試験の同時期登録 ITT 集団において、重篤な有害事象は本薬群及び本薬/アベマシクリブ群でそれぞれ 20/210 例 (9.5%) 及び 35/208 例 (16.8%)、Grade 3 以上の有害事象は本薬群及び本薬/アベマシクリブ群でそれぞれ 33/210 例 (15.7%) 及び 101/208 例 (48.6%) に認められた。

⁶³⁾ Grade 3 の血球減少が認められた場合、Grade 2 以下に回復するまで休薬する。Grade 4 の血球減少が認められた場合又は Grade 3 の血球減少が再発した場合、Grade 2 以下に回復するまで休薬し、1 段階減量して再開する。G-CSF 製剤等の造血因子製剤の投与を必要とする場合、重症度にかかわらず Grade 2 に回復し、かつ G-CSF 製剤等の造血因子製剤の投与から 48 時間以上経過するまで休薬し、1 段階減量して再開する (当該事象に対してすでに減量が行われている場合は同量で再開する)。発熱性好中球減少症が認められた場合、重症度にかかわらず回復するまで休薬し、1 段階減量して再開する。

⁶⁴⁾ 重症度にかかわらず、血性下痢が回復し、下痢が Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1 段階減量して再開する。

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

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
肝機能障害	持続する又は再発の AST 又は ALT の増加が基準値上限の 3 倍超～5 倍以下	ベースライン又は基準値上限の 1 倍超～3 倍以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には同量で再開できる。
	以下のいずれかの条件を満たす場合 <ul style="list-style-type: none"> ベースラインの AST 又は ALT が正常範囲内の場合、AST 又は ALT の増加が基準値上限の 5 倍超～20 倍以下 ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限を超えていた場合、AST 又は ALT の増加が基準値上限の 8 倍超 ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍以上の場合、AST 又は ALT の増加がベースラインの 3 倍以上又は基準値上限の 8 倍超のいずれかに該当するとき 	ベースライン又は基準値上限の 1 倍超～3 倍以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には 1 回 200 mg に減量する。
	以下のいずれかの条件を満たす場合 <ul style="list-style-type: none"> AST 又は ALT の増加が基準値上限の 20 倍超 ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍未満の場合、胆汁うっ滞がないにもかかわらず、AST 又は ALT の増加が基準値上限の 3 倍以上、かつ総ビリルビンの増加が基準値上限の 2 倍以上 ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍以上の場合、胆汁うっ滞がないにもかかわらず、AST 又は ALT の増加がベースラインの 2 倍以上、かつ総ビリルビンの増加が基準値上限の 2 倍以上 	投与を中止する。
その他の副作用	治療しても症状が継続する又は再発のグレード 2 で、7 日以内にベースライン又はグレード 1 までに回復しない場合	ベースライン又はグレード 1 以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には同量で再開できる。
	グレード 3 又は 4 (無症候性の臨床検査値の変化は除く)	ベースライン又はグレード 1 以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には 1 回 200 mg に減量する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

7.R.6 RMP (案) について

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

機構は、「5.5 生殖発生毒性試験」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、現時点における本薬の RMP (案) について、表 52 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 52 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害 静脈血栓塞栓症 胚・胎児毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

EMBER-3 試験における安全性情報等に基づき、現時点では製造販売後に明らかにすべき安全性上の

懸念事項はないと考えるため、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動により情報収集し、新たな懸念事項が認められた場合には、追加の医薬品安全性監視活動の実施要否を検討する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（本薬投与による発現リスクを結論付けられなかったものの、他の **SERD** であるフルベストラントの既知のリスクである肝機能障害及び血栓塞栓症を含む）に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策の実施が確実に行われることにより、内分泌療法後に増悪した **ESR1** 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を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。

- 本薬の臨床試験の情報から、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（7.R.3 参照）はいずれも、既承認の他の **SERD** であるフルベストラントにおける既知のリスク⁶⁵⁾ であり、現時点で本薬に特有の安全性の懸念は確認されておらず、本薬の安全性プロファイルは既承認の他の **SERD** であるフルベストラントと類似していると考えること
- 既承認の **SERD** であるフルベストラントについては、製造販売後の一定の使用実績があり⁶⁶⁾、日本人患者に対する安全性プロファイルは明らかになっていると考えること

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

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.3.1 国際共同第 I 相試験（EMBER 試験）

7.3.1.1 第 I a 相パート

有害事象は、①200 mg コホートで 19/21 例（90.5%）、②400 mg コホートで 18/20 例（90.0%）、③600 mg コホートで 20/20 例（100%）、④800 mg コホートで 15/17 例（88.2%）、⑤1,200 mg コホートで 3/3 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①12/21 例（57.1%）、②13/20 例（65.0%）、③17/20 例（85.0%）、④13/17 例（76.5%）、⑤3/3 例（100%）に認められた。各コホートで発現割合が 30%以上の有害事象は、①下痢 8 例（38.1%）、②疲労 8 例（40.0%）、悪心 7 例（35.0%）、下痢 6 例（30.0%）、③悪心 9 例（45.0%）、疲労及び関節痛各 7 例（35.0%）、④悪心 8 例（47.1%）、下痢 6 例（35.3%）、⑤下痢 3 例（100%）、悪心 2 例（66.7%）、嘔吐、便秘、大腸炎、疲労、咳嗽、ざ

⁶⁵⁾ フルベストラント投与時に注意すべき有害事象は、注射部位反応、血栓・塞栓症、肝機能異常、膣出血及び骨粗鬆症（「令和 6 年 2 月 15 日付け審査報告書 フェソロデックス筋注 250 mg」等参照）

⁶⁶⁾ フルベストラント：閉経後乳癌を対象とした製造販売後調査が実施された。安全性解析対象として 566 例の情報に基づく調査結果報告書が提出され、2020 年 12 月に再審査結果が通知された。

瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、蕁麻疹、食欲減退、低カリウム血症、ほてり及びドライアイ各1例(33.3%)であった。

重篤な有害事象は、①3/21例(14.3%)、②3/20例(15.0%)、③2/20例(10.0%)、④1/17例(5.9%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、①低ナトリウム血症、脱水及び直腸炎各1例(4.8%)、②下痢、悪心、腹痛、喘息及び大腿骨骨折各1例(5.0%)、③発熱、血腫、低血圧、メレナ及び失神各1例(5.0%)、④心筋梗塞1例(5.9%)であり、うち、②下痢及び悪心各1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.1.2 第Ib相パート

有害事象は、①コホート1で41/42例(97.6%)、②コホート2で42/43例(97.7%)、③コホート3で38/40例(95.0%)、④コホート4で42/42例(100%)、⑤コホート5で21/21例(100%)、⑥コホート6で16/18例(88.9%)、⑦コホート7で21/21例(100%)、⑧コホート8で30/31例(96.8%)、⑨コホート9で32/33例(97.0%)、⑩コホート10で6/6例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①41/42例(97.6%)、②40/43例(93.0%)、③29/40例(72.5%)、④38/42例(90.5%)、⑤21/21例(100%)、⑥12/18例(66.7%)、⑦21/21例(100%)、⑧17/31例(54.8%)、⑨31/33例(93.9%)、⑩4/6例(66.7%)に認められた。いずれかのコホートで発現割合が30%以上の有害事象は、本薬単独投与では表53、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与では表54及び表55のとおりであった。

表53 いずれかのコホートで発現割合が30%以上の有害事象(本薬単独投与、コホート3及び8)

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	コホート3 40例		コホート8 31例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	38 (95.0)	7 (17.5)	30 (96.8)	6 (19.4)
胃腸障害				
悪心	18 (45.0)	0	12 (38.7)	1 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	12 (30.0)	1 (2.5)	3 (9.7)	0

表 54 いずれかのコホートで発現割合が 30%以上の有害事象
(本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与、コホート 1~2 及び 4~5)

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)							
	コホート 1 42 例		コホート 2 43 例		コホート 4 42 例		コホート 5 21 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	41 (97.6)	25 (59.5)	42 (97.7)	21 (48.8)	42 (100)	18 (42.9)	21 (100)	17 (81.0)
胃腸障害								
下痢	40 (95.2)	5 (11.9)	35 (81.4)	3 (7.0)	24 (57.1)	1 (2.4)	18 (85.7)	2 (9.5)
悪心	25 (59.5)	0	27 (62.8)	0	11 (26.2)	1 (2.4)	12 (57.1)	1 (4.8)
嘔吐	14 (33.3)	0	16 (37.2)	0	6 (14.3)	1 (2.4)	7 (33.3)	0
腹痛	9 (21.4)	0	14 (32.6)	1 (2.3)	5 (11.9)	0	1 (4.8)	0
口内炎	2 (4.8)	0	3 (7.0)	0	13 (31.0)	0	7 (33.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	17 (40.5)	3 (7.1)	17 (39.5)	0	20 (47.6)	0	12 (57.1)	1 (4.8)
臨床検査								
好中球数減少	15 (35.7)	5 (11.9)	12 (27.9)	5 (11.6)	6 (14.3)	1 (2.4)	0	0
AST 増加	7 (16.7)	2 (4.8)	11 (25.6)	2 (4.7)	16 (38.1)	4 (9.5)	1 (4.8)	0
皮膚および皮下組織障害								
脱毛症	13 (31.0)	0	8 (18.6)	0	2 (4.8)	0	3 (14.3)	0
発疹	6 (14.3)	0	4 (9.3)	0	4 (9.5)	0	8 (38.1)	4 (19.0)
代謝および栄養障害								
食欲減退	10 (23.8)	0	9 (20.9)	0	5 (11.9)	0	9 (42.9)	1 (4.8)
高血糖	3 (7.1)	1 (2.4)	3 (7.0)	0	8 (19.0)	0	13 (61.9)	2 (9.5)
血液およびリンパ系障害								
貧血	12 (28.6)	4 (9.5)	16 (37.2)	2 (4.7)	7 (16.7)	0	2 (9.5)	1 (4.8)

表 55 いずれかのコホートで発現割合が 30%以上の有害事象
(本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与、6~7 及び 9~10)

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)							
	コホート 6 18 例		コホート 7 21 例		コホート 9 33 例		コホート 10 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	16 (88.9)	5 (27.8)	21 (100)	11 (52.4)	32 (97.0)	10 (30.3)	6 (100)	0
胃腸障害								
下痢	2 (11.1)	0	21 (100)	4 (19.0)	27 (81.8)	1 (3.0)	2 (33.3)	0
悪心	5 (27.8)	0	10 (47.6)	0	20 (60.6)	0	1 (16.7)	0
嘔吐	1 (5.6)	0	7 (33.3)	0	9 (27.3)	1 (3.0)	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	4 (22.2)	0	11 (52.4)	0	11 (33.3)	3 (9.1)	1 (16.7)	0
末梢性浮腫	0	0	2 (9.5)	0	4 (12.1)	0	2 (33.3)	0
臨床検査								
好中球数減少	1 (5.6)	1 (5.6)	7 (33.3)	4 (19.0)	3 (9.1)	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	6 (28.6)	0	11 (33.3)	1 (3.0)	0	0
血小板数減少	0	0	7 (33.3)	4 (19.0)	8 (24.2)	2 (6.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害								
発疹	1 (5.6)	0	3 (14.3)	0	2 (6.1)	0	2 (33.3)	0
代謝および栄養障害								
食欲減退	0	0	7 (33.3)	1 (4.8)	10 (30.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	0	0	2 (9.5)	0	2 (6.1)	0	3 (50.0)	0
血液およびリンパ系障害								
貧血	4 (22.2)	0	8 (38.1)	0	13 (39.4)	4 (12.1)	1 (16.7)	0

重篤な有害事象は、①7/42例(16.7%)、②9/43例(20.9%)、③2/40例(5.0%)、④9/42例(21.4%)、⑤5/21例(23.8%)、⑥5/18例(27.8%)、⑦4/21例(19.0%)、⑧7/31例(22.6%)、⑨6/33例(18.2%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、②肺塞栓症2例、④肺臓炎1例、⑦肺臓炎2例であり、うち、②肺塞栓症1例、④肺臓炎1例、⑦肺臓炎2例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、②2/43例(4.7%)、④2/42例(4.8%)、⑤1/21例(4.8%)、⑨2/33例(6.1%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、②呼吸困難及び器質化肺炎各1例(2.3%)、④血管肉腫及び咳嗽各1例(2.4%)、⑤間質性肺疾患1例(4.8%)、⑨疲労及び悪心各1例(3.0%)であり、うち、②呼吸困難1例、④咳嗽1例、⑤間質性肺疾患1例、⑨悪心1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (EMBER-3 試験)

7.3.2.1 本薬群及びIC群 (ITT 集団)

有害事象は、本薬群で270/327例(82.6%)、IC群で273/324例(84.3%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で160/327例(48.9%)、IC群で104/324例(32.1%)に認められた(本薬群で一定以上の発現が認められた有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は「7.R.3.1 安全性プロファイルについて」の項参照)。

7.3.2.2 本薬群及び本薬/アベマシクリブ群 (同時期登録 ITT 集団)

有害事象は、本薬群で177/210例(84.3%)、本薬/アベマシクリブ群で204/208例(98.1%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で108/210例(51.4%)、本薬/アベマシクリブ群で197/208例(94.7%)に認められた。いずれかの投与群で発現割合が20%以上の有害事象は、表56のとおりであった。

表56 いずれかの投与群で発現割合が20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)			
	本薬群 210例		本薬/アベマシクリブ群 208例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	177 (84.3)	33 (15.7)	204 (98.1)	101 (48.6)
胃腸障害				
下痢	39 (18.6)	0	179 (86.1)	17 (8.2)
悪心	38 (18.1)	0	101 (48.6)	4 (1.9)
嘔吐	15 (7.1)	0	65 (31.3)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	27 (12.9)	0	45 (21.6)	7 (3.4)
臨床検査				
好中球数減少	5 (2.4)	2 (1.0)	47 (22.6)	20 (9.6)
血中クレアチニン増加	4 (1.9)	0	45 (21.6)	2 (1.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	17 (8.1)	3 (1.4)	90 (43.3)	16 (7.7)
好中球減少症	4 (1.9)	2 (1.0)	54 (26.0)	22 (10.6)

重篤な有害事象は、本薬群で20/210例(9.5%)、本薬/アベマシクリブ群で35/208例(16.8%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎、胸水及び心房細動各2例(1.0%)、本薬/アベマシクリブ群で肺炎3例(1.4%)、腹痛、貧血、下痢、低カリウム血症、顎骨壊死及び腎不全

各 2 例 (1.0%) であり、うち、本薬/アベマシクリブ群で認められた貧血、下痢、低カリウム血症及び腎不全各 2 例、肺炎及び腹痛各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 8/210 例 (3.8%)、本薬/アベマシクリブ群で 20/208 例 (9.6%) に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、本薬群では認められず、本薬/アベマシクリブ群では ALT 増加 5 例 (2.4%)、下痢及び疲労各 2 例 (1.0%) で認められ、うち ALT 増加 4 例、下痢及び疲労各 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第 I 相試験 (EMBER-2 試験)

有害事象は、①200 mg 群で 21/28 例 (75.0%)、②400 mg 群で 17/30 例 (56.7%)、③800 mg 群で 19/28 例 (67.9%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①9/28 例 (32.1%)、②8/30 例 (26.7%)、③11/28 例 (39.3%) に認められた。各群で発現割合が 30%以上の有害事象は、③下痢 9 例 (32.1%) であった。

重篤な有害事象は、①1/28 例 (3.6%)、②2/30 例 (6.7%)、③1/28 例 (3.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、①乳腺炎及び創離開各 1 例 (3.6%)、②処置後血腫 2 例 (6.7%)、③憩室炎 1 例 (3.6%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の内分泌療法後に増悪した *ESR1* 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有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本薬は、ER のダウンレギュレーションを介して抗エストロゲン作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる新有効成分含有医薬品であり、内分泌療法後に増悪した *ESR1* 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選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、本薬の用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 11 月 13 日

申請品目

[販 売 名] イムルリオ錠 200 mg
[一 般 名] イムルネストラントトシル酸塩
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 11 月 15 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、EMBER-3 試験は、試験開始時点では *ESRI* 遺伝子変異陽性集団における IC 群に対する本薬群の PFS の優越性を検証することを目的とした試験ではなかったこと等から、EMBER-3 試験の *ESRI* 遺伝子変異陽性集団における本薬群と IC 群との PFS の主要解析の比較結果に基づき、本薬の有効性が検証されたと判断することは困難と考えるものの、以下の点等を考慮すると、AI を含む内分泌療法歴のある *ESRI* 遺伝子変異を有する ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- 上記の試験計画の変更前に無作為化された患者集団と変更後に無作為化された患者集団との間で本薬の有効性に明確な差異は認められなかったこと
- *ESRI* 遺伝子変異陽性集団における IC 群に対する本薬群の PFS について、治験担当医師判定に加えて BIRC 判定の結果等を確認し、当該集団では既存治療である IC の有効性が限定的であることを考慮すると、得られた効果の大きさには臨床的に意義があると考えること
- 試験開始時点では *ESRI* 遺伝子変異陽性集団における IC 群に対する本薬群の PFS の優越性を検証することを目的とした試験ではなかったことから、*ESRI* 遺伝子変異陽性集団における OS についても評価には限界があるものの、1 回目及び 2 回目の中間解析において、IC 群と比較して本薬群で短縮する傾向は認められなかったこと

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、肝機能障害及び静脈血栓塞栓症であると判断した。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

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

効能・効果	効能・効果に関連する注意
内分泌療法後に増悪した <i>ESR1</i> 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の手術不能又は再発乳癌	<ul style="list-style-type: none"> 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、<i>ESR1</i> 遺伝子変異陽性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。 本薬の術前・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、本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

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

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人にはイムルネストラントとして1日1回400 mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> 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。 本薬は食事とともに服用すると血中濃度が上昇することがあるので、本薬服用の1時間前から服用後2時間は食事をしないこと。 閉経前乳癌及び男性に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で使用すること。 中等度又は重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B 又は C) を有する患者に投与する場合は、本薬の1回用量を200 mgに減量すること。 強いCYP3A 阻害剤と併用が避けられない場合には、本薬の1回用量を200 mgに減量すること。 副作用発現時の用量調節基準について

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

なお、本薬とアベマシクリブとの併用投与について、同時期登録 ITT 集団のうち *ESR1* 遺伝子変異陽性集団において、本薬群と比較して本薬/アベマシクリブ群で OS が短縮する傾向が認められていることに加えて、本薬群と比較して本薬/アベマシクリブ群では有害事象の発現割合が高い傾向が認められて

いること等を踏まえ、現時点において本薬に加えてアベマシクリブを投与することの臨床的有用性は不明であり、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旨を注意喚起することが適切との機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討等を踏まえ、現時点における本薬のRMP（案）について、表1に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 57 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	<ul style="list-style-type: none"> • 肝機能障害 • 静脈血栓塞栓症 • 胚・胎児毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後調査の計画について、以下のように判断した。

- 下記の点を考慮すると、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（本薬投与による発現リスクを結論付けられなかったものの、他のSERDであるフルベストラントの既知のリスクである肝機能障害及び血栓塞栓症を含む）に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策の実施が確実に行われることにより、内分泌療法後に増悪したESR1 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を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと考える。
 - 本薬の臨床試験の情報から、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（7.R.3 参照）はいずれも、既承認の他のSERDであるフルベストラントにおける既知のリスクであり、現時点で本薬に特有の安全性の懸念は確認されておらず、本薬の安全性プロファイルは既承認の他のSERDであるフルベストラントと類似していると考えること
 - 既承認のSERDであるフルベストラントについては、製造販売後の一定の使用実績があり、日本人患者に対する安全性プロファイルは明らかになっていると考えること

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点におけるRMP（案）について、表2に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 58 RMP (案) における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験
及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査	該当なし	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資料の作成及び提供

1.6 その他

1.6.1 がん原性試験について

審査報告 (1) の作成時点において実施中であった Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験の成績が提出された (表 3)。本薬の投与に関連する腫瘍性病変として、卵巣の良性及び悪性顆粒膜細胞腫並びに良性及び悪性混合型性索間質性腫瘍が認められた。本薬の非発がん量は決定できず、最低用量である 5 mg/kg/日の雌での曝露量 (AUC_{0-24h}) は 4,020 ng・h/mL であり、臨床曝露量⁶⁷⁾と比較して 1.1 倍であった。

表 59 Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					対照	本薬 (雄/雌)					
					0*1	5	375	750	1,500*2		
匹	雌雄各 25	雌雄各 25	雌雄各 25	雌雄各 25	雌雄各 25						
雌雄マウス (Tg rasH2)	経口	26 週間	腫瘍性病変							750 (雄) <5 (雌)	4.2.3.4.2.1
			卵巣良性顆粒膜細胞腫	雄	—	—	—	—	—		
				雌	0	4	4	1	—		
			卵巣悪性顆粒膜細胞腫	雄	—	—	—	—	—		
				雌	0	0	1	1	—		
			卵巣良性混合型性索間質腫瘍	雄	—	—	—	—	—		
				雌	0	2	5	0	—		
			卵巣悪性混合型性索間質腫瘍	雄	—	—	—	—	—		
				雌	0	0	1	0	—		
			増殖性病変								
			卵巣顆粒膜細胞過形成	雄	—	—	—	—	—		
				雌	0	8	3	2	—		
			卵巣間質細胞肥大・過形成	雄	—	—	—	—	—		
				雌	0	23	20	19	—		
			精巣ライディッヒ細胞肥大・過形成	雄	0	22	24	21	—		
				雌	—	—	—	—	—		
			胃扁平上皮粘膜過形成	雄	0	0	1	1	—		
				雌	0	0	4	10	—		
			その他所見								
			生存率 (%)	雄	92	96	96	92	—		
	雌	96	96	100	88	—					
≥5: 胸腺リンパ球細胞密度低下 (雌雄)、精巣精細管変性、精巣上体精子減少、腎臓尿細管空胞化 (雄)、卵巣卵胞出血・黄体数減少、子宮・子宮頸部・膣・乳腺萎縮、陰核腺拡張、顎下腺分泌増加、副腎皮質空胞化減少 (雌) ≥375: 腸管膜リンパ節マクロファージ細胞密度上昇 (雌雄)、腎臓尿細管空胞化 (雌)											

—: 該当なし、*1: 1% ヒドロキシエチルセルロース、0.25% ポリソルベート 80、0.05% anifoam を含有する水溶液、*2: 一般状態悪化のため、投与 16 日目までに全例が安楽死処分された。

⁶⁷⁾ EMBER 試験において、本薬 400 mg を QD 経口投与した際の投与 15 日目における日本人患者の AUC_{0-24h} (3,520 ng・h/mL) (6.2.1.1 参照)

卵巣顆粒膜細胞腫及び混合型性索間質腫瘍について、申請者は以下のように説明している。

当該所見の発現機序に関する試験は実施していない。しかしながら、当該所見の発現は他の ER 阻害薬のがん原性試験においても報告されており、エストラジオールによる負のフィードバック機構が破綻したことにより、下垂体からの性腺刺激ホルモンの分泌及び莖膜細胞からのアンドロゲン分泌が亢進し、顆粒膜細胞及び性索間質細胞の増殖性変化が誘導され、腫瘍形成へと進展した可能性がある。本薬による卵巣への影響は、LH-RH アゴニストによる内分泌療法を受けていない閉経前女性患者においては安全性上の懸念となる可能性はあるものの、本薬の対象患者は閉経後女性又は LH-RH アゴニストが投与されている閉経前女性であることから、Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験で認められた卵巣顆粒膜細胞腫及び混合性性索間質腫瘍はヒトにおいて重要なリスクとはならないと考える。本薬の臨床試験において、本薬単独投与により卵巣腫瘍が発現した患者はいなかった。ただし、当該所見のヒトへの外挿性は明らかではないことから、当該所見について添付文書等を用いて情報提供する。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- 治験実施計画書において、検査に係る記載に不備が認められた。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年と判断する。

[効能又は効果]

内分泌療法後に増悪した *ESR1* 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]

通常、成人にはイムルネストラントとして 1 日 1 回 400 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関連する注意]

1. 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、*ESR1* 遺伝子変異陽性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。
2. 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。
3. 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、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。

[用法・用量に関連する注意]

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。
2. 本剤は食事とともに服用すると血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用の 1 時間前から服用後 2 時間は食事をしないこと。
3. 閉経前乳癌及び男性に対しては、**LH-RH** アゴニスト投与下で使用すること。
4. 中等度又は重度の肝機能障害 (**Child-Pugh** 分類 **B** 又は **C**) を有する患者に投与する場合は、本剤の 1 回用量を 200 mg に減量すること。
5. 強い **CYP3A** 阻害剤と併用が避けられない場合には、本剤の 1 回用量を 200 mg に減量すること。
6. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
肝機能障害	持続する又は再発の AST 又は ALT の増加が基準値上限の 3 倍超～5 倍以下	ベースライン又は基準値上限の 1 倍超～3 倍以下に回復するまで休薬する。再開する場合には同量で再開できる。
	以下のいずれかの条件を満たす場合 <ul style="list-style-type: none"> ・ベースラインの AST 又は ALT が正常範囲内の場合、AST 又は ALT の増加が基準値上限の 5 倍超～20 倍以下 ・ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限を超えていた場合、AST 又は ALT の増加が基準値上限の 8 倍超 ・ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍以上の場合、AST 又は ALT の増加がベースラインの 3 倍以上又は基準値上限の 8 倍超のいずれかに該当するとき 	ベースライン又は基準値上限の 1 倍超～3 倍以下に回復するまで休薬する。再開する場合には 1 回 200 mg に減量する。
	以下のいずれかの条件を満たす場合 <ul style="list-style-type: none"> ・AST 又は ALT の増加が基準値上限の 20 倍超 ・ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍未満の場合、胆汁うっ滞がないにも関わらず、AST 又は ALT の増加が基準値上限の 3 倍以上、かつ総ビリルビンの増加が基準値上限の 2 倍以上 ・ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍以上の場合、胆汁うっ滞がないにも関わらず、AST 又は ALT の増加がベースラインの 2 倍以上、かつ総ビリルビンの増加が基準値上限の 2 倍以上 	投与を中止する。
その他の副作用	治療しても症状が継続する又は再発のグレード 2 で、7 日以内にベースライン又はグレード 1 までに回復しない場合	ベースライン又はグレード 1 以下に回復するまで休薬する。再開する場合には同量で再開できる。
	グレード 3 又は 4 (無症候性の臨床検査値の変化は除く)	ベースライン又はグレード 1 以下に回復するまで休薬する。再開する場合には 1 回 200 mg に減量する。

注) グレードは NCI-CTCAE ver. 5.0 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
AI	aromatase inhibitor	アロマターゼ阻害剤
AKT	protein kinase B	
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AR	androgen receptor	アンドロゲン受容体
ASCO/CAP ガイドライン	Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update	
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-24h}	AUC from time zero to 24 hours	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
AUC _{0-inf}	AUC from time zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{0-last}	AUC from time zero to the last measureable time	投与 0 時間後から最終定量可能時点までの AUC
AUC _{tau}	AUC over the dosing interval	投与間隔における AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
BIRC	blinded independent review committee	盲検下独立評価委員会
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したイムルネストラント
C _{ave}	average concentration	平均濃度
CDK	cyclin dependent kinase	サイクリン依存性キナーゼ
CDK4/6	cyclin dependent kinase 4 and 6	サイクリン依存性キナーゼ 4 及び 6
CI	confidence interval	信頼区間
CI ₅₀	combination index at 50% inhibition	併用係数
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL _{int}	intrinsic clearance	固有クリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
D538G		538 番目のアスパラギン酸 (D) がグリシン (G) に置換された変異
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	
efflux ratio		P _{app A→B} に対する P _{app B→A} の比
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
ESR1	estrogen receptor 1	エストロゲン受容体 1
E380Q		380 番目のグルタミン酸 (E) がグルタミン (Q) に置換された変異
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ

略語	英語	日本語
FRET	fluorescence resonance energy transfer	蛍光共鳴エネルギー移動
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GR	glucocorticoid receptor	グルココルチコイド受容体
γ-GTP	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> -related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HR	hormone receptor	ホルモン受容体 (ER 又は PgR)
H1047R		1047 番目のヒスチジン (H) がアルギニン (R) に置換された変異
IC	investigator's choice	治験担当医師により選択された治療薬
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50% 阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドライン」 (平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	intention-to-treat	
Ki	concentration causing half-maximal inactivation	最大不活性化速度の 50% の速度をもたらす阻害剤の濃度
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LH-RH	luteinizing hormone-releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MPE	mean photo effect	平均光作用
MR	mineralocorticoid receptor	ミネラルコルチコイド受容体
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	mass spectrum	質量スペクトル
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
mTOR	mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的タンパク
MTT	mean transit time	平均移動時間
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	

略語	英語	日本語
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query, Breast Cancer Treatment-Health Professional Version	
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンサー
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
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
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
P_{app}	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
$P_{app A \rightarrow B}$	apical-to-basolateral apparent permeability coefficient	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
$P_{app B \rightarrow A}$	basolateral-to-apical apparent permeability coefficient	基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PAR	proven acceptable range	立証された許容範囲
PARP	poly (ADP-ribose) polymerase	ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	pharmacodynamics	薬力学
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PGR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
PgR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
PI3K	phosphoinositide 3-kinase	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
PIF	photo irritation factor	光毒性係数
PIK3CA	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha	
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTEN	phosphatase and tensin homolog	
PTP	press through packaging	
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
QD	quaque die	1 日 1 回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔
$\Delta QTcF$	change in Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相試験以降の推奨用量
SERD	selective estrogen receptor degrader	選択的エストロゲン受容体分解剤
SERM	selective estrogen receptor modulator	選択的エストロゲン受容体モジュレーター
SOC	system organ class	器官別大分類

略語	英語	日本語
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
UV	ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
UV-A	ultraviolet-A	紫外線 A 波
UV-B	ultraviolet-B	紫外線 B 波
UV-VIS	ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V_c/F	apparent central volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
V_d	volume of distribution	分布容積
V_p/F	apparent peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
Y537N		537 番目のチロシン (Y) がアスパラギン (N) に置換された変異
Y537S		537 番目のチロシン (Y) がセリン (S) に置換された変異
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
オメプラゾール		オメプラゾールナトリウム
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
キニジン		キニジン硫酸塩水和物
EMBER 試験		J2J-MC-JZLA 試験
EMBER-2 試験		J2J-MC-JZLB 試験
EMBER-3 試験		J2J-OX-JZLC 試験
JZLD 試験		J2J-MC-JZLD 試験
JZLE 試験		J2J-MC-JZLE 試験
JZLG 試験		J2J-MC-JZLG 試験
JZLI 試験		J2J-MC-JZLI 試験
JZLK 試験		J2J-MC-JZLK 試験
申請		製造販売承認申請
デキストロメトルファン		デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物
トラスツズマブ		トラスツズマブ (遺伝子組換え)
ペルツズマブ		ペルツズマブ (遺伝子組換え)
本薬		イムルネストラントトシル酸塩
ロスバスタチン		ロスバスタチンカルシウム