イムルリオ錠 200mg

2.4　非臨床試験の概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.4　非臨床試験の概括評価 1
2.4.1　非臨床試験計画概略 1
2.4.1.1　薬理試験計画 1
2.4.1.2　薬物動態試験計画 1
2.4.1.3　毒性試験計画 2
2.4.1.3.1　動物種の選択 3
2.4.1.3.2　投与経路及び投与間隔 3
2.4.1.3.3　用量設定 3
2.4.1.4　非臨床試験の問題点に関する陳述 3
2.4.1.5　化学及び薬学に関する考察 3
2.4.2　薬理試験 3
2.4.3　薬物動態試験 4
2.4.4　毒性試験 4
2.4.5　総括及び結論 4
2.4.5.1　概要 4
2.4.5.2　非臨床及び臨床安全性プロファイルの比較 8
2.4.5.2.1　特に注目すべき有害事象（AESI） 8
2.4.5.2.2　最も一般的な治験下の有害事象（TEAE） 8
2.4.5.2.3　非臨床でのみ認められた所見 9
2.4.5.3　結論 10
2.4.6　参考文献 10

2.4　非臨床試験の概括評価

イムルネストラント（LY3484356）は、経口投与可能な非共有結合型の選択的エストロゲン受容体分解薬（selective estrogen receptor degrader：SERD）である。イムルネストラントは、エストロゲン受容体 1（Estrogen Receptor 1：ESR1）遺伝子にコードされる野生型及び変異型のエストロゲン受容体 α（estrogen receptor α：ER、ERα）を選択的に阻害し、強力に分解する。

本項では、イムルネストラントの薬理、薬物動態（pharmacokinetics：PK）、吸収、分布、代謝、及び排泄（absorption, distribution, metabolism, and excretion：ADME）、並びに毒性データの総括を示す。イムルネストラントの非臨床試験成績は、非臨床試験の概要文及び概要表に詳述し、試験報告書は CTD 第 4 項として提出する。

2.4.1　非臨床試験計画概略

2.4.1.1　薬理試験計画

イムルネストラントの野生型及び変異型のヒト ERα に対する阻害作用は、生化学及び細胞アッセイ系を用いて in vitro で検討した。In vivo 薬理作用は、ヒト ER 陽性細胞株又は患者由来腫瘍細胞を移植した免疫不全マウスを用いて、これらのマウスモデルでのイムルネストラントの経口投与による抗腫瘍増殖作用及び忍容性を評価した。また、未成熟ラット子宮モデルを用いて ER 作動活性の有無を評価した。オフターゲット薬理作用の有無は、各種の酵素、トランスポーター、イオンチャネル、及び受容体について検討した。これらの試験の詳細な考察及び一覧表はそれぞれ CTD 第 2.6.2 項及び概要表 2.6.3 に示す。

2.4.1.2　薬物動態試験計画

イムルネストラントの非臨床薬物動態については、トキシコキネティクス（toxicokinetics：TK）を含む in vitro 及び in vivo 試験により検討した。以下にその主要なものを示す。

- マウス、ラット、及びサルにおけるイムルネストラントの単回又は反復投与時の PK 及び吸収
- 毒性評価に用いられるラット及びサルでの TK
- ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィー試験での分布
- マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトでの血漿タンパク結合率
- マウス、ラット、イヌ、サル、及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた in vitro 代謝
- ラット及びサルでの in vivo 代謝
- 無処置及び胆管カニューレ挿入ラットを用いた排泄試験

これらの試験でのイムルネストラントの定量には液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（liquid chromatography-tandem mass spectrometry：LC-MS/MS）法を用いた。これらの試験の詳細な考察及び一覧表は CTD 第 2.6.4 項及び概要表 2.6.5、並びに TK データについてはそれぞれ CTD 第 2.6.4 項及び概要表 2.6.7 に示す。

2.4.1.3　毒性試験計画

イムルネストラントの非臨床安全性（安全性薬理及び毒性試験）は、進行がんを対象とした一般的な低分子薬の開発をサポートするため、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation：ICH）S9、ICH M3(R2)、ICH S3A、ICH S7A、ICH S10 、及び ICH S2(R1)を参照して計画・実施した。

以下に試験計画の要約を示す。

- 試験動物種はラット及びサルを選択した。
- 非臨床試験での投与間隔及び投与経路は、臨床投与と同じ 1 日 1 回の経口投与が用いられた。
- 単回投与毒性試験は実施せず、短期の毒性試験での初回投与後の変化を評価した。
- 反復投与毒性試験として、ラットでは 1、3、及び 6 ヵ月間投与試験、サルでは 1 及び 3 ヵ月間投与試験を実施した。
    - サルを用いた反復投与毒性試験の中で安全性薬理評価項目（心血管系、中枢神経系、及び呼吸器系）も評価した。
- 遺伝毒性試験として、以下を実施した。in vitro 小核試験で陽性結果が生じたため、その結果の解釈を補足するため、ラットの骨髄小核試験に加え、2 つ目の in vivo 試験としてラットを用いたコメット試験を実施した。
    - 細菌を用いた復帰突然変異試験
    - In vitro 小核試験
    - In vivo ラット骨髄小核試験
    - In vivo ラットのコメット試験
- 生殖発生毒性評価を以下に基づき実施した。

    ［受胎能への影響］
    - ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験での雌雄生殖器の病理組織学的検査（注：サルは性的に未成熟であったため雄性生殖器への影響の評価は限定的なものであった）
    - ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験での性周期評価

    ［発生への影響］
    - ラットを用いた拡充型予備的胚・胎児発生に関する試験
- その他の毒性試験として、in vitro 及び in vivo 光毒性試験、原薬・製剤の製造従事者のリスク評価のための試験として皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験を実施した。
- 不純物について、イムルネストラントのサル 3 ヵ月間反復投与毒性試験、ラット 1 ヵ月間不純物安全性確認毒性試験、in vitro 遺伝毒性試験に基づき安全性確認を実施した。

なお、進行がん以外の適応での開発をサポートするため、イムルネストラントのがん原性試験（rasH2 トランスジェニックマウス 6 ヵ月間試験及びラット 2 年間試験）を実施した。このうち、ラット 2 年間試験については 20[redacted] 年に試験終了予定である。

2.4.1.3.1　動物種の選択

以下の理由により、イムルネストラントが薬理活性を示す動物種としてラットとサルを非臨床安全性評価に用いた。

- ラット及びサルで、ヒト代謝物と同じ代謝物の十分な曝露が認められた。
- ヒトに類似した ER の生理機能を有している。
- 野生型 ERα を発現している。
- ラット及びサルの ERα タンパク質のアミノ酸配列は、BlastP 比較に基づくと、ヒト ERα 配列とそれぞれ 88%超及び 98%超一致している。

2.4.1.3.2　投与経路及び投与間隔

In vivo 非臨床安全性試験の投与経路及び投与間隔は、臨床と同じ 1 日 1 回の経口投与を選択した。この投与レジメンにより、動物でヒトに類似した曝露プロファイルが得られた。

2.4.1.3.3　用量設定

ラット及びサルで検討した用量は、無毒性量（no-observed-adverse-effect level：NOAEL）から以下に示す用量までの用量範囲で設定した。

- 毒性変化を引き起こす用量
- 最大耐量（maximum tolerated dose：MTD）を超える用量
- 適用されるガイダンスで推奨される限界用量

2.4.1.4　非臨床試験の問題点に関する陳述

本申請で提出した非臨床試験データは、全体として、進行がんの治療薬としてのイムルネストラントの予定臨床適応に関する使用を支持するものであり、添付文書に記載すべき非臨床安全性情報は得られている。これらの非臨床試験に、ヒトに対する潜在的なベネフィット及びリスクの特定を妨げるような問題点及び制約は認められなかった。

2.4.1.5　化学及び薬学に関する考察

薬理及び ADME の評価には、イムルネストラントの遊離塩基及びトシル酸塩を使用した。毒性評価にはイムルネストラントのトシル酸塩を使用した。非臨床試験の項をとおして（薬効薬理試験を除く）、イムルネストラントの用量及び血漿中濃度は遊離塩基当量で表した。

GLP 適用毒性試験で使用した原薬ロット情報は概要表 2.6.7.4-1 に記載した。イムルネストラントの原薬の規格には、ICH Q3A の安全性確認が必要な閾値である 0.15%を超える不純物が含まれる。これらの不純物について、イムルネストラントのサル 3 ヵ月間反復投与毒性試験、及びラット 1 ヵ月間不純物安全性確認試験、及び in vitro 遺伝毒性試験に基づき安全性確認を実施した（CTD 第 2.6.6.8.5 項）。

2.4.2　薬理試験

薬理試験の概要文のまとめ（CTD 第 2.6.2.1 項）参照。

2.4.3　薬物動態試験

薬物動態試験の概要文のまとめ（CTD 第 2.6.4.1 項）参照。

2.4.4　毒性試験

毒性試験の概要文のまとめ（CTD 第 2.6.6.1 項）参照。

2.4.5　総括及び結論

2.4.5.1　概要

一連の薬効薬理試験、安全性薬理試験、薬物動態試験、及び毒性試験により、イムルネストラントの非臨床における抗腫瘍効果及び作用機序、薬物動態、並びに非臨床安全性プロファイルを評価した。イムルネストラントは、ヒト野生型及び変異型 ERα に対して強力かつ選択的な拮抗活性を示し、ERα を分解し、下流の遺伝子発現を阻害することにより、野生型及び変異型 ERα 細胞株の増殖を抑制した。また、イムルネストラントは、プロゲステロン受容体（PGR）遺伝子発現の誘導を指標とした ER 作動活性を示さず、未成熟ラットの子宮においても ER 作動活性を示さなかった。乳癌細胞株及び患者由来の複数の異種移植腫瘍モデルにおいて、イムルネストラントの ERα 依存性腫瘍に対する抗腫瘍効果が認められた。また、イムルネストラントをアベマシクリブと併用投与したとき、忍容性は良好で、抗腫瘍効果の増強が認められた。イムルネストラントは血液脳関門を通過し、マウスの脳に移植された MCF7-fLuc 乳癌細胞の増殖を抑制して生存期間を改善したことから、脳内に転移した乳癌に対して単剤で有効性を示すことが示唆された。さらに、ER 以外の核内ホルモン受容体、キナーゼ、ヒト G タンパク質 共役受容体に対するオフターゲット薬理活性の有無を評価した結果、イムルネストラントがオフターゲット毒性を示す可能性は低いことが示された。

イムルネストラントの非臨床薬物動態を、毒性試験で用いられた動物種（主にラット及びサル）で検討した結果、イムルネストラントは経口投与後に吸収され、組織に広く分布すると考えられた。ヒトの主要循環血中代謝物（M1、グルクロン酸抱合体）はラット及びサルでも認められ、反復投与毒性試験での定常状態における血漿中代謝物の曝露量はヒトにおける代謝物曝露量をカバーしていた。

イムルネストラントは心血管系、呼吸系、及び中枢神経系（central nervous system：CNS）に影響を及ぼさなかった。

イムルネストラントの急性毒性を、反復投与毒性試験での初回投与後の変化に基づき評価したところ、急性毒性リスクは認められなかった。

反復投与毒性試験では、ラット及びサルともに MTD 及び MTD を超える用量が特定された（表 2.4-1）。ラット及びサルともに反復投与毒性試験では、すべての用量で雌性生殖器の毒性変化が認められたことから、生殖器系の NOAEL は求められなかった。一方、非生殖器系の変化に関しては、すべての試験で NOAEL が特定され、性差は認められなかった。

表 2.4-1　イムルネストラントの反復投与毒性試験の NOAEL 及び MTD

試験	主要な用量（mg/kg）			
	生殖器系の LOAEL	非生殖器系の NOAEL	MTD	検討した最高用量
ラット 1 ヵ月間反復投与（8002568）	30	100	100	300
ラット 3 ヵ月間反復投与（8003221）	10	150	150	150
ラット 6 ヵ月間反復投与（8003353）	10	30	60	150
サル 7 日間反復投与（130-698）	生殖器系の毒性変化なし	100	1000	1000
サル 1 ヵ月間反復投与（8002569）	30	600	600	600
サル 3 ヵ月間反復投与（8003147）	15	600	600	600

略号：LOAEL = 最小毒性量、MTD = 最大耐量、NOAEL = 無毒性量

反復投与毒性試験で認められた重要な変化（生殖器系、泌尿器系、及び眼水晶体）を以下に考察する。

- 雌生殖器系の毒性が、検討したすべての用量でラット及びサルに認められ、最小毒性量（lowest-observed adverse effect level：LOAEL）での曝露量は、ヒトに臨床推奨用量 400 mg/day を投与した時の曝露量（臨床曝露量）と同程度又はそれより少なかった（表 2.4-2）。生殖器への影響は、ER でのイムルネストラントの過剰な薬理作用と一致しており、タモキシフェン及びフルベストラントといった ER に対する拮抗作用又は分解作用が知られる他の薬剤でも認められている(Plouffe and Siddhanti 2001; Geiser et al. 2005; Sinkevicius et al. 2009)。生殖器系の変化は卵巣嚢胞を除いて可逆的であった。イムルネストラントを閉経前女性に投与する場合には、ゴナドトロピン放出ホルモン作動薬を使用することにより排卵を防止するため、患者に卵巣嚢胞が発現するリスクは低いと考えられる。
- ラットでは泌尿器系の所見（膀胱の移行細胞過形成、腎尿細管の変性及び再生、並びに硝子円柱）が発現した。泌尿器系の所見が発現した器官の範囲及び重症度は用量依存的であった。臨床曝露量に近い低用量でも泌尿器系の変化は認められたが、非毒性的な変化であった。ラットの MTD を超える用量（臨床曝露量に対する曝露量比が 30 倍）では、尿路閉塞を特徴とする極めて重度の泌尿器毒性により、明らかな体重減少及び一般状態の悪化が認められ、瀕死安楽殺に至った。
- ラットでは、眼水晶体の毒性所見（皮質混濁の増加を伴う又は伴わない水晶体線維変性）が、臨床曝露量を上回る曝露量でラットに発現した。これらの変化に関する安全域は 10 倍である。ヒトに対する動物の曝露量比が 4 倍となる低用量でも眼水晶体の変化が認められたが、それらの変化は軽度かつ非毒性的な変化であり、回復性が認められた。他の SERD では、臨床試験で網膜の変化が報告されているが(Baird et al. 2021; Jhaveri et al. 2021)、イムルネストラントの非臨床試験で見られた眼水晶体の所見とは異なる。また、イムルネストラントの非臨床試験では、網膜毒性は認められていない。

その他の変化として、異常便及び嘔吐といった胃腸への影響がサルで見られ、用量依存的に重症度・頻度が増加した。過剰な流涎がラット及びサルで認められた。白血球の増加並びに循環リンパ球集団及び組織リンパ球集団の変化が認められた。複数の組織及びリンパ球でリン脂質症を

示唆する空胞化が見られたが、可逆的かつ非毒性的な変化であり、関連する組織の変性及び炎症は認められなかった。

一連の遺伝毒性試験を実施した。イムルネストラントは変異原性を示さなかった。TK6 リンパ球を用いた in vitro 小核試験は陽性であったが、in vivo 試験 2 試験（ラット骨髄小核試験及びラットの肝臓及び十二指腸を用いたコメット試験）で陰性であった。したがって、証拠の重み付け評価の結果、イムルネストラントは生物学的に意義のある遺伝毒性リスクを有しないと考えられた。なお、これらの in vivo 試験で用いた高用量（2000 mg/kg/day）での C_{max}（5150 ng/mL）及び $AUC_{0\text{-}24hr}$（114000 ng•h/mL）は、臨床曝露量をそれぞれ 37 倍及び 48 倍上回った。

イムルネストラントの進行がん以外の適応での開発をサポートするため、がん原性に関する評価は進行中（rasH2 トランスジェニックマウス 6 ヵ月間試験：完了、ラット 2 年間試験：実施中）である。これらの結果により、ラットの反復投与毒性試験で認められた膀胱移行細胞過形成及び顆粒膜細胞過形成が、腫瘍形成の過程と関連する可能性の有無に関し情報が得られると予想される。なお、rasH2 トランスジェニックマウス 6 ヵ月間がん原性試験において、卵巣における良性及び悪性の性索間質腫瘍（顆粒膜細胞及び混合細胞）の発生増加が全ての用量群（5、375 及び 750mg/kg/日）において認められた。これらの用量は、ヒトに臨床推奨用量を投与した際の曝露量（AUC）のそれぞれ 2 倍、32 倍及び 41 倍に相当する。この腫瘍の発生は、抗エストロゲン作用によって内分泌系で生じた薬理学的なフィードバックによるゴナドトロピン値の変動と一致する。イムルネストラントによる治療の対象患者は、閉経後女性、又はゴナドトロピン放出ホルモンアゴニストを投与している閉経前女性であることから、イムルネストラント投与による卵巣への影響が臨床使用時に重要なリスクとはならないと考える。

ラットの発生毒性試験において、母動物毒性及び胚・胎児毒性が、ヒト曝露量の 0.1 倍の母動物曝露量で発現した。同様の発生毒性は、他のエストロゲン調節治療薬でも確認されている。添付文書により妊娠可能な女性、及びパートナーが妊娠可能な男性には、イムルネストラント治療中及び治療後の避妊に関する適切な注意喚起を行う予定であることから、臨床での発生毒性リスクは、軽減可能と考える。

イムルネストラントはラットにおいて皮膚に軽微な光毒性を示したが、眼への光毒性は認められなかった。臨床曝露量（C_{max}）と比較した場合、光毒性に関する影響量は 36 倍、無影響量（60 mg/kg）での安全域は 11 倍であった（表 2.4-2）。

イムルネストラントは軽微な皮膚刺激性を示すが、眼刺激物質ではなかった。ICH Q3A での安全性確認の必要な閾値を上回る原薬中の不純物について、規格値が毒性学的に裏付けられた。

イムルネストラントはサルの心血管系、呼吸系、及び中枢神経系に影響を及ぼさなかった。ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）チャネル発現細胞のカリウムイオン電流（hERG 電流）及び Nav1.5 に対し阻害作用を示さなかった。

毒性試験で得られた曝露量を、ヒトに臨床推奨用量 400 mg/day を投与した時の曝露量と比較した（表 2.4-2）。イムルネストラント投与により生じた重要な毒性には適切な安全域があり、可逆的で、進行乳癌患者で臨床的に管理可能であると考えられる。

表 2.4-2.　イムルネストラント経口投与時の定常状態曝露量比

動物種及び投与量	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	曝露量比	
			C_{max}	AUC_{0-24}
ヒト				
400 mg/day[a]	141	2400	-	-
ラット				
母動物毒性及び胚・胎児毒性に関する LOAEL：0.3 mg/kg/day[b]	9.25	180	0.1	0.1
生殖毒性に関する LOAEL：10 mg/kg/day[c]	606	9570	4	4
生殖器系以外に関する NOAEL：30 mg/kg/day[c]	1430	23900	10	10
STD10：150 mg/kg/day[c]	4240	72200	30	30
低グレード皮膚光毒性に関する NOEL：60 mg/kg/day[d]	1540	該当なし	11	該当なし
サル				
生殖毒性に関する LOAEL：15 mg/kg/day[e]	117	1800	0.8	0.8
生殖器系以外に関する NOAEL 及び HNSTD：600 mg/kg/day[e]	1400	25800	10	11

略号：AUC_{0-24} = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、HNSTD = 重篤な毒性が発現しない最大投与量、LOAEL = 最小毒性量、NOAEL = 無毒性量、NOEL = 無影響量、QD = 1 日 1 回、STD10 = 供試動物の 10%以下に重篤な毒性が発現する投与量

[a] 母集団薬物動態解析で推定した定常状態での値（JZLC Pop PK/PD Report）。
[b] 拡充型のラット胚・胎児発生に関する予備試験（9001840 試験）で決定
[c] ラット 6 ヵ月間反復投与毒性試験（8003353 試験）で決定（曝露量は雌雄平均値）
[d] 雌の Long Evans ラットを用いた 4 日間光毒性試験（20405711 試験）で決定
[e] サル 3 ヵ月間反復投与毒性試験（8003147 試験）で決定（曝露量は雌雄平均値）

2.4.5.2　非臨床及び臨床安全性プロファイルの比較

2.4.5.2.1　特に注目すべき有害事象（AESI）

イムルネストラントの臨床安全性データにおいて以下の AESI が特定された。

- トランスアミナーゼの増加：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)及びアラニンアミノトランスアミナーゼ(ALT)

循環血中 ALT 及び AST 活性の増加は、臨床試験と非臨床試験の両方で確認された。動物において総ビリルビンの増加はみられず、臨床において Hy's law で定義される薬剤誘発性肝障害の例もなかった。臨床における ALT 及び AST 増加の多くは重症度が低く、減量又は休薬に至った例は少なかった。ラットとサルでは、ALT 及び AST 活性の一過性の軽度な増加が散見され、ALP 活性の増加を伴う場合もあった。肝臓における病理組織学的検査では、胆肝道に変性又は炎症性の変化は見られず、非毒性的な空胞化又はクッパー細胞の色素沈着が見られたのみであった。

2.4.5.2.2　最も一般的な治験下の有害事象（TEAE）

イムルネストラント単剤を投与した患者において≥10%の頻度で発生した最も一般的な TEAE の一覧を表 2.4-3 に示す。

一般症状：患者で報告されたこれらの事象は、動物では評価できない。

消化器系(GI)の症状：動物では、非毒性的な所見として、サルで嘔気又は嘔吐、及び軟便又は液状便の発生頻度、及び重症度の増加が見られた。また、過剰な唾液分泌がサル及びラットで散見された。表中の GI 関連の TEAE には、GI 損傷以外にも様々な原因が考えられることから、動物で見られた所見が、イムルネストラントで治療された患者の症状と関連しない可能性がある。

トランスアミナーゼ活性の増加：第 2.4.5.2.1 項に記載した。

貧血：動物では認められなかった。サルでは血液学的変化は確認されず、ラットでは、赤血球量（赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット）への影響が見られたものの軽微かつ一貫性のない変化であった。耐容量を超える投与量では、網状赤血球、血小板、赤血球量の軽微～軽度な減少が見られ、病理組織学的検査においても骨髄の造血細胞減少が見られたが、脱水と摂餌量減少に起因すると考えられた。耐容量では、骨髄中の赤血球量と造血細胞が増加した。

表 2.4-3.　イムルネストラント単剤投与時に見られた最も一般的な TEAE*

一般症状 • 疲労 • 背部痛 • 関節痛 **消化器系** • 下痢 • 悪心	**臨床検査** • アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加 • アラニンアミノトランスフェラーゼの増加 • 貧血

*イムルネストラント単剤で治療された患者の≥ 10%で見られた TEAE（2024 年 6 月 24 日時点）

イムルネストラントとアベマシクリブの併用投与での TEAE 発現状況は、イムルネストラント単剤投与及びアベマシクリブの既知の発現状況それぞれと概ね一致しており、臨床的に意味のある併用による相加毒性は観察されなかった（CTD 第 2.5.5.5 項）。

2.4.5.2.3　非臨床でのみ認められた所見

泌尿器系への影響、眼への影響、及び胚・胎児毒性は、ラットでのみイムルネストラント投与により認められ、ヒトでは重要な有害事象として特定されていない。

腎尿細管の変性・再生及び膀胱の移行細胞過形成はラットでのみ見られ、サルでは見られなかった。ラットの膀胱における増殖性病変のヒトへの関連性は不明である。ラットは、四肢動物としての解剖学的な膀胱の位置により、膀胱内腔に微小結晶のような刺激性物質が継続的に存在し、膀胱での増殖性病変を生じやすい可能性がある(De Sesso 1995)。同様の毒性所見は類薬（SERD）で報告されておらず、イムルネストラントの臨床における重要な安全性所見として特定されていない。

眼水晶体の所見（皮質混濁の増加を伴う又は伴わない水晶体線維変性）はラット 6 ヵ月間反復投与毒性試験で認められた。類薬（SERD）で同様の毒性所見は報告されておらず、イムルネストラントの臨床における重要な安全性所見として特定されていない。眼水晶体の変化が患者で生じ視力に影響が生じた場合、臨床現場で検出可能と考えられ、休薬により回復可能と考えられる。

胚・胎児毒性は SERD の薬理作用から予想された所見であり、類薬でも報告されている。添付文書により妊娠可能な女性、及びパートナーが妊娠可能な男性には、イムルネストラント治療中及び治療後の避妊に関する適切な注意喚起を行う予定であること、臨床ではゴナドトロピン放出ホルモン作動薬が使用されることから、臨床での発生毒性リスクは管理可能と考える。

2.4.5.3　結論

以上、一連の非臨床試験より、イムルネストラントの薬理、薬物動態及び毒性プロファイルは適切に評価された。これらの非臨床データは、成人の進行がん患者を対象としたイムルネストラントの臨床使用時における安全性及び有効性を支持するものであり、臨床医及び患者に本薬の安全な使用のための指針を提供するものである。

2.4.6　参考文献

Baird R, Oliveira M, Gil EMC, et al. Abstract PS11–05 updated data from SERENA-1 a phase 1 dose escalation and expansion study of the next generation oral SERD AZD9833 as a monotherapy and in combination with palbociclib, in women with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Cancer Research*. 2021;81(4_Supplement):):PS11-05–PS11-05.

DeSesso JM. Anatomical relationships of urinary bladders compared: their potential role in the development of bladder tumours in humans and rats. *Food Chem Toxicol.* 1995 Sep;33(9):705-714.

Geiser AG, Hummel CW, Draper MW, et al. A new selective estrogen receptor modulator with potent uterine antagonist activity, agonist activity in bone, and minimal ovarian stimulation. *Endocrinology*. 2005;146(10):4524-4535.

Jhaveri KL, Boni V, Sohn J, et al. Safety and activity of single-agent giredestrant (GDC-9545) from a phase Ia/b study in patients (pts) with estrogen receptor-positive (ER+), HER2-negative locally advanced/metastatic breast cancer (LA/mBC). *Journal of Clinical Oncology.* 2021;39(15_suppl):1017–1017.

Plouffe L Jr, Siddhanti S. The effect of selective estrogen receptor modulators on parameters of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;949(1):251-258.

Sinkevicius KW, Woloszyn K, Laine M, et al. Characterization of the ovarian and reproductive abnormalities in prepubertal and adult estrogen non-responsive estrogen receptor alpha knock-in (ENERKI) mice. *Steroids*. 2009;74(12):913-919.