イムルリオ錠 200mg

2.5　臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 1
2.5.1　製品開発の根拠 4
2.5.1.1　乳癌の疫学 4
2.5.1.2　乳癌治療の現状 4
2.5.1.3　HR+かつ HER2-乳癌の治療アンメットニーズ 5
2.5.1.3.1　内分泌療法に対する抵抗性の獲得 5
2.5.1.3.2　SERD のアンメットニーズ 6
2.5.1.3.3　治療の国内外の差異 7
2.5.1.4　HR+かつ HER2-の手術不能又は再発乳癌を対象としたイムルネストラント開発の経緯 7
2.5.1.4.1　イムルネストラント 7
2.5.1.4.1.1　経口投与可能な製剤 7
2.5.1.4.1.2　PK 特性 7
2.5.1.4.1.3　野生型及び変異型 ERα に対する効果 8
2.5.1.4.1.4　ER に対する高い選択性と拮抗作用 8
2.5.1.4.2　アベマシクリブとの併用による相乗効果 8
2.5.1.5　イムルネストラント臨床開発の要約 9
2.5.1.5.1　JZLA 試験 9
2.5.1.5.2　JZLC 試験 10
2.5.1.6　規制当局からの助言の経緯 11
2.5.1.7　申請データパッケージ 11
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1　PK 14
2.5.3.2　イムルネストラントの PK に影響を及ぼす内因性要因 15
2.5.3.3　イムルネストラントの PK に影響を及ぼす外因性要因 16
2.5.3.4　イムルネストラントが他の薬剤の PK に及ぼす影響 17
2.5.3.5　薬力学（PD） 17
2.5.3.6　曝露量-反応関係 17
2.5.3.6.1　有効性 17
2.5.3.6.2　安全性 18
2.5.3.6.3　QTc への影響 18
2.5.3.6.4　推奨用法・用量 18
2.5.4　有効性の概括評価 20
2.5.4.1　試験デザイン 20
2.5.4.1.1　試験対象集団 20
2.5.4.1.2　有効性の評価項目及び解析 20
2.5.4.1.3　重要な試験デザインの変更 22
2.5.4.2　試験結果 22
2.5.4.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性 22
2.5.4.2.2　有効性の結果 23
2.5.4.2.2.1　ITT 集団：投与群 A 及び投与群 B の比較 24
2.5.4.2.2.2　*ESR1* 変異検出集団：投与群 A 及び投与群 B の比較 24
2.5.4.2.2.2.1　疾患増悪後の治療アウトカム（投与群 A 対投与群 B、*ESR1* 変異検出集団） 26
2.5.4.2.2.3　ITT 集団：投与群 C 及び投与群 A の比較 27
2.5.4.2.2.3.1　疾患増悪後の治療アウトカム（投与群 C 対投与群 A、ITT 集団） 30
2.5.4.2.2.4　ESR1 変異検出集団：投与群 C 及び投与群 A の比較 30

2.5.4.2.2.5 日本人集団の結果 32
2.5.4.2.2.5.1 日本人集団の内訳及び人口統計学的特性 32
2.5.4.2.2.5.2 投与群 A 及び投与群 B の比較：日本人 ESR1 変異検出集団 33
2.5.4.2.2.5.3 投与群 C 及び投与群 A の比較：日本人集団 35
2.5.4.2.2.5.4 投与群 C 及び投与群 A の比較：日本人 *ESR1* 変異検出集団 37
2.5.4.2.2.6 患者報告アウトカムの結果 39
2.5.4.3 有効性の結論 39
2.5.5 安全性の概括評価 41
2.5.5.1 非臨床プログラムの安全性結果の概要 41
2.5.5.2 イムルネストラントの曝露状況 42
2.5.5.3 被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 43
2.5.5.4 有害事象（イムルネストラント単剤投与） 43
2.5.5.4.1 比較的よく見られた有害事象 43
2.5.5.4.2 死亡 44
2.5.5.4.3 その他の重篤な有害事象 45
2.5.5.4.4 治験薬の投与中止及び投与変更に至った有害事象 45
2.5.5.5 有害事象（アベマシクリブとの併用投与） 46
2.5.5.5.1 比較的よく見られた有害事象 46
2.5.5.5.2 死亡 47
2.5.5.5.3 その他の重篤な有害事象 47
2.5.5.5.4 治験薬の投与中止及び投与変更に至った有害事象 47
2.5.5.6 注目すべき有害事象（AESI） 48
2.5.5.7 有害事象の部分集団解析 48
2.5.5.8 日本人集団と全体集団の安全性比較の要約 48
2.5.5.9 市販後データ 51
2.5.5.10 安全性の結論 52
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 53
2.5.6.1 治療の背景 53
2.5.6.1.1 疾患又は症状 53
2.5.6.1.2 現行の治療 53
2.5.6.2 イムルネストラントの単剤投与 54
2.5.6.2.1 ベネフィット 54
2.5.6.2.1.1 ベネフィットに関するエビデンスの強さ 54
2.5.6.2.1.2 ベネフィットに関連するエビデンスの限界及び不確実性 56
2.5.6.2.2 リスク 57
2.5.6.2.2.1 リスクに関連するエビデンスの強さ 58
2.5.6.2.2.2 リスクに関連するエビデンスの限界及び不確実性 58
2.5.6.2.3 ベネフィット・リスク評価 59
2.5.6.3 アベマシクリブとの併用投与 60
2.5.6.3.1 ベネフィット 60
2.5.6.3.1.1 ベネフィットに関連するエビデンスの強さ 61
2.5.6.3.1.2 ベネフィットに関連するエビデンスの限界及び不確実性 62
2.5.6.3.2 リスク 62
2.5.6.3.2.1 リスクに関連するエビデンスの強さ 63
2.5.6.3.2.2 リスクに関連するエビデンスの限界及び不確実性 63
2.5.6.3.3 ベネフィット・リスク評価 63
2.5.7 参考文献 65

2.5　臨床に関する概括評価

略語一覧

略語	定義
AESI	注目すべき有害事象（adverse event of special interest）
AI	アロマターゼ阻害薬（aromatase inhibitor）
AUC	血漿中濃度‐時間曲線下面積（area under the plasma drug concentration versus time curve）
$AUC_{0-\infty}$	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度‐時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from zero to infinity）
$AUC_{0-\infty, u}$	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中非結合型濃度‐時間曲線下面積（unbound area under the plasma concentration versus time curve from zero to infinity）
BCRP	乳癌耐性タンパク質（breast cancer resistance protein）
BIRC	盲検下独立評価委員会（blinded Independent Review Committee）
CBR	臨床的有用率（clinical benefit rate）
CDK	サイクリン依存性キナーゼ（cyclin-dependent kinase）
CFS	無化学療法生存期間（chemotherapy-free survival）
CI	信頼区間（confidence interval）
CIOMS	国際医学団体協議会（Council for International Organization of Medical Sciences）
CL/F	見かけのクリアランス（apparent oral clearance）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma drug concentration）
CR	完全奏効（complete response）
CTCAE	有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）
ctDNA	血中腫瘍 DNA（circulating tumor DNA）
CV	coefficient of variation：変動係数
CYP	シトクロム P450（cytochrome P450）
DoR	奏効期間（duration of response）
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group）
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
ER	エストロゲン受容体（estrogen receptor）
ER+	エストロゲン受容体陽性（estrogen receptor-positive）
ERα	エストロゲン受容体 α（estrogen receptor α）
ESR1	エストロゲン受容体 1（estrogen receptor 1）
GHS	global health status
HER2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 （human epidermal growth factor receptor 2）
HER2-	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 陰性（human epidermal growth factor receptor 2 negative）
HR	ホルモン受容体（hormone receptor）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）
IM	筋肉内（intramuscular）
ITT	intent to treat
LOAEL	最小毒性量（lowest observed adverse effect level）
MTD	最大耐用量（maximum tolerated dose）
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network

NE	評価不能（not evaluable）
NRS	数値評価スケール（numerical rating scale）
NSAI	非ステロイド性アロマターゼ阻害薬（Non-Steroidal Aromatase Inhibitor）
ORR	奏効率（objective response rate）
OS	全生存期間（Overall survival）
PD	薬力学（pharmacodynamic(s)）
PD-L1	プログラム細胞死リガンド 1（programmed death-ligand 1）
PFS	無増悪生存期間、無増悪生存率（progression-free survival）
P-gp	P 糖タンパク質（P-glycoprotein）
PgR	プロゲステロン受容体（progesterone receptor）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PopPK	母集団 PK 解析（population PK）
PR	部分奏効（partial response）
PRO-CTCAE	Patient Reported Outcomes - Common Terminology Criteria for Adverse Events
PS	患者の一般状態を表す指標（performance status）
Q/F	みかけのコンパートメント間クリアランス（intercompartmental apparent clearance）
QOL	生活の質（Quality Of Life）
QTc	心拍数で補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate）
RECIST	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（response evaluation criteria in solid tumours）
SERD	選択的エストロゲン受容体分解薬（selective estrogen receptor degrader）
SERM	選択的エストロゲン受容体モジュレーター（selective estrogen receptor modulator）
SOC	標準内分泌療法（standard of care）
TEAE	治験薬投与開始後に発現した事象又は重症度が悪化した、あらゆる好ましくない事象であり、必ずしも治験薬との因果関係が明らかなもののみを示すものではない（treatment-emergent adverse event）
TEC_{80}	80%の標的阻害を達成するのに必要な有効血漿濃度の閾値（threshold effective concentrations for 80% target inhibition）
TE-SAE	重篤な TEAE（treatment-emergent serious adverse event）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time of maximum observed plasma drug concentration）
TTC	化学療法までの期間（time to chemotherapy）
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
V_c/F	みかけの中心分布容積（apparent oral central volume of distribution）
V_p/F	みかけの末梢分布容積（apparent oral peripheral volume of distribution）

試験名一覧

略語	正式名	添付資料番号
JZLA	J2J-MC-JZLA（別名 EMBER）	5.3.5.2.1 項
JZLB	J2J-MC-JZLB（別名 EMBER-2）	5.3.4.2.1 項
JZLC	J2J-OX-JZLC（別名 EMBER-3）	5.3.5.1.1 項
JZLD	J2J-MC-JZLD	5.3.1.1.1 項
JZLE	J2J-MC-JZLE	5.3.1.1.2 項
JZLG	J2J-MC-JZLG	5.3.3.3.1 項
JZLI	J2J-MC-JZLI	5.3.3.4.1 項
JZLK	J2J-MC-JZLK	5.3.3.4.2 項

2.5.1 製品開発の根拠

イムルネストラントは、HR+かつ HER2-の手術不能又は再発乳癌を対象に Eli Lilly & Company が開発中の薬剤であり、ER を選択的に遮断して分解する経口 SERD である。

単剤、及び標準治療として内分泌療法との併用で治療効果の上乗せを示す CDK4/6 阻害剤アベマシクリブとの併用にて、各種 *in vitro* 及び *in vivo* 非臨床試験で薬効を示したことに加えて、内分泌療法への耐性発現に関係するとされる *ESR1* 変異にも薬効を示した。これらの非臨床試験のデータを踏まえて実施した臨床試験では、内分泌療法後の HR+かつ HER2-乳癌患者のうち、特に *ESR1* 変異検出集団に対して有効性を示し、さらにイムルネストラントへのアベマシクリブ上乗せの有用性が期待される結果が得られた。

これらの結果を踏まえ、*ESR1* 遺伝子変異を有する HR+かつ HER2-の手術不能又は再発乳癌に対するイムルネストラントの製造販売承認申請を行うこととした。

2.5.1.1 乳癌の疫学

乳癌は、女性で最も高頻度に見られる癌であり、世界的に女性の癌関連死の主たる原因である。2022 年には世界でおよそ 230 万人の女性が新たに乳癌に罹患し、およそ 67 万人の女性が乳癌によって死亡したと推計される（Bray et al. 2024）。

国内でも乳癌の発症頻度は女性の癌で最も多く、2023 年の女性乳癌罹患数はおよそ 97,300 人と推定されている（国立がん研究センター 2023）。また、乳癌による死亡数は 1960 年代より増加傾向にあり（乳癌診療ガイドライン 2022）、2023 年の日本人女性の乳癌による死亡数はおよそ 16,100 人で、大腸癌、肺癌、膵臓癌に次いで第 4 位であると推定されている（国立がん研究センター 2023）。

乳癌は HR の発現の有無及び HER2 タンパクの過剰発現もしくは HER2 遺伝子増幅の有無により 4 つのタイプに分けられる。なかでも HR+かつ HER2-は最も患者数の多いサブタイプであり、乳癌患者の約 70%を占める（Telli et al. 2011）。

2.5.1.2 乳癌治療の現状

乳癌治療には、局所治療を目指す外科治療をはじめ、放射線療法、化学療法、内分泌療法といった数々の選択肢が存在する。乳癌と診断されると、主には乳癌診療ガイドライン及び NCCN ガイドラインに基づき、サブタイプや病期、再発リスクに応じて手術、薬物療法、放射線療法などの根治を目指した集学的治療が行われる。

しかし、乳癌は一度転移・再発すると根治が困難となる。転移・再発乳癌に対する治療の目的は、癌による症状の緩和や症状出現の先送りすなわち、患者の QOL の維持・改善及び生存期間の延長であるとされている（乳癌診療ガイドライン 2022）。治療は薬物療法を中心とした集学的治療を行う。乳癌診療ガイドライン 2022 年版によれば、具体的な治療法は、以下の 4 つの因子を考慮して選択する。

- 患者の個別性
    - 年齢、併存症の有無、及び社会的・経済的背景など
- 腫瘍の個別性

- 腫瘍の生物学的特性（HR、HER2、PD-L1、*BRCA* 病的バリアントなど）、転移臓器とその広がり、再発までの期間、術前・術後薬物療法の種類、及び癌による症状の有無など

- エビデンス（治療選択肢の根拠となる科学的情報）
- 患者の希望

上述した腫瘍の生物学的特性の代表例として、効果予測因子である HR 及び HER2 が挙げられる。浸潤性乳癌の HER2 が陽性である場合は抗 HER2 療法が奏効する。一方、HER2 が陰性であるが HR は陽性である場合は、エストロゲンが乳癌細胞の ER に結合することにより癌が増殖していると考えられるため、これを妨げる内分泌療法が奏効する。内分泌療法としては、ER を直接的に調節する SERM（タモキシフェン）、アンドロゲンからエストロゲンへの変換を抑制する AI（アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン）、及び ER を遮断して分解する SERD（フルベストラント）などがあり、これらの内分泌療法を転移・再発乳癌に単独投与した場合の PFS はおよそ 3～4 ヵ月である（Llombart-Cussac et al. 2023; Turner et al. 2023）。

HR+かつ HER2-の乳癌が再発した場合又は初発時点で局所進行もしくは転移が認められ手術不能である場合、差し迫って生命に関わる重篤な臓器転移がない限りは内分泌療法から治療を開始する。乳癌診療ガイドライン及び NCCN ガイドラインでは、閉経後患者に対する一次治療として NSAI などの内分泌療法と、細胞周期を制御する CDK4/6 阻害剤の併用療法が推奨される。この際に、再発時期や周術期に使用した内分泌療法の種類を考慮して薬剤を選択する必要がある。

一次内分泌療法が奏効した場合は、無効になるまでその治療を継続し、生命に関わる重篤な臓器転移の有無や直前の内分泌療法の感受性などを考慮して、二次以降の内分泌療法を行う。閉経後患者に対する一次内分泌療法として AI 単剤を使用した場合の二次内分泌療法は、SERD であるフルベストラントと CDK4/6 阻害剤の併用療法が推奨される。一方で、一次内分泌療法として最も強く推奨されている AI と CDK4/6 阻害剤の併用療法にて病勢進行した場合、現時点で最適な二次内分泌療法は確立していないが、最新の研究では、二次内分泌療法における AKT 阻害剤や継続的な CDK4/6 阻害剤の併用が PFS 延長を示すことが報告されている（Kalinsky et al. 2024; Turner et al. 2023）。

このように一次、二次、三次と薬剤を変えて内分泌療法を続けるなかで、徐々に治療抵抗性を生じ、内分泌療法に対する反応が低下する（Lei et al. 2019）。最終的に内分泌療法が無効と判断された場合は、化学療法に移行する（乳癌診療ガイドライン 2022）。

2.5.1.3 HR+かつ HER2-乳癌の治療アンメットニーズ

2.5.1.3.1 内分泌療法に対する抵抗性の獲得

内分泌療法に対する抵抗性獲得の重要なメカニズムの一つは、ERα をコードする *ESR1* 遺伝子の変異であるとされている（Robinson et al. 2013; Toy et al. 2013; Jeselsohn et al. 2014）。この変異によって ER がリガンドに依存せず恒常的に活性化することで腫瘍が増殖し、さらに内分泌療法に対する感受性が低下することが示唆されている（Jeselsohn et al. 2014）。HR+転移・再発乳癌患者の最大 50%程度がこのような *ESR1* 遺伝子の変異を有し、なかでも複数種類の内分泌療法により治療を行った患者でその割合が最も高い（Zundelevich et al. 2020; Bhave et al. 2024）。非臨床及

び臨床データでは、SERD が特定の *ESR1* 変異の存在下でも継続的に拮抗作用を発揮し（Toy et al. 2017; Turner et al. 2020; Bidard et al. 2022）、最終的には恒常的に活性化された受容体をダウンレギュレーションする可能性が示されている。一方で既存の SERD であるフルベストラントの治療効果は *ESR1* 遺伝子変異を有する患者において限定的であることも報告されており（Turner et al. 2020）、獲得変異として重要な治療ターゲットである *ESR1* 遺伝子変異を有する乳癌患者に対する新たな治療開発が渇望されている。

2.5.1.3.2 SERD のアンメットニーズ

現在、フルベストラントが HR+手術不能又は再発乳癌の治療薬として日本で承認されている唯一の SERD である。フルベストラントの申請資料概要によると、フルベストラントは全身クリアランスが大きく、初回通過効果の影響で経口投与時のバイオアベイラビリティが低い（Harrison et al. 2003; Robertson et al. 2004a; Robertson and Harrison 2004b）ことから、初回通過効果を回避し、除放可能な筋肉内注射で投与される。これにより、次のような制限があるとされている。

<u>筋肉内投与による注射部位反応の影響</u>

筋肉内投与は、患者に身体的及び精神面での影響を与えうる可能性があるとされている（小向他 2021）。フルベストラントは 4 週ごとに 1 回、左右の臀部に 1 筒 5 mL ずつ筋肉内投与を行う。長期間に渡って反復注射する必要があり、患者の 10%以上が注射部位反応（硬結、疼痛、出血、血腫、膿瘍など）を発現する（フェソロデックス 添付文書, 2024）。痛みによる心理的な負担に加え、注射部位に硬結が生じると、歩行及び更衣など日常生活への影響がでることがあり、ほかの治療への変更が必要となる場合があるが、現状硬結に対するケアはほぼ実施されていないという報告がある（原・篠崎 2017）。

<u>医療リソースへの負担</u>

国内の HR+かつ HER2-乳癌患者 405 名及び乳癌を診療する医師 105 名を対象とした調査研究では、7 割以上の医師が注射剤よりも経口剤を好むと回答し、なかでも病院スタッフの負担及び病院設備（化学療法室など）のキャパシティといった医療リソースへの影響が医師の投与形態の選好に関係しており（坂東 他 2024）、注射剤の投与が医療機関のリソースに影響を与えている可能性が示唆された。

<u>投与量の制限</u>

現在、フルベストラントは最大 500 mg までの筋肉内投与が可能である（フェソロデックス 添付文書, 2024）。その有効性は用量依存的である（Di Leo et al. 2014）が、最大用量である 500 mg にて治療中の ER+乳癌患者の ER 活性を評価した研究では、16 例中 6 例（38%）の患者に ER 活性の残存が確認され、これが早期進行と関連していた（van Kruchten et al. 2015）。

2.5.1.3.3 治療の国内外の差異

基本的な診断方法及び標準治療に関して、日本の乳癌診療ガイドライン（2022 年版）及び米国の NCCN ガイドライン（Version 4.2024）に大きな差異はない。しかし、NCCN ガイドラインでは *ESR1* 変異を有する HR+かつ HER2-乳癌に対する経口投与可能な SERD として Elacestrant が推奨されているが、日本では経口 SERD は承認されておらず、注射剤のフルベストラントのみが利用可能である。

2.5.1.4 HR+かつ HER2-の手術不能又は再発乳癌を対象としたイムルネストラント開発の経緯

2.5.1.4.1 イムルネストラント

イムルネストラントは、経口投与可能な非共有結合性 SERD である。以下にその主な特徴を要約する。

2.5.1.4.1.1 経口投与可能な製剤

イムルネストラントは経口投与が可能であることから、経口投与を好む患者や、注射投与が難しい患者にとって、心理的かつ身体的な負担を解消することが期待される（Neupane et al. 2024）。さらに前述の HR+かつ HER2-乳癌患者及び乳癌を診療する医師を対象とした調査研究では、患者・医師いずれも注射剤よりも経口剤を好むという回答が約 7 割を占め、主に次のような経口剤のメリットに同意した割合が高かった（坂東 他 2024）。

- 「服用時の苦痛が少ない」（患者 81.7%、医師 69.5%）
- 「通院・入院の負担が少ない」（患者 87.2%、医師 74.3%）
- 「生活に自由度が大きい」（患者 85.2%、医師 72.4%）
- 「病院スタッフの負担が少ない」（医師 71.4%）
- 「病院設備のキャパシティに影響されない」（医師 70.5%）

患者の QOL 及び医療リソースに関する経口剤のメリットが多くの同意を集めたことから、経口剤であるイムルネストラントが患者の QOL の維持・向上及び医療機関の負担軽減に貢献できる可能性がある。

2.5.1.4.1.2 PK 特性

イムルネストラントの経口投与を支持する PK 特性として、マウス及びサルにイムルネストラントを経口投与した場合の経口バイオアベイラビリティは約 8%～44%であり、JZLE 試験にて[^{14}C]-イムルネストラントを用いて空腹時に評価したヒトでの絶対的バイオアベイラビリティは 10.5%であった。また、JZLA 試験では、400 mg 以上を 1 日 1 回経口投与した場合、定常状態での血漿中イムルネストラント濃度の平均値は投与期間を通じて非臨床 *in vivo* 試験での TEC_{80} を上回った。

上記に加え、イムルネストラントは非臨床試験にて次のような PK 特性を示した。

- 血漿中と比較して腫瘍内での濃度が高い。非臨床試験では、腫瘍内での曝露量は血漿中の 12～175 倍と顕著に高く、このことが標的阻害の持続に寄与したと考えられた。

- 血液脳関門を通過することが示されている。非臨床試験では、イムルネストラントがマウスの脳に移植した乳癌細胞の増殖を阻害した（VandeKopple et al. 2023）。

2.5.1.4.1.3 野生型及び変異型 ERα に対する効果

イムルネストラントは、複数の非臨床試験モデルで、乳癌細胞の *ESR1* 変異の有無に関わらず、次のような効果を示した。

- ERα タンパク質の分解
- ERα を介した遺伝子転写の阻害
- 細胞増殖の阻害
- 腫瘍の退縮

このことから、野生型のみならず変異型の ERα を有する HR+乳癌に対しても、イムルネストラントによる治療が有効であると考えられた。

2.5.1.4.1.4 ER に対する高い選択性と拮抗作用

非臨床試験にて、ERα 及びその他の核内 HR に対するイムルネストラントの効力及び選択性を測定した。その結果、イムルネストラントは ERα の野生型及び変異型（Y537S）リガンド結合ドメインに強力に結合し、平均の阻害定数 Ki はそれぞれ 0.64 nM 及び 2.8 nM であった。さらに ERα に対して、アンドロゲン受容体、糖質コルチコイド受容体、鉱質コルチコイド受容体、及びプロゲステロン受容体などのほかの核内 HR と比べ 1734 倍を超える選択性を示した。このことから、イムルネストラントは高度に選択的かつ強力な ERα 拮抗薬であることが示唆される。

さらに JZLB 試験では、術前の早期乳癌患者に対してイムルネストラント 200 mg、400 mg、及び 800 mg を 1 日 1 回投与した結果、投与開始から 16 日後（中央値）に、ER、プロゲステロン受容体、及び腫瘍増殖マーカーである Ki-67 値がそれぞれ 81%、81%、及び 70%低下した。腫瘍の Ki-67 値の減少は、過去に術前にフルベストラント（-75%、Robertson et al. 2020）、タモキシフェン（-59.5%、Dowsett et al. 2005）又はアナストロゾール（-76.0%、Dowsett et al. 2005）を投与したときに認められた Ki-67 値発現の減少と一致していた。

2.5.1.4.2 アベマシクリブとの併用による相乗効果

アベマシクリブは CDK4 及び CDK6 に対して選択的な阻害作用を有する経口投与可能な低分子化合物であり、内分泌療法との併用にて HR+かつ HER2-の手術不能又は再発乳癌に対する有効性が検証され、安全性が確認されている（Johnston et al. 2019; Sledge et al. 2020）。

これまでの非臨床試験の結果から、イムルネストラントの抗腫瘍活性は、アベマシクリブとの併用によって相乗効果又は相加効果を示すことが示されている（Bhagwat et al. 2021）。JZLA 試験では、イムルネストラントとアベマシクリブの併用による薬物相互作用は認められず（Jhaveri et al. 2024）、アベマシクリブの血漿中濃度は過去の単剤投与試験で観察された範囲内であった。これらのことから、HR+かつ HER2-の手術不能又は再発乳癌に対するイムルネストラントの単剤投与に加え、アベマシクリブ上乗せの有用性が期待された。

2.5.1.5 イムルネストラント臨床開発の要約

現在、イムルネストラントはHR+かつHER2-乳癌の治療薬として臨床開発中である。申請者は、*ESR1* 遺伝子変異を有する HR+かつ HER2-の手術不能又は再発乳癌に対する治療薬として、JZLA 試験と JZLC 試験を評価資料とし、その他 6 つの臨床薬理試験を参考資料として本承認申請を行う。本承認申請でのイムルネストラントの用法及び用量は 400 mg の 1 日 1 回経口投与である。

さらに、2〜5 年間の術後内分泌療法による前治療歴を有する再発高リスクの ER+、HER2-の早期乳癌患者を対象に、術後薬物療法としてイムルネストラントと標準的な術後内分泌療法を比較する、国際共同、無作為化、非盲検、第 3 相 J2J-MC-JZLH 試験（EMBER-4；JZLH 試験）を実施中である。

イムルネストラントの臨床開発プログラムのすべての試験は、ヘルシンキ宣言、CIOMS などの国際生命倫理ガイドラインに基づいて合意された倫理的原則、ICH の GCP ガイドライン、並びに各臨床試験の実施国において適用される法律及び規制要件に従って実施した。

国内では、国際共同第 3 相試験に日本人患者が参加することの妥当性について外因性及び内因性民族的要因を検討した。外因性民族的要因として、実臨床にて使用できる既承認治療薬に一部違いはあるが、乳癌の疫学、診断基準、診療ガイドラインや治療実態など、医療環境に大きな民族差や地域差はないと考えられた（NCCN Breast Cancer Version 4. 2024；乳癌診療ガイドライン 2022）。内因性民族的要因については、国際第 1 相 JZLA 試験の結果から検討した。なお、JZLA 試験で国内未承認薬を併用した一部コホートには日本人を組み入れなかった。JZLA 試験第 1a 相では、非日本人患者に対して当初決定された第 2 相試験の推奨用量である 800 mg の 1 日 1 回投与にて、日本人での忍容性を確認した。PK についても、ばらつきが見られたものの明らかな民族差は認められなかった。その後、安全性及び有効性のデータを踏まえて最終的に第 2 相試験の推奨用量は 400 mg の 1 日 1 回投与と決定された。これらの結果を総合的に踏まえ、国際共同第 3 相 JZLC 試験への日本人の参加、並びに当該試験の成績から日本人 HR+かつ HER2-の手術不能又は再発乳癌患者での有効性及び安全性を評価することは妥当と判断した。

2.5.1.5.1 JZLA 試験

JZLA 試験は、イムルネストラントを用量漸増投与する第 1a 相と、第 1a 相で決定した推奨用量を用いてほかの抗がん剤と併用投与する第 1b 相からなる、非盲検、多施設共同、ヒトに対して初めて投与する国際共同試験であった。対象患者は、ER+で局所進行かつ切除不能もしくは転移性の乳癌患者、又は ER+で再発、治療抵抗性もしくは転移性の子宮類内膜癌患者であった。

JZLA 試験の主要目的は第 2 相試験の推奨用量を決定することであり、副次目的には、安全性、忍容性、PK、及び RECIST v1.1（Eisenhauer et al. 2009）に基づくイムルネストラントの抗腫瘍効果の評価を含めた。

第 1a 相の用量漸増コホート及び第 1b 相の用量拡大コホートの概要を表 2.5.1.5-1 に示した。第 1a 相では、200〜1200 mg（1 日 1 回）の用量範囲で漸増して評価した。組み入れられたすべての被験者の安全性、PK、及び有効性のデータを総合的に検討し、第 2 相試験の推奨用量を 400 mg の 1 日 1 回投与と決定した。第 1b 相パートでは、第 2 相試験の推奨用量であるイムルネストラント 400 mg を 1 日 1 回経口投与した。

表 2.5.1.5-1 JZLA 試験の第 1a 相及び第 1b 相の各コホートの概要

	対象集団	コホート	治験薬
第 1a 相	ER+かつ HER2-転移・再発乳癌 ER+子宮類内膜癌	200 mg	イムルネストラント
		400 mg	
		600 mg	
		800 mg	
		1200 mg	
第 1b 相	パート A： ER+かつ HER2-転移・再発乳癌+	E1	イムルネストラント アベマシクリブ
		E2	イムルネストラント 医師が選択した AI（アナストロゾール、エキセメスタン、又はレトロゾール） アベマシクリブ
	パート B： ER+かつ HER2-転移・再発乳癌	E3	イムルネストラント
		E4	イムルネストラント エベロリムス
		E5	イムルネストラント alpelisib
	パート C： ER+かつ HER2+転移・再発乳癌	E6	イムルネストラント トラスツズマブ
		E7	イムルネストラント トラスツズマブ アベマシクリブ
	パート D： ER+子宮類内膜癌	E8	イムルネストラント
		E9	イムルネストラント アベマシクリブ
	パート E： ER+かつ HER+転移・再発乳癌	E10	イムルネストラント トラスツズマブ ペルツズマブ

2.5.1.5.2 JZLC 試験

JZLC試験は、ER+かつHER2-の根治的切除不能な局所進行又は転移性乳癌患者を対象とした、以下の 3 群からなる無作為化、非盲検、国際共同、第 3 相試験であった（図 2.5.1.5-1）。本試験には、AI の単独又は CDK4/6 阻害剤との併用療法の前治療歴がある患者を組み入れた。

- 投与群 A：イムルネストラントを単剤投与
- 投与群 B：治験責任医師又は治験分担医師が選択した内分泌療法であるフルベストラント又はエキセメスタンを単剤投与
- 投与群 C：イムルネストラントとアベマシクリブを併用投与

試験開始当初は投与群 A と投与群 B のみの設定であったため、被験者を各群 1：1 の比で無作為に割り付けた。投与群 C を追加後は、被験者を各群 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。本治験の主要目的は、以下の通りであった。なお、ITT 集団又は *ESR1* 変異検出集団のいずれかで投与群 A の PFS が投与群 B と比較して統計学的に有意であった場合のみ、ITT 集団での投与群 C と投与群 A の PFS を検定することとした。

- ITT 集団の PFS について投与群 A と投与群 B を比較すること
- *ESR1* 変異検出集団の PFS について投与群 A と投与群 B を比較すること

- ITT 集団の PFS について投与群 C と投与群 A を比較すること

本試験のデザイン概略図は下記の通りである。

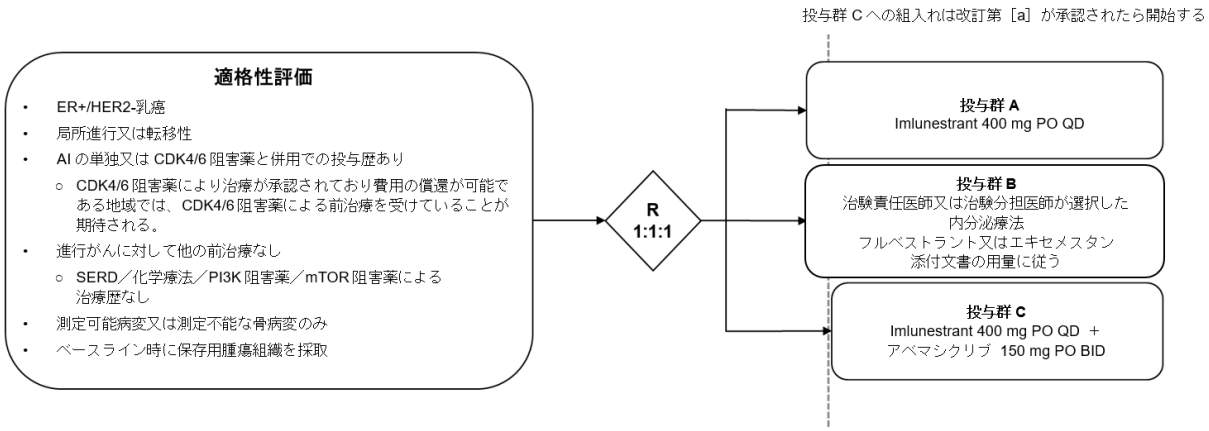


図 2.5.1.5-1　JZLC 試験デザイン図

前述の JZLC 試験の投与群 A と投与群 B を比較した結果、新規の経口 SERD であるイムルネストラントが *ESR1* 遺伝子変異を有する HR+かつ HER2-の手術不能又は再発乳癌に対して、良好なベネフィットとリスクのバランスを示した。さらに投与群 C と投与群 A を比較し、アベマシクリブとの併用投与による有用性が期待される結果が得られた。日本人被験者に対しても全体集団と同様のイムルネストラントの有効性及び安全性を認めたことから、本製造販売承認申請に至った。

2.5.1.6　規制当局からの助言の経緯

日本の規制当局との対面助言は実施していない。

2.5.1.7　申請データパッケージ

評価資料及び参考資料として本申請に含めた臨床試験の一覧を表 2.5.1.7-1 に示す。本申請では、国際共同第 1a 及び 1b 相の JZLA 試験並びに国際共同第 3 相の JZLC 試験を評価資料とした。

表 2.5.1.7-1　臨床データパッケージに含めた試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	被験者数
評価	国際共同	J2J-MC-JZLA (EMBER)	1	ER+局所進行又は転移性乳癌及びその他一部の乳癌以外の癌患者を対象にイムルネストラントを単独投与又はほかの抗がん剤治療と併用投与する試験	385 例
	国際共同	J2J-OX-JZLC (EMBER-3)	3	内分泌療法治療歴のある、ER+、HER2-の局所進行又は転移性乳癌患者を対象としたイムルネストラント、治験担当医師が選択した内分泌療法、並びにイムルネストラントとアベマシクリブの併用投与の無作為化非盲検試験	874 例
参考	海外	J2J-MC-JZLB (EMBER-2)	1	ステージ I～III の ER+、HER2-の乳癌を有する閉経後の女性を対象とし、イムルネストラントの生物学的効果を評価する、非盲検、術前試験	87 例
	海外	J2J-MC-JZLD	1	妊娠可能ではない健康女性を対象とした、食事、オメプラゾール、イトラコナゾール、及びカルバマゼピンがイムルネストラントの薬物動態に及ぼす影響を評価する試験	82 例
	海外	J2J-MC-JZLE	1	妊娠可能ではない健康女性を対象とした、[^{14}C]-イムルネストラントの体内動態及び絶対的バイオアベイラビリティを検討する非盲検 2 パート試験	16 例
	海外	J2J-MC-JZLG	1	肝機能障害を有する女性被験者におけるイムルネストラントの薬物動態試験	27 例
	海外	J2J-MC-JZLI	1	妊娠可能ではない健康女性における CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6、P-gp、及び BCRP の活性に対するイムルネストラントの影響、並びにイムルネストラントの薬物動態に対する P-gp 阻害の影響を評価する試験	113 例
	海外	J2J-MC-JZLK	1	妊娠可能ではない健康女性におけるイムルネストラントの反復投与が CYP3A 活性に及ぼす影響を評価する試験	20 例

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

一連の臨床試験では C1 カプセル（50 mg 含量）、C2 カプセル（100 mg 含量）、及び T1 錠（200 mg）を用いた。開発初期の第 1 相試験では、C1 及び C2 カプセルを用いた。その後、より高い用量での投与が必要となり、より小さな製剤での投与を可能とするため、T1 錠を開発した。開発の早い段階で錠剤を開発したため両製剤の生物学的同等性試験は実施していないが、PopPK 解析の結果からこれら製剤を用いたときのイムルネストラントの PK に差は認められなかった。T1 錠が市販用製剤となる予定である。

イムルネストラント 400 mg（200 mg T1 錠を 2 錠）を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値は 10.5%であった。経口投与後の t_{max} の中央値は 4.37 時間、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 31.2 時間であり、イムルネストラント 400 mg を 1 日 1 回経口投与することにより安定した曝露が得られることが示唆される。

イムルネストラント 400 mg（200 mg T1 錠を 2 錠）を低脂肪食摂取後に単回経口投与したところ、空腹時と比較してイムルネストラントの曝露量に臨床的に意味のある上昇が認められた。したがって、JZLC 試験の食事条件と同様に、イムルネストラント投与前 1 時間及び投与後 2 時間の食事を避け、空腹時に投与することが推奨される。一方、イムルネストラントを、胃内 pH 上昇作用を有するオメプラゾールとともに投与しても、イムルネストラントの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

イムルネストラントの PK 特性を以下の試験又は解析を用いて評価した。

- ヒト生体由来試料を用いる 17 の in vitro 又は ex vivo 試験
- 5 つの臨床薬理試験
- 3 つの臨床試験
- 母集団 PK 解析
- 曝露量-反応解析

臨床薬理プログラムでは、以下を明らかにすることによりイムルネストラントの有効で安全な用法用量を支持するデータを得た。

- イムルネストラントの PK 及び PD を明らかにする
- イムルネストラントが他の薬剤の PK 及び PD に影響を及ぼす可能性を特定する
- イムルネストラントの曝露量-反応関係を安全性及び有効性の観点から確立する
- イムルネストラントの QTc に及ぼす影響を明らかにする
- イムルネストラントの有効で安全な用法用量を決定する

2.5.3.1　PK

イムルネストラントを経口投与したときの PK を以下の用量範囲で評価した。

- 癌患者：200～1200 mg、1 日 1 回投与
- 健康成人：200～800 mg、1 日 1 回投与

健康被験者と癌患者では PK が異なっていたが、曝露量範囲の大部分は重なっていた。

吸収

- イムルネストラントを空腹時に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 10.5%であった。
- t_{max} は約 4 時間であった。

分布

- イムルネストラントの PK は 2-コンパートメントモデルで表された。
- 局所進行又は転移・再発乳癌患者にイムルネストラントを経口投与したときの V_c/F（平均値）は 4310 L（個人間変動 69%）、V_p/F は 2280 L であった。
- ヒト血漿中のイムルネストラントのタンパク結合率は 99.9%超であった。

代謝

- イムルネストラントは、主に硫酸抱合、直接グルクロン酸抱合、及び CYP3A4 を介する酸化によって代謝される。

- イムルネストラント（未変化体）及び主要代謝物 M1（フェノール性グルクロン酸抱合体）が循環血中での主成分であり、それぞれ血漿中総放射能 AUC の 19.8%及び 19.9%を占めた。
- 代謝物 M2（LSN3527840、親化合物+硫酸）及び M12（親化合物+酸素+硫酸）は微量代謝物であり、それぞれ総放射能の 4.47%及び 4.64%を占めた。
- M1 及び M2 は in vitro 試験での薬理活性は低かった。

排泄

- 糞便中の主成分はイムルネストラント（未変化体）であり、投与した放射能の 61.8%（平均値）を占めた。糞便中に最も多く認められた代謝物は硫酸抱合体（M2）であり、投与した放射能の 20.9%（平均値）を占めた。
- 局所進行又は転移・再発乳癌患者にイムルネストラントを経口投与したときの CL/F の平均値は 166 L/h であり、$t_{1/2}$（平均値）は 30.1 時間であった。

用量比例性

JZLA 試験でイムルネストラントの用量比例性を評価した。イムルネストラントの曝露量は、1 日 1 回 200～1200 mg の用量範囲で用量に比例して増加した。

popPK 解析では、吸収及びクリアランスに線形プロセスを有する popPK モデルがデータに適合した。したがって、投与量は吸収速度及び吸収量に影響を及ぼさず、イムルネストラント濃度は分布やクリアランスに影響を及ぼさなかった。

イムルネストラント 400 mg を 1 日 1 回投与したときの popPK モデルに基づく推定曝露量の平均値は以下のとおり。

- $C_{max,ss}$ – 146 ng/mL (47% CV)
- $C_{min,ss}$ – 71.8 ng/mL (54% CV)
- $AUC_{0-24,ss}$ – 2440 ng×h/mL (47% CV)

2.5.3.2 イムルネストラントの PK に影響を及ぼす内因性要因

イムルネストラントの PK に影響を及ぼす内因性要因を、個別の臨床薬理試験又は PopPK 解析で評価した。

イムルネストラントの PK は、人種、年齢、軽度又は中等度腎機能障害、軽度肝障害、又は血清アルブミン量によって影響を受けなかった。男性への投与例が少ないため性別による影響は評価しなかった。

体重

母集団 PK 解析で、体重は、CL/F、Q/F、V_c/F、及び V_p/F に対する統計的に有意な共変量として特定された。

PK 解析対象集団での体重の中央値は 68.2 kg で、最小値～最大値は 36～145 kg であった。異なる体重に対する PK シミュレーションでは、低体重及び高体重の被験者の PK プロファイルは体

重が平均的な被験者の PK プロファイルと大きく重なっており、PK の変動の大きさ（CL/F の個体間変動は 51%）を考慮すると、体重が PK プロファイルに及ぼす影響は小さいと考えられる。

したがって、体重に基づく用量調整は不要である。

疾患状態

母集団 PK 解析で、V_c/F に対する統計学的に有意な共変量として被験者集団（転移・再発乳癌患者、子宮類内膜癌患者又は健康被験者）が特定された。

患者及び健康被験者の PK のシミュレーションでは、患者と健康被験者とで PK プロファイルは大きく重なっており、被験者集団での PK の変動の大きさ（CL/F の個体間変動は 51%）を考慮すると、被験者集団が PK プロファイルに及ぼす影響は小さいと考えられた。

中等度及び重度肝障害

中等度肝機能障害を有する被験者の肝機能が正常な被験者に対する $AUC_{0-\infty}$及び $AUC_{0-\infty,u}$ の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 2.22 及び 1.82 であり、90% CI に基づく有意な差が認められたが、C_{max} には有意な差は認められなかった。重度肝機能障害を有する被験者の肝機能が正常な被験者に対する投与量で標準化した $AUC_{0-\infty}$及び $AUC_{0-\infty,\ u}$ の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 3.06 及び 2.33 であり 90% CI に基づく有意な差が認められたが、投与量で標準化した C_{max} には有意な差は認められなかった。中等度及び重度肝機能障害を有する患者ではイムルネストラントの投与量を 1 日 1 回 200 mg に減量することが推奨される。

2.5.3.3　イムルネストラントの PK に影響を及ぼす外因性要因

強い CYP3A の阻害薬及び誘導薬、並びに食事はイムルネストラントの PK に影響を及ぼす。

製剤の違い、P-gp 阻害薬、胃内 pH 低下薬、及びアベマシクリブとの併用はイムルネストラントの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

強い CYP3A4 阻害薬

強い CYP3A4 阻害薬（イトラコナゾール）の併用時の、非併用時に対するイムルネストラントの $AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均値の比は 2.11 であり、90% CI に基づく有意な差が認められた。イムルネストラントと併用する場合、強い CYP3A4 阻害薬の使用に注意を払い、代替薬を検討する必要がある。

強い CYP3A4 誘導薬

強い CYP3A4 誘導薬（カルバマゼピン）の併用時の、非併用時に対するイムルネストラントの $AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均値の比は 0.578 であり、90% CI に基づく有意な差が認められた。イムルネストラントと併用する場合、強い CYP3A4 誘導薬の使用は避けるべきであり、代替薬を検討する必要がある。併用が避けられない場合、イムルネストラントの用量を 1 日 1 回あたり 200 mg 増量することを考慮する。

食事

第 2.5.2 項参照。

2.5.3.4　イムルネストラントが他の薬剤の PK に及ぼす影響

CYP2D6 基質

イムルネストラント併用時の、非併用時に対するデキストロメトルファン（CYP2D6 基質）の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 1.33 及び 1.43 であり 90% CI に基づく有意な差が認められた。CYP2D6 基質の血漿中濃度が上昇し有害事象の発現につながる可能性があるため、CYP2D6 基質とイムルネストラントを併用する際には注意が必要である。

BCRP 基質

イムルネストラント併用時の、非併用時に対するロスバスタチン（BCRP 基質）の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 1.49 及び 1.65 であり 90% CI に基づく有意な差が認められた。BCRP 基質の血漿中濃度が上昇し有害事象の発現につながる可能性があるため、BCRP 基質とイムルネストラントを併用する際には注意が必要である。

P-gp 基質

イムルネストラント併用時の、非併用時に対するジゴキシン（P-gp の基質）の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 1.39 及び 1.60 であり 90% CI に基づく有意な差が認められた。P-gp 基質の血漿中濃度が上昇し有害事象の発現につながる可能性があるため、P-gp 基質とイムルネストラントを併用する際には注意が必要である。

2.5.3.5　薬力学（PD）

JZLB 試験では、乳癌の手術を予定している患者にイムルネストラント 200～800 mg の 3 用量を投与しバイオマーカーの変化を調べたところ、ER、PgR、及び Ki-67 値がベースラインからそれぞれ 81%、81%、及び 70%低下した。ER 及び PgR の低下はイムルネストラントの作用機序と一致するものであった。バイオマーカーの変化は 400 mg と 800 mg で同様であった（200 mg はあとで追加したしたため、無作為化されていない）。

本試験で観察された Ki-67 値の低下は類薬で報告されている値と同程度であった。

- フルベストラント：-75%（Robertson et al. 2020）
- タモキシフェン：-59.5%（Dowsett et al. 2005）
- アナストロゾール：-76%（Dowsett et al. 2005）

2.5.3.6　曝露量-反応関係

2.5.3.6.1　有効性

- イムルネストラントの有効性についての曝露量-反応関係を、JZLC 試験でイムルネストラントを単独又はアベマシクリブと併用投与された被験者での PFS を指標として評価した。

- 有効性に対する曝露量-反応関係を評価した曝露量の範囲（5～95 パーセンタイル）は、400 mg 投与時の平均曝露量の約 1/2 から 2 倍の範囲内であった。
- 有効性に対する曝露量-反応解析の結果、イムルネストラントの曝露量は PFS の有意な共変量ではなかった。

2.5.3.6.2 安全性

- 安全性に対する曝露量-反応関係を評価した曝露量の範囲（5～95 パーセンタイル）は、400 mg 投与時の平均曝露量の約 1/3 から 2.5 倍の範囲内であった。
- 安全性に対する曝露量-反応解析の結果、イムルネストラントの曝露量が増加しても、TEAE 及び TE-SAE、並びに悪心、下痢、疲労といった特定の有害事象の発現は増加しなかった。

2.5.3.6.3 QTc への影響

第 1 相 JZLA 試験で、イムルネストラントを 200～1200 mg の用量範囲で投与したときのイムルネストラントの濃度範囲では QTc 間隔に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。イムルネストラント 400 mg を投与したときの C_{max} で ΔQTc（平均値）の 90% CI の上限は 3.87 msec であった（90% CI：-0.43～3.87）。統合的 QT 評価は、イムルネストラントの非臨床試験及び臨床試験のエビデンスが ICH E14 Q&A R4 6.1 基準を満たすことから、再分極遅延による催不整脈作用を示す可能性が低いと考えられることを示している。

2.5.3.6.4 推奨用法・用量

JZLA 試験で、PK、安全性、及び抗腫瘍活性の結果に基づき、第 2 相試験での推奨用量を 400 mg と決定した。JZLA 試験では、乳癌患者又は子宮類内膜癌患者にイムルネストラントを 200～1200 mg の用量で投与したところ最高用量の 1200 mg でも MTD に到達しなかった。イムルネストラント 400 mg の 1 日 1 回投与は良好な安全性プロファイルを示し、より高用量と比較して悪心や下痢の発現割合も低かった。400 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態での血漿中イムルネストラント濃度の平均値は、全投与期間を通じて一貫して乳癌移植モデルでの TEC_{80} を超えていたことから、400 mg の用量の投与により多くの患者で有効性が期待できるものと考えられた。また、イムルネストラント 400 mg を 1 日 1 回単独投与した 4/6 例で PR が認められ、有効性が示唆された。以上のことから、MTD は求められなかったが、最適な生物学的活性を示す用量として 400 mg を次相での用量に選択した。

上記を踏まえ、JZLC 試験では ER+かつ HER2-の局所進行又は転移・再発乳癌患者に対してイムルネストラント 400 mg を 1 日 1 回投与した。なお、JZLC 試験では、安全性の観点から減量が必要と判断された場合は、イムルネストラント 200 mg の 1 日 1 回投与に減量することとした。JZLC 試験の結果、*ESR1* 変異を検出した ER+かつ HER2-の局所進行又は転移・再発乳癌患者で、イムルネストラントの 400 mg 1 日 1 回投与は標準内分泌療法に対して統計学的に有意で臨床的に意味のある有効性を示した。安全性は良好であり、曝露量-反応関係は認められなかった。

その後実施した PopPK 解析の結果、400 mg の 1 日 1 回投与では、定常状態での血漿中濃度が 87%の患者で投与間隔期間中を通じて TEC_{80} を超えると予想され、400 mg の 1 日 1 回投与で、大

部分の患者で生物学的に有効な薬物曝露が得られると考えられた。一方、200 mg の 1 日 1 回投与では、定常状態での血漿中濃度は 45%の患者で投与間隔期間中を通じて TEC_{80} を超えると予想された。曝露量-反応解析の結果、乳癌患者に対して広い治療域を示すことが確認された。イムルネストラント 400 mg の 1 日 1 回投与したときの 1/2～2.5 倍の曝露量まで安全性及び有効性が維持されることが確認された。したがって、イムルネストラントの 400 mg 1 日 1 回投与はさまざまな内因性又は外因性要因を持つ患者（軽度肝機能障害者など）に対し広く用いることができ、かつ安全性のための減量用量（200 mg の 1 日 1 回投与）でも治療効果が維持される。

JZLC 試験と並行して実施した JZLB 試験では、乳癌の手術を予定している閉経後女性患者にイムルネストラント 200～800 mg を 1 日 1 回投与し、バイオマーカーの変化を調べた。ER 分解を示すバイオマーカーの変化は 3 用量で同様であったが、200 mg の用量では腫瘍増殖抑制の指標である K_i-67 の減少率が最も低く、800 mg の用量では悪心及び下痢の発現割合が最も高かった。これらの結果は、JZLB 試験と並行して実施していた JZLC 試験での 400 mg の 1 日 1 回投与及び 200 mg の 1 日 1 回の減量用法・用量が適切であることを示唆するものであった。

また、以下に示す結果より、日本人集団でもイムルネストラントの 400 mg 1 日 1 回投与は適切であると考えた。

- 薬物動態に日本人と外国人とで明らかな差はなかった。
- JZLC 試験で *ESR1* 変異が検出された日本人に投与したときの有効性の結果は全体集団と類似していた。
- JZLC 試験で *ESR1* 変異検出集団と全体集団、並びに日本人集団と全体集団の安全性の結果は類似していた。

さらに、低脂肪食摂取後にイムルネストラントを投与したところ、空腹時投与後と比較してイムルネストラント曝露量の統計学的に有意で臨床的に意味のある増大が認められたことから、イムルネストラントは空腹時に投与する必要がある。JZLC 試験と同様に、イムルネストラントの投与前少なくとも 1 時間及び投与後少なくとも 2 時間は食事を避けるべきである。

2.5.4 有効性の概括評価

ER+/HER2-の局所進行又は転移・再発乳癌に対するイムルネストラントの有効性を主に JZLC 試験で評価し、安全性を主要評価とする JZLA 試験でも副次的に有効性を評価した。本項では、JZLC 試験の結果を中心に述べる。

2.5.4.1 試験デザイン

本試験は、ER+/HER2-の局所進行（根治的切除不能）又は転移・再発乳癌患者を対象とした第 3 相、国際共同、無作為化、非盲検、並行群間試験であり、以下の 3 群で構成された。

- 投与群 A：イムルネストラント単剤投与群
- 投与群 B：標準内分泌療法群（フルベストラント又はエキセメスタンの単剤投与）
- 投与群 C：イムルネストラントとアベマシクリブの併用投与群

試験開始当初は投与群 A と投与群 B のみの設定であったため、被験者を各群 1：1 の比で無作為に割り付けた。投与群 C を追加した後は、被験者を各群 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。

2.5.4.1.1 試験対象集団

ER+/HER2-の局所進行（根治的切除不能）又は転移・再発乳癌患者を対象とした。加えて、以下の基準のうち一つを満たすこととした。

- （ネオ）アジュバント AI 単剤又は CDK4/6 阻害剤との併用投与を実施中又は完了後 12 ヵ月以内に増悪のエビデンスが認められて再発し、進行病変に対して治療を行っていない。
- （ネオ）アジュバント内分泌療法（内分泌療法、タモキシフェン、又は AI）完了後 12 ヵ月超経過してから増悪のエビデンスが認められて再発し、AI 単剤もしくは CDK4/6 阻害剤との併用投与による 1 種類のみの治療を実施中又は治療後に増悪が認められる。
- 初回診断時に転移性病変を有し、AI 単剤もしくは CDK4/6 阻害剤との併用投与による 1 種類のみの治療を実施中又は治療後に増悪が認められる。

これらの適格基準により、本試験は、ER+かつ HER2-の局所進行又は転移再発乳癌に対する標準治療である一次内分泌療法を反映した適切な患者集団を試験に組み入れることができた（NCCN 2024, Cardoso et al. 2024）。

2.5.4.1.2 有効性の評価項目及び解析

JZLC 試験の主要評価項目は、RECIST version 1.1 に基づく治験担当医師評価による PFS であり、以下の投与群間で比較した。

- ITT 集団でのイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）と標準内分泌療法群（投与群 B）
- *ESR1* 変異検出集団での投与群 A と投与群 B
- ITT 集団でのイムルネストラントとアベマシクリブの併用投与群（投与群 C）と投与群 A

そして臨床的有効性の評価をさらに頑健にするために、副次評価項目として OS（主な副次評価項目）、PFS（BIRC 評価）、ORR、DoR、CBR、及び Worst Pain NRS（numeric rating scale）を規定した（詳細は 2.7.3.1.2 項を参照）。

＜グラフィカルアプローチ＞

試験全体の第 1 種過誤の確率を 0.025（片側）で制御するため、グラフィカルアプローチ（Bretz et al. 2009; Maurer and Bretz 2013）を用いて 3 つの主要評価項目（PFS）及び 3 つの主な副次評価項目（OS）に対する仮説を階層的に検定した。まず、試験全体の片側有意水準 0.025 を、ITT 集団での投与群 A と投与群 B の PFS の比較（H_1、$\alpha = 0.005$）、及び *ESR1* 変異検出集団での投与群 A と投与群 B の PFS の比較（H_2、$\alpha = 0.02$）に振り分けた。ITT 集団又は *ESR1* 変異検出集団のいずれかで投与群 A と投与群 B の PFS の比較検定の結果が統計学的に有意であった場合にのみ、ITT 集団での投与群 C と投与群 A の PFS を検定することとした（H_3）。OS に関する主な副次仮説は、対応する PFS に関する主要仮説が棄却された場合にのみ検定することとした（第 2.7.6.8.1 項）。

各評価項目に割り振られた有意水準及び、各評価項目の実際の有意水準は以下の通りであった（表 2.5.4.1-1）。

表 2.5.4.1-1　各評価項目に対する初期有意水準及び実際の有意水準の要約（JZLC 試験）

Endpoint	**Initial Significance Level (2-sided)**	**Observed P-value**	**Statistically Significant**	**Updated Significance Level (2-sided)**
Primary Endpoint				
PFS between **imlunestrant** and **SOC** in the ITT population	0.01	0.1158	N	0.049993
PFS between **imlunestrant** and **SOC** in the *ESR1*m-detected population	0.04	0.0008	Y	NA (applied significance level: 0.04)
PFS between **imlun+abema** and **imlunestrant** in the ITT population	0	<0.0001	Y	NA (applied significance level: 0.011996)
Key Secondary Endpoint (OS)				
OS between **imlunestrant** and **SOC** in the ITT population	0	0.0250	N	No alpha allocated
OS between **imlunestrant** and **SOC** in the *ESR1*m-detected population	0	0.0076	N	0.0000055
OS between **imlun+abema** and **imlunestrant** in the ITT population	0	0.2540	N	0.0000016

Abbreviations: *ESR1*m = *ESR1* mutation; ITT = intention to treat; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care.

Source: JZLC CSR Table JZLC.5.1.

＜解析対象集団と実際の被験者数＞

解析対象集団	**説明**	**投与群 A**	**投与群 B**	**投与群 C**
ITT 集団	治験薬の投与を受けた又は正しい治験薬の投与を受けたか否かにかかわらず、治験薬に無作為割り付けされたすべての被験者（同時に組み入れられたかは問わない）	331 例	330 例	213 例
投与群 A 対投与群 B	投与群 A 及び投与群 B に割り付けられたすべての被験者	331 例	330 例	NA
投与群 C の設定後に無作為割り付けされた投与群 C 対投与群 A	投与群 C の設定後に投与群 C 及び投与群 A に無作為割り付けされたすべての被験者	213 例	NA	213 例
***ESR1* 変異検出集団**	ITT 集団のうち、ベースライン時の血漿中 ctDNA 測定により *ESR1* 変異を評価可能な被験者で、*ESR1* 変異が検出された被験者集団	138 例	118 例	67 例
ORR 評価可能集団	ITT 集団のうち、ベースラインで RECIST version 1.1 に準ずる測定可能病変を有していた被験者集団	262 例	251 例	167 例
PRO 集団	ITT 集団のうち、1 つ以上の PRO 評価を完了した集団	313 例	317 例	204 例

2.5.4.1.3 重要な試験デザインの変更

当初、JZLC 試験はイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）と標準内分泌療法群（投与群 B）の 2 群比較として計画し、両群の PFS を比較することを主要目的として開始した。その後、治験実施計画書 a 版への改訂に伴い、イムルネストラントとアベマシクリブの併用投与群（投与群 C）を追加し、投与群 C と投与群 A の PFS の比較も主要評価項目に追加した。その後さらに治験実施計画書 b 版への改訂に伴い、*ESR1* 変異検出集団での投与群 A と投与群 B の PFS の比較も主要評価項目に追加した。これらの改訂は無益性を判断するための中間解析よりも前に実施され、試験全体の第 1 種過誤の確率を制御した上で、主要目的に対する検出力を担保するための症例数及び主要目的を検証するための統計解析を事前規定した（第 2.7.6.8.1 項）。

2.5.4.2 試験結果

2.5.4.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

全体として、JZLC 試験に登録された被験者の特徴は、ER+かつ HER2-、局所進行又は転移再発乳癌の実際の患者集団を反映しており、CDK4/6 阻害剤の併用有無を問わず、内分泌療法の治療歴を有していた。これらの被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間で特筆すべき差はなく類似していた。すべての層別因子（CDK4/6 阻害剤による治療歴の有無、内臓転移の有無、及び地域）は、*ESR1* 変異検出集団の中でも均等に分布していた。

適切な被験者数と、AI ベースの前治療を受けた患者における既知の *ESR1* 遺伝子変異の割合（最大 50%; Zundelevich et al. 2020; Bhave et al. 2024）を踏まえると、投与群間での *ESR1* 遺伝子変

異を有する被験者の割合の均衡が取れることが予想された。このため、循環腫瘍 DNA アッセイによる血漿中のベースライン *ESR1* 変異状態は治験治療開始前に収集したものの、*ESR1* 遺伝子変異の有無は層別因子として含めなかった。実際に本試験に登録された 874 人の被験者のうち、全体の 37.0%に *ESR1* 変異が検出され、これは、一次及び二次内分泌療法を受ける ER+かつ HER2-転移性乳癌患者の一般的な集団を反映していた。*ESR1* 遺伝子変異の検出率は、予想された通り、投与群間でおおむね均衡が取れていた（投与群 A 41.7%、投与群 B 35.8%、投与群 C 31.5%）。

投与群 B に割り付けられた 330 例の被験者のうち、大多数（88%、292 例）はフルベストラントを投与し、残りの被験者（10%、32 例）がエキセメスタンを投与した。これは、転移再発乳癌に対する実際の治療状況を反映していた。6 例の被験者は無作為化されたが、治験薬を投与しなかった。治験薬の投与を中止した被験者のほとんどは、疾患進行を理由に投与を中止した（投与群 A 72.2%、投与群 B 78.2%、投与群 C 53.1%）。ただし、投与群 C は被験者の登録開始から約 6 ヵ月後に追加されたため、中止割合が投与群 A 及び B と比較して低かった。

すべての投与群で、有害事象による中止（第 2.5.5.4.4 項及び第 2.5.5.5.4 項）や死亡（第 2.5.5.4.2 項及び第 2.5.5.5.2 項）は少数であった。

＜*ESR1* 変異検出集団＞

ESR1 評価可能集団 853 例のうち、*ESR1* 変異検出集団は 323 例（37.8%）、*ESR1* 変異非検出集団は 530 例（62.1%）であった。

ESR1 変異の状態は層別因子ではなかったものの、*ESR1* 変異が検出された被験者の分布は投与群間で類似していた。*ESR1* 変異検出集団 323 例の内訳を以下に示す。

	無作為割付け例数	治験薬投与例数
投与群 A	138 例（42%）	137 例
投与群 B	118 例（36%）	117 例
投与群 C	67 例（32%）	66 例

データカットオフ時点で治療継続中の被験者は、投与群 A で 17 例（12.3%）、投与群 B で 4 例（3.4%）、投与群 C で 25 例（37.3%）であった。主な投与中止理由は原疾患の増悪であった。

ESR1 変異検出集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間でおおむね類似しており、数値的な差がわずかに認められたが、いずれも結果の解釈に影響を与える差ではなかった。

2.5.4.2.2 有効性の結果

JZLC 試験では、以下の 3 つの主要目的のうち、2 つの主要目的を達成した。

- ITT 集団での PFS：投与群 A と投与群 B の比較（未達成）
- *ESR1* 変異検出集団での PFS：投与群 A と投与群 B の比較（達成）
- ITT 集団での PFS：投与群 C と投与群 A の比較（達成）

2.5.4.2.2.1 ITT 集団：投与群 A 及び投与群 B の比較

投与群 A の PFS の中央値は 5.6 ヵ月（95% CI：5.3～7.3 ヵ月）、投与群 B の PFS の中央値は 5.5 ヵ月（95% CI：4.6～5.6 ヵ月）であり、投与群 A と投与群 B の間に統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.1158：実際の有意水準は表 2.5.4.1-1 を参照）。

2.5.4.2.2.2 *ESR1* 変異検出集団：投与群 A 及び投与群 B の比較

全ての事前規定された有効性の評価項目、部分集団解析、及び感度分析は、イムルネストラント単剤投与（投与群 A）が標準内分泌療法（投与群 B）に比べて良好な有効性を示した（表 2.5.4.2-1）。

表 2.5.4.2-1 投与群 A 及び投与群 B の有効性評価項目の結果要約（JZLC 試験、*ESR1* 変異検出集団）

Endpoint	Arm A Imlunestrant N=138	Arm B SOC N=118
Investigator-Assessed PFS		
Number of events, n (%)	109 (79.0)	102 (86.4)
Median, months (95% CI)	5.49 (3.91, 7.39)	3.84 (3.68, 5.52)
HR (95% CI)	0.617 (0.464, 0.821)	
p-value (2-sided)	0.0008	
6-month rate of PFS (95% CI)	44.1 (35.5, 52.4)	32.1 (23.4, 41.1)
12-month rate of PFS (95% CI)	24.5 (16.9, 32.9)	6.6 (2.7, 13.0)
BIRC-Assessed PFS		
Number of events, n (%)	74 (53.6)	71 (60.2)
Median, months (95% CI)	7.43 (4.83, 11.07)	5.49 (3.84, 6.70)
HR (95% CI)	0.657 (0.469, 0.920)	
p-value (2-sided)	0.0129	
6-month rate of PFS (95% CI)	53.4 (44.0, 62.0)	40.0 (29.6, 50.1)
12-month rate of PFS (95% CI)	37.2 (27.2, 47.2)	12.8 (5.0, 24.4)
Interim OS		
Median, months (95% CI)	NE (23.2, NE)	21.22 (16.23, 26.84)
HR (95% CI)	0.546 (0.348, 0.856)	
p-value (2-sided)	0.0076	
12-months, % (95% CI)	86.6 (79.2, 91.4)	80.4 (71.1, 87.0)
24-months, % (95% CI)	57.4 (41.4, 70.5)	42.5 (29.5, 54.9)
Median follow-up time, months	16.4	17.4
Overall Response Rate[a]		
Patients with Measurable Disease, n	112	91
ORR, % (n)	14.3 (16)	7.7 (7)
95% CI	6.3, 16.9	1.7, 10.2
Duration of Response[b]		
Median, months (95% CI)	10.02 (3.98, 14.59)	5.59 (2.92, 7.79)
Clinical Benefit Rate		
%, (n)	46.4 (64)	36.4 (43)
95% CI	38.1, 54.7	27.8, 45.1

Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category; NE = not evaluable; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care.

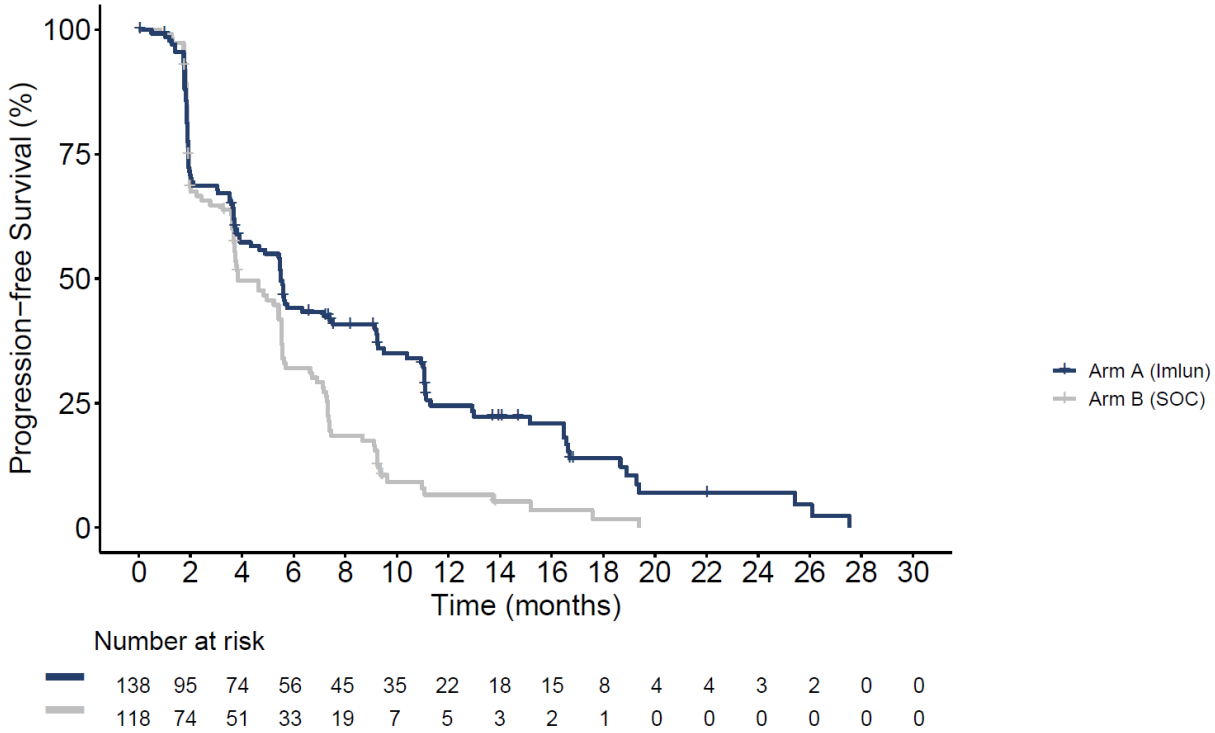
a Per investigator assessment.

b N=16 for Arm A and N=7 for Arm B.

＜PFS（主要評価項目）＞

ESR1 変異検出集団での投与群 A と投与群 B を比較した治験担当医師評価による PFS の主要解析では、統計学的に有意な結果が得られた（p=0.0008）。PFS の中央値には 1.65 ヵ月の改善が認められ、さらに投与群 A は投与群 B に対して原疾患の増悪又は死亡のリスクを 38%減少させた（HR=0.617、95% CI: 0.464～0.821）。これらは臨床的に意味のある結果であった。

さらに、6 ヵ月及び 12 ヵ月の PFS（%）は、投与群 B に比べて投与群 A で高く、12 ヵ月の PFS（%）は投与群 A で 24.5%（95% CI: 16.9～32.9）、投与群 B で 6.6%（95% CI: 2.7～13.0）であり、その差は顕著であった（図 2.5.4.2-1）。



Abbreviations: ESR1 = estrogen receptor 1; Imlun = imlunestrant; PFS = progression-free survival; SOC = investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane

Source: CSR Figure JZLC.5.5.

図 2.5.4.2-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線：投与群 A（青）と投与群 B（灰）（JZLC 試験、*ESR1* 変異検出集団）

BIRC 評価による PFS（副次評価項目）

PFS を主要評価項目とした非盲検試験において、潜在的なバイアスを軽減するための重要な解析である、BIRC 評価による PFS（HR=0.657、95% CI: 0.469～0.920）によって、治験担当医師による評価結果とおおむね一致する結果が確認された（第 2.7.3.3.2.1.2.1.1 項）。

PFS の感度分析

統計的有意性、治療効果の大きさ、及び主要な PFS 解析結果の頑健性は、ハザード比 0.532～0.637 の範囲で一貫していることを示す種々の感度分析によって支持され、標準内分泌療法と比較してイムルネストラント単剤投与による治療のベネフィットがさらに支持された（第 2.7.3.3.2.1.2.1.1 項）。

PFS の部分集団解析

治験担当医師評価による PFS について、事前に規定した部分集団での解析を実施した。

それぞれの部分集団内で観察された治療効果にはわずかな違いがあり、特に CDK4/6 阻害剤の治療歴の有無でその違いが顕著であった。一方、いずれの部分集団でもハザード比の推定値は 1 未満であり、部分集団における治療効果は全体的な治療効果と一貫していると考えられた（第 2.7.3.3.2.1.2.1.2 項）。

＜OS（主な副次評価項目）＞

データカットオフ時点では OS のイベントが十分に集積されていなかったものの（到達度：23%、情報分数：52%）、投与群 B に対する投与群 A の OS の層別ハザード比（95% CI）が 0.546（0.348～0.856）であったことから、*ESR1* 変異検出集団で、投与群 B と比較して投与群 A で OS が短縮する傾向は見られなかった。有意水準は両側 0.0000055 に設定されていたため、この中間解析では統計的有意性は達成されなかった。

＜ORR、DoR、CBR（その他の副次評価項目）＞

有効性のその他の副次的評価項目である ORR、DoR、及び CBR の結果は、すべて投与群 A が投与群 B を上回った。腫瘍反応は持続的であり、投与群 A の DoR の中央値は 10.02 ヵ月（95% CI: 3.98～14.59）、投与群 B は 5.59 ヵ月（95% CI: 2.92～7.79）であった。

2.5.4.2.2.2.1 疾患増悪後の治療アウトカム（投与群 A 対投与群 B、*ESR1* 変異検出集団）

乳癌は一度転移・再発すると根治が困難であるため、患者の QOL の維持・改善及び生存期間の延長を目的として治療が行われる。疾患が進行するにつれて治療選択肢が限られていくなか、化学療法のようなより毒性の高い治療法の開始を遅らせる治療法を開発することで、患者の QOL 維持に貢献することができると考えられる。

本試験の疾患増悪後の評価は、事前に定義された以下の探索的評価項目を用いて実施した（評価項目の詳細は治験実施計画書第 9.4.7.1 項参照）。

- TTC（無作為割付から治験薬投与中止後の最初の化学療法開始までの期間）
- CFS（無作為割付から治験薬投与中止後の最初の化学療法開始又は死亡のいずれか早い方までの期間）
- PFS2（無作為割付から次治療での PD［progressive disease］又は死亡のいずれか早い方までの期間）

ESR1 変異検出集団において、投与群 A は、投与群 B と比べて TTC を 6 ヵ月以上遅らせた。CFS でも同様の効果が観察された。これらの結果と一貫して、JZLC 試験後の治療選択に関係な

く、PFS2 は投与群 B（12.9 ヵ月）に比べて投与群 A（19.2 ヵ月）で延長が認められた（表 2.5.4.2-2）。

総じて、*ESR1* 遺伝子変異を有する HR+かつ HER2-の手術不能又は再発乳癌に対してイムルネストラントを単剤投与した場合、標準内分泌療法に比べて有効であった。

表 2.5.4.2-2 投与群 A 及び投与群 B の疾患増悪後の治療アウトカム（JZLC、*ESR1* 変異検出集団）

Endpoint	Arm A Imlunestrant N=138	Arm B SOC N=118
Time to Chemotherapy		
Received PostDisc Chemo, % (n)	42.8 (59)	55.1 (65)
Median, months (95% CI)	16.62 (11.83, NE)	10.28 (7.56, 15.21)
HR (95% CI)	0.672 (0.472, 0.957)	
Nominal p-value (2-sided)	0.0265	
Chemotherapy-Free Survival		
Median, months (95% CI)	14.69 (11.24, 17.12)	8.28 (6.11, 11.60)
HR (95% CI)	0.651 (0.474, 0.894)	
Nominal p-value (2-sided)	0.0077	
Progression-Free Survival 2		
Median, months (95% CI)	19.22 (14.49, 21.88)	12.94 (11.53, 14.59)
HR (95% CI)	0.600 (0.418, 0.861)	
Nominal p-value (2-sided)	0.0051	

Abbreviations: Chemo = chemotherapy; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category; NE = not evaluable; PFS = progression-free survival; PostDisc = post-discontinuation; SOC = standard of care.

2.5.4.2.2.3 ITT 集団：投与群 C 及び投与群 A の比較

イムルネストラントとアベマシクリブの併用投与群（投与群 C）の設定後に無作為割り付けされた ITT 集団の、イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）及び投与群 C を比較した結果を表 2.5.4.2-3 に要約した。

表 2.5.4.2-3 投与群 C 及び投与群 A の有効性評価項目の結果要約（JZLC 試験、ITT 集団）

Endpoint	Arm C Imlun+Abema N=213	Arm A Imlunestrant N=213
Investigator-Assessed PFS		
Median, months (95% CI)	9.36 (7.49, 11.86)	5.49 (3.78, 5.62)
HR (95% CI)	0.569 (0.441, 0.733)	
p-value (2-sided)	<0.0001	
6-month rate of PFS (95% CI)	65.9 (58.8, 72.2)	40.3 (33.4, 47.0)
12-month rate of PFS (95% CI)	41.8 (34.1, 49.3)	27.2 (20.7, 34.2)
BIRC-Assessed PFS		
Median, months (95% CI)	14.52 (11.37, NE)	9.23 (5.49, 13.70)
HR (95% CI)	0.617 (0.453, 0.841)	
p-value (2-sided)	0.0021	

Endpoint	Arm C Imlun+Abema N=213	Arm A Imlunestrant N=213
6-month rate of PFS (95% CI)	69.5 (62.3, 75.7)	54.3 (46.6, 61.4)
12-month rate of PFS (95% CI)	57.2 (49.0, 64.5)	44.3 (35.8, 52.4)
Interim OS		
Median, months (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (23.29, NE)
HR (95% CI)	1.337 (0.810, 2.208)	
p-value (2 sided)	0.2540	
12-month rate of OS, % (95% CI)	86.5 (80.8, 90.7)	90.2 (84.8, 93.8)
24-month rate of OS, % (95% CI)	69.7 (55.3, 80.2)	62.8 (34, 81.9)
Median follow-up time, months	13.7	13.7
Overall Response Rate[a]		
Patients with Measurable Disease, N	167	169
ORR, %	26.9	11.8
95% CI	20.2, 33.7	7.0, 16.7
Duration of Response[b]		
Median, months (95% CI)	11.07 (9.13, NE)	10.02 (6.57, 15.01)
Clinical Benefit Rate		
%, (n)	62.9 (134)	44.1 (94)
95% CI	56.4, 69.4	37.5, 50.8

Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; Imlun+Abema = imlunestrant plus abemaciclib; N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category; NE = not evaluable; PFS = progression-free survival.

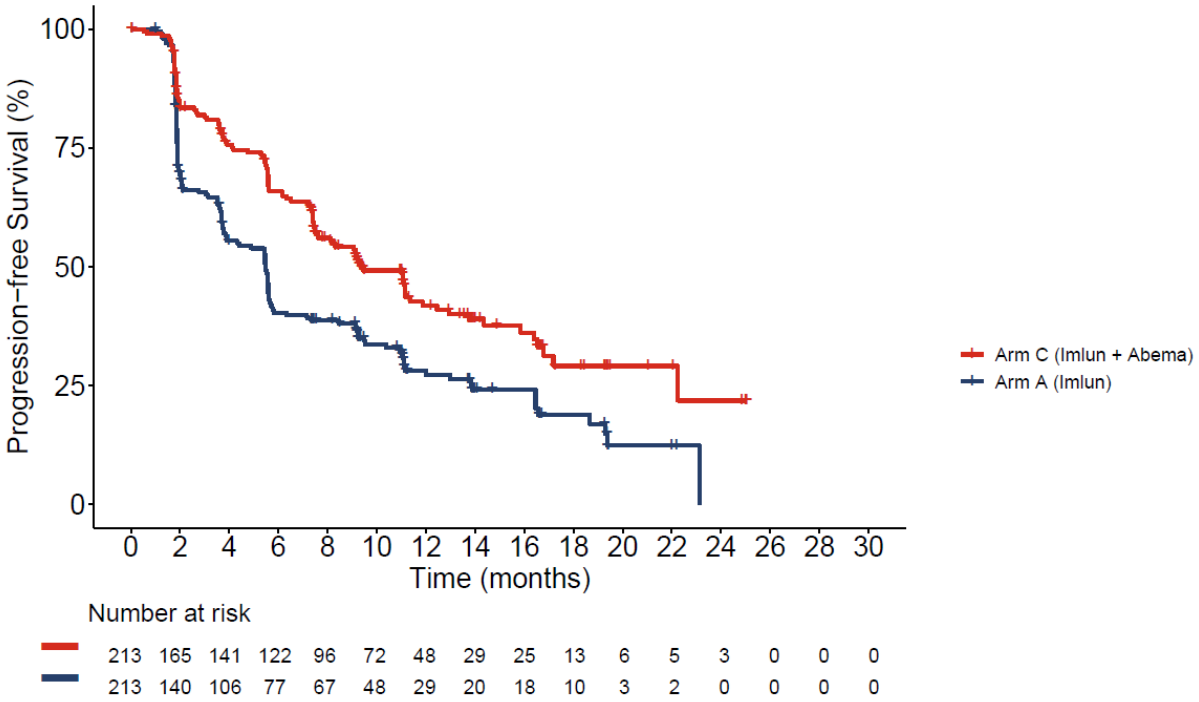
a Per investigator assessment.

b N=45 for Arm C and N=20 for Arm A.

＜PFS＞

ITT 集団でのイムルネストラントとアベマシクリブの併用投与（投与群 C）とイムルネストラント単剤投与（投与群 A）を比較した治験担当医師評価による PFS の主要解析は、統計学的に有意であった（p<0.0001）。さらに投与群 C は投与群 A に対して原疾患の増悪又は死亡のリスクを 43%減少させ（HR=0.569、95% CI: 0.441～0.733）、これは臨床的に意味のある結果であった。

さらに、6 ヵ月及び 12 ヵ月の PFS（%）は、投与群 C で顕著に高く、12 ヵ月の PFS（%）は投与群 C で 41.8%（95% CI: 34.1, 49.3）、投与群 A で 27.2%（95% CI: 20.7～34.2）であった（図 2.5.4.2-2）。



Abbreviations: Abema = abemaciclib; Imlun = imlunestrant; PFS = progression-free survival.
Source: CSR Figure JZLC.5.9.

図 2.5.4.2-2　PFS の Kaplan-Meier 曲線：投与群 C（赤）と投与群 A（青）（JZLC 試験、ITT 集団）

BIRC 評価による PFS（副次評価項目）

BIRC による PFS 評価（HR=0.617、95% CI: 0.453～0.841）によって、治験担当医師による評価結果と一致する結果が確認された（第 2.7.3.3.2.2.1.2 項）。

PFS の感度分析

統計的有意性、治療効果の大きさ、及び主要な PFS 解析結果の頑健性は、ハザード比 0.561～0.613 の範囲で一貫していることを示す種々の感度解析によって支持され、イムルネストラント単剤へのアベマシクリブ上乗せの効果がさらに支持された（第 2.7.3.3.2.2.1.2 項）。

PFS の部分集団解析

治験担当医師評価による PFS について、投与群 A 対投与群 B の評価と同様の事前に規定した部分集団での解析を実施した。結果として、すべての部分集団でハザード比の推定値が 1.0 未満であり、一貫した治療効果が示された（第 2.7.3.3.2.2.1.3 項）。

＜OS（主な副次評価項目）＞

データカットオフ時点では OS のイベントが十分に集積されておらず（到達度：15%、情報分数：25%）、いずれの投与群でも OS の中央値には達していなかった。投与群 A に対する投与群 C の OS の層別ハザード比（95% CI）は 1.337（0.810～2.208）であった。

本解析は早期に行われたため、両投与群の死亡例数の差は主に原疾患によるものと考えられた。この数値的な差は、投与群 C と比較して投与群 A が有利であることを示しているが、これは投与

群 C の設定後に無作為割付された ITT 集団（各投与群 213 例）でのデータであり、完全な ITT 集団（投与群 C：213 例、投与群 A：331 例）と比較すると、フォローアップ期間の中央値が 2～3 ヵ月短く、投与群 A での OS 総イベント数は半数未満（完全な ITT 集団での 62 件に対して 28 件）であった。事前に規定された感度分析として投与群 C と投与群 A の全被験者（331 例）で OS を比較した結果、ハザード比の数値的な差（ハザード比：1.093、95% CI：0.715～1.669）は、投与群 C の設定後に無作為化された ITT 集団よりも小さかった。

＜ORR、DoR、CBR（その他の副次評価項目）＞

有効性のその他の副次的評価項目である ORR、DoR、及び CBR の結果は、すべて投与群 C が投与群 A を上回った。

2.5.4.2.2.3.1 疾患増悪後の治療アウトカム（投与群 C 対投与群 A、ITT 集団）

投与群 C の設定後に無作為割り付けされた ITT 集団において、投与群 C は投与群 A と比べて TTC を延長した。CFS でも同様の効果が観察された。これらの結果と一貫して、JZLC 試験後の治療選択に関係なく、PFS2 は投与群 A に比べて投与群 C で延長が認められた（表 2.5.4.2-4）。

表 2.5.4.2-4 投与群 C 及び投与群 A の疾患増悪後の治療アウトカム（JZLC 試験、ITT 集団）

Endpoint	Arm C Imlun+Abema N=213	Arm A Imlunestrant N=213
Time to Chemotherapy		
Received PostDisc Chemo, % (n)	27.7 (59)	39.0 (83)
Median, months (95% CI)	NE (20.21, NE)	17.02 (12.45, NE)
HR (95% CI)	0.639 (0.458, 0.893)	
Nominal p-value (2-sided)	0.0081	
Chemotherapy-Free Survival		
Median, months (95% CI)	NE (16.39, NE)	15.54 (11.37, NE)
HR (95% CI)	0.752 (0.556, 1.018)	
Nominal p-value (2-sided)	0.0648	
Progression-Free Survival 2		
Median, months (95% CI)	NE (18.63, NE)	19.22 (16.23, 23.29)
HR (95% CI)	0.735 (0.515, 1.049)	
Nominal p-value (2-sided)	0.0887	

Abbreviations: Chemo = chemotherapy; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category; NE = not evaluable; PFS = progression-free survival; PostDisc = post-discontinuation.

2.5.4.2.2.4 *ESR1* 変異検出集団：投与群 C 及び投与群 A の比較

探索的な解析として、*ESR1* 変異検出集団での投与群 C と投与群 A の有効性を比較した結果を本項に要約した（表 2.5.4.2-5）。なお、PFS 及び OS 以外は事後解析であった。

表 2.5.4.2-5 投与群 C 及び投与群 A の有効性評価項目の結果要約（JZLC 試験、*ESR1* 変異検出集団）

Endpoint	Arm C Imlun+Abema N=67	Arm A Imlunestrant N=92
Investigator-Assessed PFS		
Median, months (95% CI)	11.10 (7.43, 13.73)	5.49 (3.78, 7.16)
HR (95% CI)	0.531 (0.351, 0.803)	
p-value (2-sided)	0.0025	
6-month rate of PFS (95% CI)	65.6 (52.3, 76.1)	41.2 (30.8, 51.4)
12-month rate of PFS (95% CI)	42.1 (27.7, 55.9)	21.7 (13.0, 31.9)
BIRC-Assessed PFS		
Median, months (95% CI)	13.73 (9.36, NE)	7.16 (3.78, 10.97)
HR (95% CI)	0.497 (0.305, 0.810)	
p-value (2-sided)	0.0044	
6-month rate of PFS (95% CI)	71.5 (58.1, 81.3)	50.8 (39.1, 61.4)
12-month rate of PFS (95% CI)	59.7 (44.8, 71.9)	31.6 (19.3, 44.7)
Interim OS		
Median, months (95% CI)	NR (18.46, NR)	23.29 (21.98, NR)
HR (95% CI)	1.519 (0.660, 3.496)	
p-value (2 sided)	0.3229	
12-month rate of OS, % (95% CI)	86.7 (75.0, 93.1)	90.8 (81.4, 95.5)
24-month rate of OS, % (95% CI)	NR (NR, NR)	35.0 (1.7,76.2)
Median follow-up time, months	12.71 (11.07,14.92)	14.32 (11.99, 16.23)
Overall Response Rate[a]		
Patients with Measurable Disease, N	54	74
ORR, % (n)	35.2 (19)	14.9 (11)
95% CI	22.4, 47.9	6.8, 23.0
Duration of Response[b]		
Median, months (95% CI)	10.15 (7.43, NE)	10.02 (3.55, NE)
Clinical Benefit Rate		
%, (n)	65.7 (44)	45.7 (42)
95% CI	54.3, 77.0	35.5, 55.8

Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; Imlun+Abema = imlunestrant plus abemaciclib; N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category; NE = not evaluable; PFS = progression-free survival.

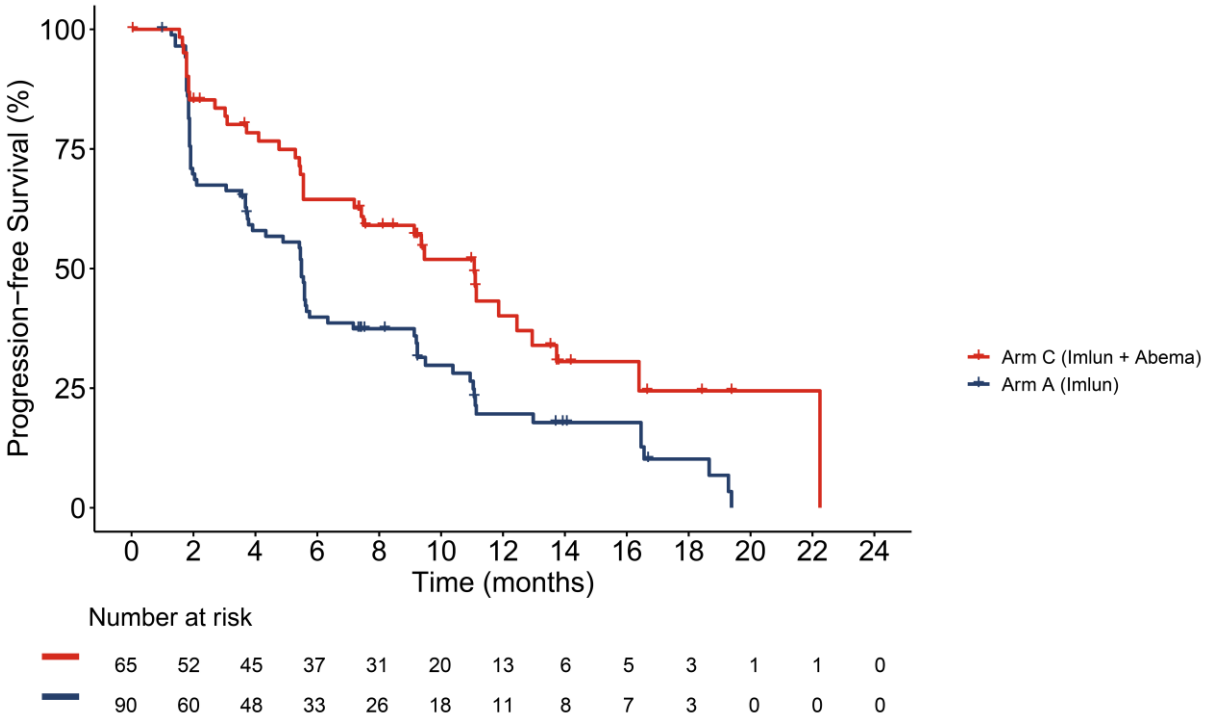
a Per investigator assessment.

b N=19 for Arm C and N=11 for Arm A.

＜PFS＞

ESR1 変異検出集団での投与群 C の PFS の中央値は 11.10 ヵ月（95% CI：7.43～13.73 ヵ月）、投与群 A の PFS の中央値は 5.49 ヵ月（95% CI：3.78～7.16 ヵ月）であり、投与群 A と比較して投与群 C で長かった。投与群 A に対する投与群 C の PFS のハザード比は 0.531（95% CI：0.351～0.803）であり、イムルネストラント単剤投与に対するアベマシクリブ上乗せの有用性が期待さ

れた。さらに、6 ヵ月及び 12 ヵ月の PFS（%）は、投与群 C で高く、12 ヵ月の PFS（%）は投与群 C で 42.1%（95% CI: 27.7～55.9）、投与群 A で 21.7%（95% CI: 13.0～31.9）であった（図 2.5.4.2-3）。



Abbreviation: Abema = abemaciclib; Imlun = imlunestrant; PFS = progression-free survival.

図 2.5.4.2-3　PFS の Kaplan-Meier 曲線：投与群 C（赤）と投与群 A（青）（JZLC 試験、*ESR1* 変異検出集団）

＜OS（主な副次評価項目）＞

データカットオフ時点では OS のイベントが十分に集積されておらず、投与群 C では死亡 11 例（16.4%）、打ち切り率 83.6%、投与群 A では死亡 13 例（14.1%）、打ち切り率 85.9%であった。投与群 A に対する投与群 C の OS の層別ハザード比は 1.519（95% CI：0.660～3.496）であった。

＜ORR、DoR、CBR（その他の副次評価項目）＞

ORR は、投与群 A と比較して投与群 C で高かった。DoR の中央値は、投与群 A（10.02 ヵ月）と投与群 C（10.15 ヵ月）で類似していた。

CBR は、投与群 A（45.7%）と比較して投与群 C（65.7%）で数値的に高かった。

2.5.4.2.2.5　日本人集団の結果

2.5.4.2.2.5.1　日本人集団の内訳及び人口統計学的特性

日本人集団

79 例の日本人被験者が無作為化された（投与群 A 31 例、投与群 B 24 例、投与群 C 24 例）。このうち、投与群 C が追加された後に投与群 A に無作為化された被験者は 26 例であった。

データカットオフ時点で治療継続中であった被験者割合について、全体集団と日本人集団の差異を以下に示す。

- 投与群 A：日本人集団と全体集団で大きな差はなかった。
- 投与群 B：全体集団（13%）と比較して日本人集団（29.2%）で高かった。
- 投与群 C：全体集団（35%）と比較して日本人集団（20.8%）で低かった。
- 投与中止理由は、いずれの投与群でも全体集団と日本人集団で大きな違いはなかった。

日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、全体集団と同様に、投与群間で類似していた。

日本人集団と全体集団の間では以下の差異が見られた。これらは国内外の治療環境の違いを反映したものと考えられる。

- *ESR1* 変異が検出された被験者の割合は、全体集団（37.0%）と比較して日本人集団（26.6%）で低かった。
- 治験実施計画書の選択基準 3a～c の規定による前治療の実施状況のうち、3a に該当する被験者の割合は、全体集団（32.3%）と比較して日本人集団（58.2%）で高かった。
- CDK4/6 阻害剤の前治療歴を有する被験者の割合は、全体集団（59.8%）と比較して日本人集団（21.5%）で低かった。

日本人 *ESR1* 変異検出集団

日本人 *ESR1* 変異検出集団に含まれた被験者の内訳は、投与群 A が 11 例、投与群 B が 6 例、投与群 C が 4 例であった。データカットオフ時点で治療継続中の被験者は、投与群 A で 3 例（27.3%）、投与群 B で 1 例（16.7%）、投与群 C で 1 例（25%）であった。主な投与中止理由は、いずれの投与群でも、原疾患の増悪及び有害事象であった。

日本人 *ESR1* 変異検出集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性については、投与群間で特筆すべき差は認められなかった。

2.5.4.2.2.5.2 投与群 A 及び投与群 B の比較：日本人 *ESR1* 変異検出集団

＜PFS＞

日本人 *ESR1* 変異検出集団の結果は、全体の *ESR1* 変異検出集団の結果と一貫していた。投与群 A の PFS の中央値には 4.16 ヵ月の延長が認められ、さらに投与群 A は投与群 B に対して原疾患の増悪又は死亡のリスクを 74%減少させた（HR=0.257、95% CI：0.050～1.307）。投与群 A 及び投与群 B の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.2-4 に示した。

＜OS＞

データカットオフ時点では OS のイベントが十分に集積されていなかったものの（投与群 A：死亡 1 例［9.1%］打ち切り率 90.9%、投与群 B：死亡 4 例［66.7%］打ち切り率 33.3%）、全体の *ESR1* 変異検出集団の結果と同様の傾向であった。

＜ORR、DoR、CBR＞

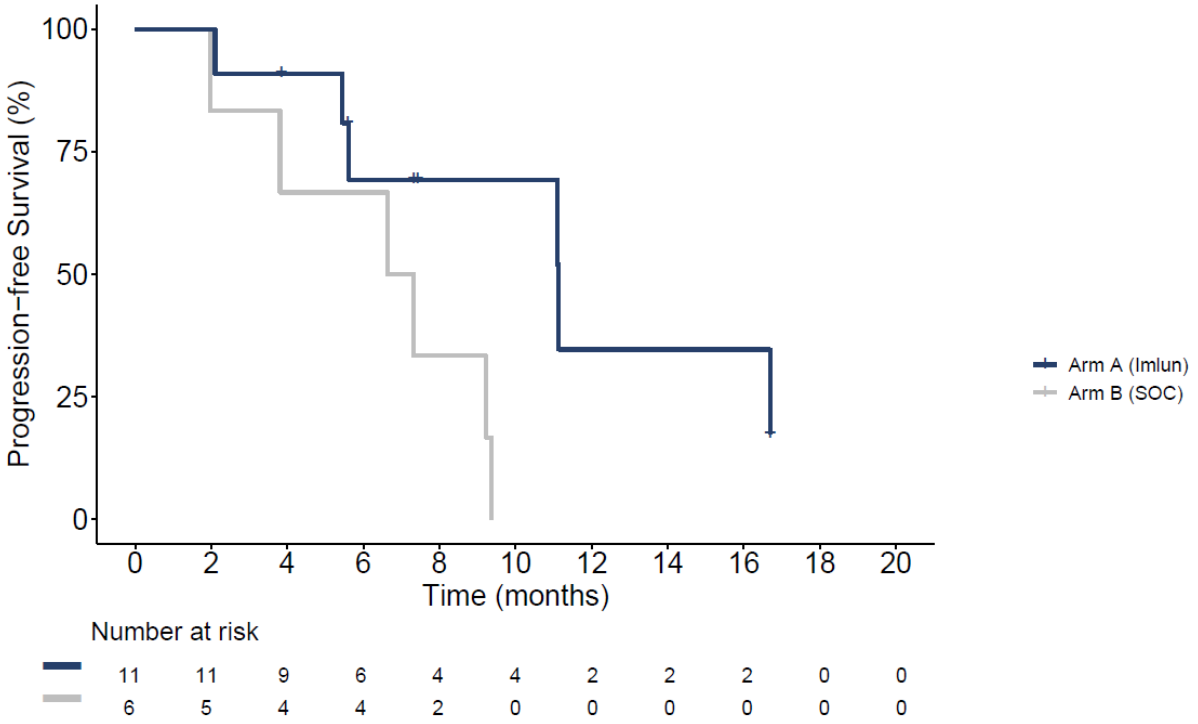
投与群 A では 2 例の PR が認められ、投与群 B では CR 及び PR はいずれも認められなかった。投与群 A で観察された DoR はそれぞれ 1.8 ヵ月（打ち切り）及び 3.7 ヵ月であった。

表 2.5.4.2-6 投与群 A 及び投与群 B の有効性評価項目の結果要約（JZLC、日本人 *ESR1* 変異検出集団）

Endpoint	Arm A Imlunestrant N=11	Arm B SOC N=6
Investigator-Assessed PFS		
Number of events, n (%)	6 (54.5)	6 (100.0)
Median, months (95% CI)	11.14 (5.45, NE)	6.98 (1.97, NE)
HR (95% CI)	0.257 (0.050, 1.307)	
p-value (2-sided)	0.0798	
6-month rate of PFS (95% CI)	69.3 (31.2, 89.1)	66.7 (19.5, 90.4)
12-month rate of PFS (95% CI)	34.6 (5.5, 67.9)	0.0 (NE, NE)
Interim OS		
Median, months (95% CI)	NR (21.98, NE)	20.11 (12.45, NE)
HR (95% CI)	< 0.001 (0, NE)	
p-value (2-sided)	0.0833	
12-months, % (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
24-months, % (95% CI)	75.0 (12.8, 96.1)	30.0 (1.2, 71.9)
Overall Response Rate[a]		
Patients with Measurable Disease, n	7	6
ORR, % (n)	28.6 (2)	0 (0)
95% CI	0.0, 62.0	N/A
Clinical Benefit Rate		
%, (n)	72.7 (8)	66.7 (4)
95% CI	46.4, 99.0	28.9, 100.0

Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category; NE = not evaluable; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care.

a Per investigator assessment.



Abbreviations: *ESR1* = estrogen receptor 1; Imlun = imlunestrant; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care (investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.)

図 2.5.4.2-4　PFS の Kaplan-Meier 曲線：投与群 A（青）と投与群 B（灰）（JZLC 試験、日本人 *ESR1* 変異検出集団）

2.5.4.2.2.5.3　投与群 C 及び投与群 A の比較：日本人集団

＜PFS＞

日本人集団での投与群 C 及び投与群 A の PFS の中央値は同程度であったものの、投与群 A に対する投与群 C の PFS のハザード比は 0.752 であり、アベマシクリブによる上乗せ効果が認められた。投与群 C 及び投与群 A の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.2-5 に示した。

＜OS＞

データカットオフ時点では OS のイベントが十分に集積されておらず、投与群 C では死亡 4 例（16.7%）、打ち切り率 83.3%、投与群 A では死亡 1 例（3.8%）、打ち切り率 96.2%であった。

＜ORR、DoR、CBR＞

ORR は、投与群 A が 15.0%（95% CI：0.0%～30.6%）、投与群 C が 16.7%（95% CI：0.0%～33.9%）であった。

CBR は、投与群 A が 61.5%、投与群 C が 66.7%であった。

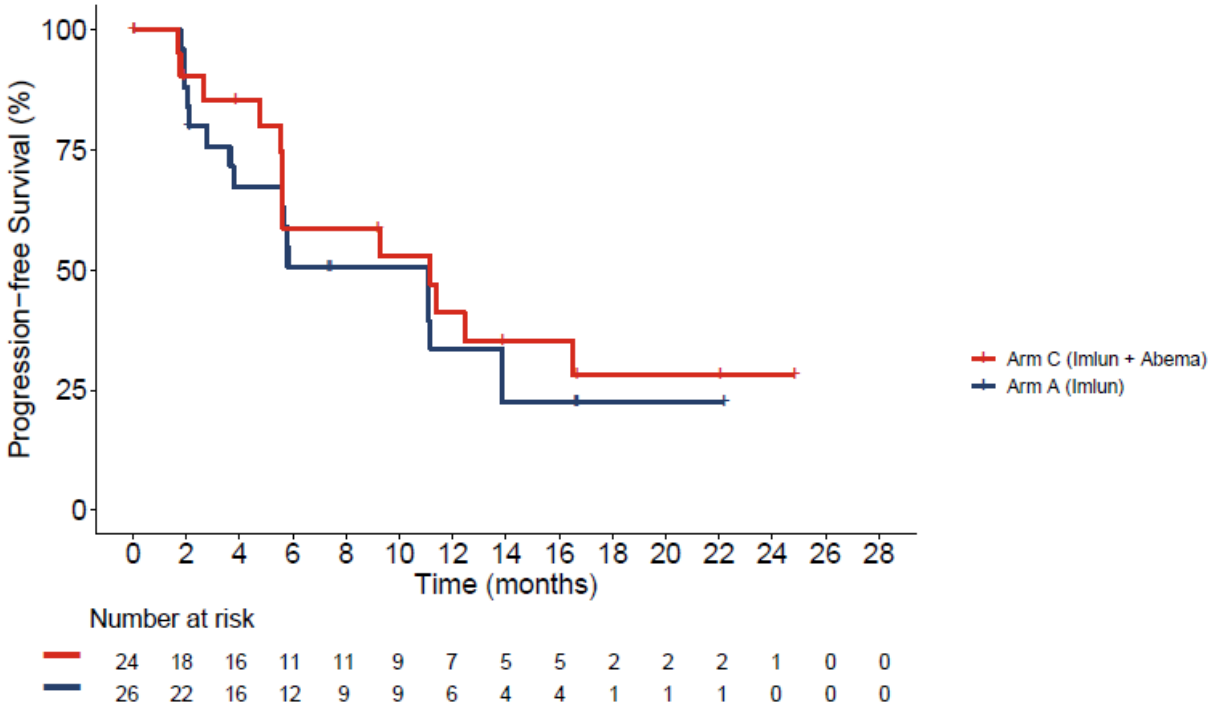
表 2.5.4.2-7 投与群 C 及び投与群 A の有効性評価項目の結果要約（JZLC 試験、日本人集団）

Endpoint	Arm C Imlun+Abema N=24	Arm A Imlunestrant N=26
Investigator-Assessed PFS		
Number of events, n (%)	13 (54.2)	17 (65.4)
Median, months (95% CI)	11.17 (5.52, NE)	11.10 (3.65, 13.83)
HR (95% CI)	0.752 (0.342, 1.656)	
p-value (2-sided)	0.4931	
6-month rate of PFS (95% CI)	58.7 (34.0, 76.9)	50.5 (29.6, 68.2)
12-month rate of PFS (95% CI)	41.1 (19.1, 62.1)	33.7 (14.9, 53.7)
Interim OS		
Median, months (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (21.98, NE)
HR (95% CI)	>9.999(0, NE)	
p-value (2 sided)	0.0443	
12-month rate of OS, % (95% CI)	87.1 (65.2, 95.7)	100.0 (100.0, 100.0)
24-month rate of OS, % (95% CI)	80.4 (54.8, 92.4)	NR (NE, NE)
Overall Response Rate[a]		
Patients with Measurable Disease, N	18	20
ORR, % (n)	16.7 (3)	15.0 (3)
95% CI	0.0-33.9	0.0-30.6
Duration of Response[b]		
Median, months (95% CI)	3.71(2.99, NE)	NR (3.71, NE)
Clinical Benefit Rate		
%, (n)	66.7 (16)	61.5 (16)
95% CI	47.8, 85.5	42.8, 80.2

Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; Imlun+Abema = imlunestrant plus abemaciclib; N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category; NE = not evaluable; PFS = progression-free survival.

a Per investigator assessment.

b N=3 for Arm C and N=3 for Arm A.



Abbreviations: Abema = abemaciclib; Imlun = imlunestrant; PFS = progression-free survival.

図 2.5.4.2-5　PFS の Kaplan-Meier 曲線：投与群 C（赤）と投与群 A（青）（JZLC 試験、日本人集団）

2.5.4.2.2.5.4　投与群 C 及び投与群 A の比較：日本人 *ESR1* 変異検出集団

＜PFS＞

日本人 *ESR1* 変異検出集団での投与群 C の PFS の中央値は 8.61 ヵ月（95% CI：1.77 ヵ月～NE）、投与群 A の PFS の中央値は 11.10 ヵ月（95% CI：2.10 ヵ月～NE）であった。投与群 A に対する投与群 C の PFS のハザード比は 1.562 であった。投与群 C 及び投与群 A の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.2-6 に示した。

＜OS＞

データカットオフ時点では、OS のイベントが十分に集積されておらず、投与群 C では死亡 1 例（25.0%）、打ち切り率 75.0%、投与群 A では死亡 1 例（14.3%）、打ち切り率 85.7%であった。

＜ORR、DoR、CBR＞

ORR、DoR 及び CBR について、投与群 A が投与群 C に比べて数値的に高かった。

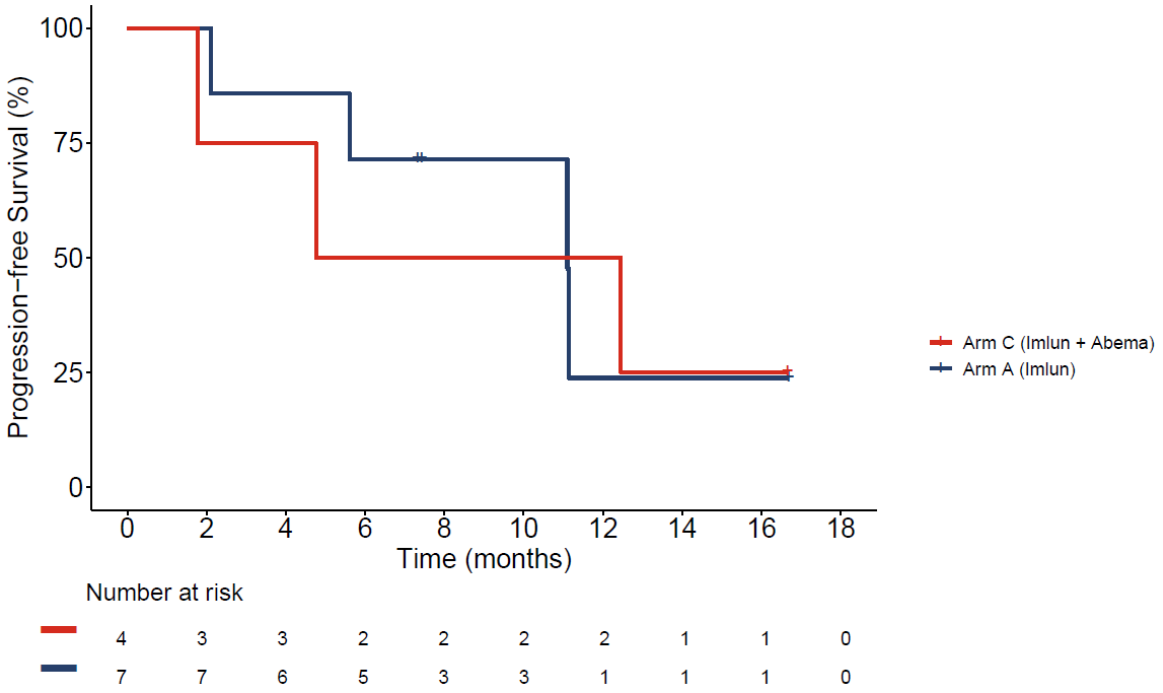
表 2.5.4.2-8 投与群 C 及び投与群 A の有効性評価項目の結果要約（JZLC 試験、日本人 *ESR1* 変異検出集団）

Endpoint	Arm C Imlun+Abema N=4	Arm A Imlunestrant N=7
Investigator-Assessed PFS		
Number of events, n (%)	3 (75.0)	4 (57.1)
Median, months (95% CI)	8.61 (1.77, NE)	11.10 (2.10, NE)
HR (95% CI)	1.562(0.208, >9.999)	
p-value (2-sided)	0.6622	
6-month rate of PFS (95% CI)	50.0 (5.8, 84.5)	71.4 (25.8, 92.0)
12-month rate of PFS (95% CI)	50.0 (5.8, 84.5)	23.8 (1.0, 63.8)
Interim OS		
Median, months (95% CI)	NR (7.59, NE)	21.98 (NE, NE)
HR (95% CI)	>9.999 (0, NE)	
p-value (2 sided)	0.3173	
12-month rate of OS, % (95% CI)	75.0 (12.8, 96.1)	100.0 (100.0, 100.0)
24-month rate of OS, % (95% CI)	NR (NE, NE)	0.0 (NE, NE)
Overall Response Rate[a]		
Patients with Measurable Disease, N	3	5
ORR, % (n)	33.3 (1)	40.0 (2)
95% CI	0.0-86.7	0.0-82.9
Duration of Response[b]		
Median, months (95% CI)	2.99	3.71
Clinical Benefit Rate		
%, (n)	75.0 (3)	85.7 (6)
95% CI	32.6, 100.0	59.8, 100.0

Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; Imlun+Abema = imlunestrant plus abemaciclib; N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category; NE = not evaluable; PFS = progression-free survival.

a Per investigator assessment.

b N=1 for Arm C and N=2 for Arm A.



Abbreviations: Abema = abemaciclib; *ESR1* = estrogen receptor 1; Imlun = imlunestrant; PFS = progression-free survival.

図 2.5.4.2-6　PFS の Kaplan-Meier 曲線：投与群 C（赤）と投与群 A（青）の比較（JZLC 試験、日本人 *ESR1* 変異検出集団）

2.5.4.2.2.6　　患者報告アウトカムの結果

投与群 A では、EORTC QLQ-C30 で評価した身体機能及び QOL が維持又は改善され、投与群 B と比較して良好な結果を示した。*ESR1* 変異検出集団において、投与群 A は、ベースラインからサイクル 7 までに身体機能の平均スコアが維持又は改善したが、投与群 B ではベースラインからの悪化が認められた。GHS/QOL の平均スコアも同様に、投与群 A ではサイクル 7 まで維持又は改善したが、投与群 B の被験者ではベースラインからの悪化が認められた。

2.5.4.3　　有効性の結論

JZLC 試験は、3 つの主要目的のうち 2 つを達成した。

イムルネストラント単剤投与は、*ESR1* 変異検出集団にて標準内分泌療法と比べて主要評価項目である治験担当医師評価による PFS を統計学的に有意に延長した。さらに原疾患の増悪又は死亡リスクを 38%減少させた（HR=0.617、95%CI：0.464～0.821）。なお、BIRC による PFS 評価や事前に規定した PFS の部分集団解析、及び主な副次評価項目も、イムルネストラント単剤投与による有効性を支持する結果を示した。日本人 *ESR1* 変異検出集団でも、全体 *ESR1* 変異検出集団の結果と同様の傾向が認められ、イムルネストラントの有効性が確認された。イムルネストラント単剤投与は、標準内分泌療法に比べて PFS の中央値を 4.16 ヵ月延長し、原疾患の増悪又は死亡のリスクを 74%減少させた。

また、ITT 集団においてイムルネストラントにアベマシクリブを併用投与した場合、イムルネストラント単剤投与と比較して主要評価項目である治験担当医師評価による PFS を統計学的に有

意に延長した。さらに原疾患の増悪又は死亡のリスクを 43%減少させた（HR=0.569、95%CI：0.441～0.733）。BIRC による PFS 評価や事前に規定した PFS の部分集団解析、及び主な副次評価項目も、アベマシクリブの上乗せ効果を支持する結果を示した。さらに、探索的な解析として評価した *ESR1* 変異検出集団での比較でも、アベマシクリブ上乗せの有用性が期待される結果が得られた。

以上の結果より、イムルネストラントは *ESR1* 遺伝子変異を有する HR+かつ HER2-の手術不能又は再発乳癌に対して優れた有効性を示すと考えられる。さらに、イムルネストラント単剤投与に対するアベマシクリブの上乗せの有用性が期待される。

2.5.5　安全性の概括評価

本申請では、日本を含む国際共同第 3 相試験（JZLC 試験）及び国際共同第 1 相試験（JZLA 試験）を評価資料として、HR+かつ HER2-の手術不能又は再発乳癌患者における下記の安全性を評価した。

- イムルネストラント単剤投与
- イムルネストラントとアベマシクリブの併用投与

安全性解析対象集団は少なくとも 1 回の治験治療を受けたすべての被験者とし、下記の被験者が含まれた。

JZLC 試験（2024 年 6 月 24 日のデータカットオフ時点での安全性解析対象集団）

- イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）327 例
- 標準内分泌療法（SOC）群（投与群 B）324 例
- イムルネストラントとアベマシクリブの併用投与群（投与群 C）208 例

JZLA 試験

- イムルネストラント（開始用量 400 mg）単剤投与を受けた被験者 51 例
- イムルネストラント（開始用量 400 mg）とアベマシクリブ（150 mg 1 日 2 回）の併用投与を受けた被験者 38 例

重篤な有害事象及び死亡を含む TEAE、臨床検査パラメータ及びバイタルサイン、並びに AESI を評価した。安全性データ全体を評価した結果、イムルネストラント単剤投与及びイムルネストラントとアベマシクリブの併用投与はいずれも臨床的に管理可能な安全性プロファイルを有しており、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が低いことから被験者は治療を継続することが可能であることが示された。

2.5.5.1　非臨床プログラムの安全性結果の概要

非臨床試験で観察されたイムルネストラントの安全性所見（第 2.4.5.1 項）は、臨床における癌の治療実態を考慮すると臨床上管理可能なものであった。そのうち、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）について考察した。

＜生殖器への影響＞

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（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。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）。この影響はイムルネストラントの薬理作用に起因し、SERD 治療クラスと一致しているため、治療時には生殖リスクを伴う。重要なことに、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

ン放出ホルモンアナログ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。また、妊娠中又は授乳中の女性にはイムルネストラントを使用すべきではなく、添付文書には、妊娠可能な女性及び男性に対して本剤投与中及び最終投与後 1 週間において効果の高い避妊法を使用することを明記する。

＜泌尿器系への影響＞

腎臓及び尿路への影響はラットに限定して認められた。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。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 倍以上）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。

これら非臨床試験で認められた潜在的な泌尿器系への毒性は、医療現場で検出及びモニタリング可能であり、臨床的に管理可能であると考えた。

＜眼水晶体への影響＞

眼水晶体への影響は、ラットに限定して、イムルネストラントを 6 ヵ月間投与した後に観察された。

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非毒性的な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。

これら非臨床試験で認められたイムルネストラントの潜在的な眼水晶体への毒性は、医療現場で検出及びモニタリング可能であり、イムルネストラントの投与を中止すると回復する可能性が高いため、臨床的に管理可能であると考えた。

2.5.5.2　イムルネストラントの曝露状況

JZLC 試験でのイムルネストラントの relative dose intensity（中央値）は、投与群 A～C いずれも 95%以上と高く、投与群間で概ね同様であった。

JZLC 試験でのイムルネストラントの被験者ごとの投与サイクル数（中央値）は、イムルネストラント単剤投与群の 6.0 サイクルと比較して、アベマシクリブ併用投与群の方が長かった（イムルネストラント、アベマシクリブとも 9.0 サイクル）。これは単剤投与と比較して併用投与で PFS が延長した（第 2.5.4.2.2.3 項）ことを反映しているとともに、治験薬の投与中止に至った有害事象が少なかった（第 2.5.5.5.4 項）ことからも併用投与の安全性プロファイルが良好であることを示している。アベマシクリブの既知のプロファイルと同様に、アベマシクリブ併用投与群で

は、アベマシクリブの relative dose intensity（中央値 88.9%）はイムルネストラント（99.7%）よりも低かった。

2.5.5.3 被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

全体として、被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、JZLC 試験の投与群間でバランスが取れていた。

JZLC 試験の無作為割付時の層別因子（CDK4/6 阻害剤による前治療歴、内臓転移の有無、及び地域）はすべて、ITT 集団及び *ESR1* 変異検出集団で投与群間で概ね均等に分布していた。なお、以下の基準に該当する患者は JZLC 試験に登録されなかった。

- 炎症性乳癌、重篤な臓器転移、肺の癌性リンパ管症、軟膜・髄膜疾患のエビデンス、又は症候性の、もしくは未治療の脳転移を有する患者
- 重篤な心臓疾患を有する患者
- 本治験への参加を妨げると治験担当医師が判断する重篤な病状を合併している患者

2.5.5.4 有害事象（イムルネストラント単剤投与）

JZLC 試験でのイムルネストラント単剤投与群での TEAE 発現状況は、SOC 群と同様であり、JZLA 試験及び JZLB 試験の安全性データとも概ね一致していた。グレードを問わない TEAE の発現割合は、SOC 群（84.3%）と比較して、イムルネストラント単剤投与群（82.6%）で同程度であった。TEAE の大半は低グレードであり、治験薬の投与中止又は投与変更に至った TEAE の発現割合が低いことから、モニタリングが可能で、臨床上管理可能であった。また、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、及び有害事象による死亡の割合はイムルネストラント単剤投与群と SOC 群で同様であった。

JZLC 試験のイムルネストラント単剤投与群での *ESR1* 変異検出集団は 327 例中 137 例であった。この 137 例における有害事象の発現状況（有害事象、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、及び有害事象による投与中止の発現割合）は、*ESR1* 変異を問わない全体集団と同様であったことから、イムルネストラント単剤投与に関する有害事象の解析では *ESR1* 変異検出集団ではなく、症例数が多く、より包括的な分析が可能である安全性解析対象集団全体の結果を評価した。

2.5.5.4.1 比較的よく見られた有害事象

TEAE の発現状況は、JZLC 試験のイムルネストラント単剤投与群と SOC 群とで同様であった。

イムルネストラント単剤投与群で比較的多く認められた TEAE（15%以上；*斜体*は統合語を示す）は、*疲労*（22.6%）、下痢（21.4%）、悪心（17.1%）であった。イムルネストラント単剤投与群で多く見られた TEAE は、SOC 群でも多く見られた（表 2.5.5.4-1）。これらの事象は、SERD の作用機序、及び転移・再発乳癌患者で一般的に見られるものと同様であった。

グレード 3 以上の TEAE の発現割合は、イムルネストラント単剤投与群（17.1%）と SOC 群（20.7%）で同程度であり、投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。これらの事象は主にグレード 3（14.1%対 16.7%）であり、主な事象は*貧血*、*好中球減少症*、γ－グルタミル

トランスフェラーゼ増加、*血小板減少症*などの臨床検査に関連していた。グレード 3 以上の TEAE の発現割合について、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

JZLC 試験で比較的よく見られた有害事象の発現割合は、JZLA 試験でイムルネストラント単剤投与を受けた被験者での発現割合と同様であった。

表 2.5.5.4-1　10%以上の被験者に認められた有害事象
（JZLC 試験：単剤投与）（安全性解析対象集団）

TEAEs, n (%)		Arm A Imlunestrant N=327		Arm B SOC N=324	
		Any Grade	Grade 3/4/5	Any Grade	Grade 3/4/5
Patients with ≥1 TEAE[a]		270 (82.6)	56 (17.1)	273 (84.3)	67 (20.7)
疲労	*Fatigue*[b]	74 (22.6)	1 (0.3)	43 (13.3)	2 (0.6)
下痢	Diarrhoea	70 (21.4)	1 (0.3)	38 (11.7)	0
悪心	Nausea	56 (17.1)	1 (0.3)	42 (13.0)	0
関節痛	Arthralgia	46 (14.1)	2 (0.6)	46 (14.2)	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	41 (12.5)	3 (0.9)	41 (12.7)	3 (0.9)
背部痛	Back pain	35 (10.7)	2 (0.6)	23 (7.1)	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	34 (10.4)	1 (0.3)	33 (10.2)	2 (0.6)
貧血	*Anaemia*[b]	33 (10.1)	7 (2.1)	41 (12.7)	9 (2.8)

Abbreviations: n = number of patients in the specific category; N = number of patients; SOC = standard of care; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] TEAEs occurring in ≥10% of patients in any treatment arm.

[b] Consolidated term.

2.5.5.4.2　死亡

JZLC 試験のイムルネストラント単剤投与群での死亡は 327 例中 62 例（19.0%）、SOC 群で 324 例中 90 例（27.8%）に認められた（表 2.7.4.2-6）。原疾患の増悪による死亡は、イムルネストラント単剤投与群で 62 例中 54 例（87.1%）、SOC 群の死亡例の 90 例中 80 例（88.9%）であった。

治験薬投与期間中又は治験の中止から 30 日以内の死亡数は少なく、イムルネストラント単剤投与群で 12 例（3.7%）、SOC 群で 16 例（4.9%）であった。有害事象による死亡の発現率は投与群間で同程度であり、イムルネストラント単剤投与群で 5 例（1.5%）、SOC 群で 6 例（1.9%）であった。

JZLC 試験のイムルネストラント単剤投与群で有害事象により死亡した 5 例中 3 例が心臓関連事象（急性心筋梗塞、右室不全、心停止）により死亡し、このうち 2 例に発現した急性心筋梗塞及び心停止は、リスク因子（高齢者、心疾患の既往歴、高血圧、高コレステロール血症等）を有する被験者で発現した。右室不全は骨髄転移が認められている被験者で発現しており、骨髄転移が死亡に至る原因となった可能性が考えられた[1]。

[1] 承認審査に係る情報公表時に誤記を修正

残り 2 例のうち、1 例は上部消化管出血により死亡した。本事象は、治験担当医師により、慢性的な鎮痛薬の使用に起因している可能性があると判断された。別の 1 例は、治験薬の最終投与後 20 日に胃腸からの出血による血液量減少性ショックにより死亡した。

5 例中 4 例が重大な既往歴又は前治療を含む重要なリスク因子を有していた。

さらに 1 例が原疾患のために死亡したと報告されたが、治験担当医師によって致死性の高いデング熱感染に関連する敗血症性ショックを発現していたことも報告された。

JZLA 試験でイムルネストラント 400 mg の単剤投与を受けた被験者で、有害事象による死亡はなかった。

2.5.5.4.3 その他の重篤な有害事象

JZLC 試験における TE-SAE の発現割合は、イムルネストラント単剤投与群（10.4%）と SOC 群（11.4%）で同程度であった。イムルネストラントとの関連性を示すような発現パターンは見られなかった。

イムルネストラント単剤投与群で認められた主な TE-SAE（2 例以上に発現）は、胸水（4 例、1.2%）、心房細動、肺炎、肺塞栓症、発熱、及び敗血症性ショック（各 2 例、0.6%）であった。胸水は、胸水、病勢進行、又は敗血症合併のいずれかの既往歴を有する被験者で発現した。これらの事象は、既知の薬剤クラス効果、基礎疾患の影響、又はその合併症で見られるものであった。

JZLC 試験のイムルネストラント単剤投与群における TE-SAE の発現割合は、JZLA 試験でイムルネストラント単剤投与を受けた被験者で報告された割合と同様であった。

2.5.5.4.4 治験薬の投与中止及び投与変更に至った有害事象

JZLC 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は全体として低く、イムルネストラント単剤投与群（14 例、4.3%）では SOC 群（4 例、1.2%）よりも高かった。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、イムルネストラント単剤投与群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 例、0.9%）のみ、SOC 群では心停止（2 例、0.6%）のみであった。イムルネストラント投与中止に至ったアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 3 件はすべて、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

治験薬の休薬又は延期に至った有害事象（治験薬の休薬はイムルネストラント及びエキセメスタンは休薬、フルベストラントは延期でそれぞれカウント）は、SOC 群の 2 例（0.6% ; エキセメスタン）及び 21 例（7.2% ; フルベストラント）に対し、イムルネストラント単剤投与群では 34 例（10.4%）に認められた。イムルネストラント単剤投与群で、治験薬の休薬に至った主な有害事象（2 例以上に発現）は、嘔吐（5 例、1.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び COVID-19（各 3 例、0.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、貧血、下痢、好中球数減少、及び発熱（各 2 例、0.6%）であった。

治験薬の減量に至った有害事象は、治験薬の休薬又は延期よりも報告が少なく、イムルネストラント単剤投与群で 8 例（2.4%）、SOC 群では 0 例であった。治験薬の減量に至った主な有害事象（2 例以上に発現）は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 例、0.6%）のみであった。

2.5.5.5 有害事象（アベマシクリブとの併用投与）

2.5.5.5.1 比較的よく見られた有害事象

JZLC 試験での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。また、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、既承認のフルベストラントとアベマシクリブの併用レジメン（ベージニオ添付文書、2021）と同様であった。

グレードを問わないTEAEの発現割合は、アベマシクリブ併用投与群（投与群C；98.1%）で、イムルネストラント単剤投与群（投与群A；82.6%）よりも高かった。グレード3以上のTEAEの発現割合は、イムルネストラント単剤投与群（17.1%）と比較してアベマシクリブ併用投与群（48.6%）で高かった。併用投与群の TEAE は、治験薬の投与中止又は減量に至った有害事象の発現割合が低いことから、モニタリングが可能で、臨床上管理可能であると考えられる。

JZLC 試験のアベマシクリブ併用投与群での *ESR1* 変異検出集団は 208 例中 66 例であった。この 66 例における有害事象の発現状況（有害事象、グレード3以上の有害事象、重篤な有害事象、及び有害事象による投与中止の発現割合）は、*ESR1* 変異を問わない全体集団と同様であったことから、アベマシクリブとの併用投与に関する有害事象の解析では *ESR1* 変異検出集団ではなく、症例数が多く、より包括的な分析が可能である安全性解析対象集団全体の結果を評価した。

JZLC 試験のアベマシクリブ併用投与群で比較的多く認められた TEAE（40%以上；*斜体*は統合語を示す）は、下痢（86.1%）、悪心（48.6%）、*好中球減少症*（48.1%）、及び*貧血*（43.8%）であり、これはアベマシクリブの既知の TEAE プロファイルと一致していた。グレード 3 以上の TEAE の発現割合は、イムルネストラント単剤投与群（17.1%）よりもアベマシクリブ併用投与群（48.6%）で高かった（表 2.5.5.5-1）。

表 2.5.5.5-1 15%以上の被験者に認められた有害事象
（JZLC 試験：アベマシクリブ併用投与）（安全性解析対象集団）

TEAEs, n (%)		Arm C Imlun+Abema N=208		Arm A Imlunestrant N=327[a]	
		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Patients with ≥1 TEAE[b]		204 (98.1)	101 (48.6)	270 (82.6)	56 (17.1)
下痢	Diarrhea	179 (86.1)	17 (8.2)	70 (21.4)	1 (0.3)
悪心	Nausea	101 (48.6)	4 (1.9)	56 (17.1)	1 (0.3)
好中球減少症	*Neutropenia[c]*	100 (48.1)	41 (19.7)	17 (5.2)	7 (2.1)
貧血	*Anemia[c]*	91 (43.8)	16 (7.7)	33 (10.1)	7 (2.1)
疲労	*Fatigue[c]*	80 (38.5)	10 (4.8)	74 (22.6)	1 (0.3)
嘔吐	Vomiting	65 (31.3)	1 (0.5)	29 (8.9)	2 (0.6)
白血球減少症	*Leukopenia[c]*	54 (26.0)	9 (4.3)	17 (5.2)	2 (0.6)
高クレアチニン血症	*Hypercreatininaemia[c]*	45 (21.6)	2 (1.0)	9 (2.8)	1 (0.3)
腹痛	*Abdominal pain[c]*	41 (19.7)	4 (1.9)	29 (8.9)	1 (0.3)

TEAEs, n (%)		Arm C Imlun+Abema N=208		Arm A Imlunestrant N=327[a]	
		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
食欲減退	Decreased appetite	41 (19.7)	2 (1.0)	26 (8.0)	1 (0.3)
血小板減少症	*Thrombocytopenia*[c]	38 (18.3)	3 (1.4)	18 (5.5)	3 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	34 (16.3)	5 (2.4)	41 (12.5)	3 (0.9)

Abbreviations: Imlun+Abema = imlunestrant in combination with abemaciclib; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Arm A includes patients not concurrently randomized.

[b] TEAEs occurring in ≥15% of patients in any treatment arm.

[c] Consolidated term.

2.5.5.5.2 死亡

JZLC 試験のアベマシクリブ併用投与群での死亡は 208 例中 36 例（17.3%）であり、イムルネストラント単剤投与群の死亡の割合（327 例中 62 例、19.0%）と同程度であった（表 2.7.4.2-26）。死因を問わない全体集団での死亡の割合は単剤投与群と併用投与群の間で同程度であったものの、有効性解析では OS のハザード比が 1 を超えていた。その要因としては単剤投与群の被験者登録が併用投与群よりも約 6 ヵ月早く開始されたことによるものと考えられ、実際、単剤投与群のうち、併用投与群の開始後に無作為割付された被験者に限定すると、死亡の割合は、イムルネストラント単剤投与群（213 例中 28 例、13.1%）よりもアベマシクリブ併用投与群（213 例中 36 例、16.9%）の方が多かった。なお、死亡の原因はそのほとんどが原疾患の増悪によるものであった。

治験薬投与期間中又は治験の中止から 30 日以内の死亡数は少なく、併用投与群で 8 例（3.8%）であった。そのうち有害事象による死亡割合は、イムルネストラント単剤投与群（5 例、1.5%）と同様に、併用投与群（3 例、1.4%）で低かった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象による死亡は 1 例であった。併用投与群で報告された有害事象による死亡に特筆すべき発現パターンは認められなかった。

2.5.5.5.3 その他の重篤な有害事象

JZLC 試験における TE-SAE の発現割合は、アベマシクリブ併用投与群（16.8%）で、イムルネストラント単剤投与群（10.4%）よりもやや高かった。併用投与群で認められた主な TE-SAE は、既知のアベマシクリブの安全性プロファイルと一致していた。

併用投与群における治験薬との因果関係を問わない TE-SAE（1%超に発現）は、肺炎（3 例、1.4%）のみであり、そのうち治験薬との因果関係が否定できないと判断されたのは 1 例（0.5%）であった。

2.5.5.5.4 治験薬の投与中止及び投与変更に至った有害事象

JZLC 試験では、有害事象による投与中止はすべての治験薬の投与を中止した被験者を要約しており、アベマシクリブとの併用投与において、イムルネストラント及びアベマシクリブのうち

片方のみの投与を中止し、もう片方は投与を継続する場合は治験薬投与を継続したものとみなした。

JZLC 試験のアベマシクリブ併用投与群で認められた、治験薬の投与中止又は投与変更に至った有害事象プロファイルは、既知のアベマシクリブのものと概ね一致していた。

JZLC 試験において認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、併用投与群（13 例、6.3%）とイムルネストラント単剤投与群（14 例、4.3%）で同程度であった。各投与群 3 例がアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のため治験薬の投与を中止した。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加によるこれらの中止のうち、単剤投与群の 3 例及び併用投与群の 3 例中 2 例の中止は治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された。

治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、イムルネストラント単剤投与群（34 例、10.4%）よりもアベマシクリブ併用投与群（115 例、55.3%）で高かった。併用投与群で治験薬の休薬に至った主な有害事象（5%以上）は、下痢（40 例、19.2%）、好中球減少症（17 例、8.2%）、好中球数減少（15 例、7.2%）、及び悪心（12 例、5.8%）であった。

治験薬の減量に至った有害事象は、治験薬の休薬よりも報告が少なく、併用投与群で 82 例（39.4%）、イムルネストラント単剤投与群で 8 例（2.4%）であった。併用投与群で治験薬の減量に至った主な有害事象（3%以上）は、下痢（38 例、18.3%）、悪心（10 例、4.8%）、好中球減少症、及び好中球数減少（各 7 例、3.4%）であった。

2.5.5.6　注目すべき有害事象（AESI）

トランスアミナーゼ上昇は、非臨床毒性データ、健康被験者を対象としたイムルネストラントの早期試験や現在実施中の臨床試験中で確認された安全性データに基づいて、イムルネストラントの AESI とした。

トランスアミナーゼ上昇を調べるために、「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」の MedDRA 標準検索式（SMQ, standard MedDRA queries）を用いて、トランスアミナーゼの上昇を表す基本語（preferred term）を選択し、「トランスアミナーゼ上昇」イベントとして解析した。

第 2.7.4.2.1.6.3 項及び第 2.7.4.2.2.6.3 項に、JZLC 試験での AESI の概要を示した。「トランスアミナーゼ上昇」イベントを評価した結果、トランスアミナーゼ上昇は、治験薬投与開始後早期に認められ、モニタリング及び用量調整により管理可能であり、これらの事象を発現した患者の大多数が治療を継続できることが示された。

2.5.5.7　有害事象の部分集団解析

いずれの部分集団でも有害事象の発現状況は全体集団と類似しており、安全性リスクが明らかに高くなる部分集団は見られなかった（第 2.7.4.5.1 項及び第 2.7.4.5.2 項）。

2.5.5.8　日本人集団と全体集団の安全性比較の要約

日本人安全性解析対象集団に含まれた被験者は、JZLC 試験で 77 例（投与群 A：30 例、投与群 B：24 例、投与群 C：23 例）、JZLA 試験では 1 例（コホート E3；イムルネストラント単剤投与）であった。JZLA 試験の 1 例で発現した有害事象はいずれもグレード 1 で、死亡や投与中止に至っ

た有害事象はなかった。以下に、JZLC 試験での日本人安全性解析対象集団と全体集団の安全性データの比較を要約する。

＜曝露状況及び投与変更状況＞

JZLC 試験の曝露状況及び投与変更状況は、全体の安全性解析対象集団と日本人集団とで、下記を除いて同様な傾向を示した。

- Relative dose intensity は日本人集団でも全体集団と同様に、イムルネストラント単剤投与群及び SOC 群で高かったが、併用投与群（イムルネストラント 86.2%、アベマシクリブ 62.6%）では全体集団（イムルネストラント 97.7%、アベマシクリブ 88.9%）より低かった。

＜人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性＞

日本人 ITT 集団での人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、全体の ITT 集団と同様に、投与群間でおおむね均衡がとれていた。CDK4/6 阻害剤の治療歴を有する被験者の割合が全体集団と比べて日本人集団で低かった（日本人集団 21.5%及び、全体集団 59.8%）など、いくつかの項目で全体集団と日本人集団との間に差異が見られたものの、安全性データの解釈に影響するものではなかった。

＜有害事象の要約＞

JZLC 試験における日本人集団に、有害事象による死亡は認められなかった。日本人集団の被験者数は限られているものの、併用投与群のグレード 3 以上の有害事象及び有害事象による投与中止の発現割合が全体集団（48.6%及び 6.3%）と比べて日本人集団（60.9%及び 17.4%）で高かったことを除いて、有害事象の発現状況は、全体集団と日本人集団で概ね同様であった（表 2.5.5.8-1）。

表 2.5.5.8-1 有害事象の発現状況の比較（JZLC 試験）
（安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）

n (%)	Arm A Imlunestrant		Arm B Fulvestrant / Exemestane		ArmC Imlunestrant + Abemaciclib	
	Overall [a] N=327	Japan [b] N=30	Overall [a] N=324	Japan [b] N=24	Overall [a] N=208	Japan [b] N=23
Patients with ≥ 1 TEAE	270 (82.6)	27 (90.0)	273 (84.3)	19 (79.2)	204 (98.1)	23 (100.0)
Related to study treatment	160 (48.9)	14 (46.7)	104 (32.1)	10 (41.7)	197 (94.7)	23 (100.0)
Patients with Grade ≥ 3 TEAE	56 (17.1)	3 (10.0)	67 (20.7)	3 (12.5)	101 (48.6)	14 (60.9)
Related to study treatment	15 (4.6)	0	6 (1.9)	0	85 (40.9)	11 (47.8)
Patients with ≥1 TE-SAE	46 (14.1)	2 (6.7)	55 (17.0)	2 (8.3)	42 (20.2)	3 (13.0)
Related to study treatment	6 (1.8)	1 (3.3)	1 (0.3)	0	14 (6.7)	1 (4.3)
Patients who discontinued study treatment due to AE	14 (4.3)	2 (6.7)	4 (1.2)	0	13 (6.3)	4 (17.4)
Patients who died due to AE on study treatment	5 (1.5)	0	4 (1.2)	0	5 (2.4)	0
Patients who died due to AE within 30 days of discontinuation from study treatment	0	0	2 (0.6)	0	1 (0.5)	0

a Safety population
b Japan Safety Population
Abbreviations: AE = adverse event; N = number of subjects in Safety Population or Japan Safety Population; n = number of patients in the specific category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event, TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.

＜比較的よく見られる有害事象＞

JZLC 試験の日本人集団で認められた主な有害事象（5%以上）のうち、日本人集団での発現割合が全体集団より 10%以上高い TEAE は、イムルネストラント単剤投与群ではなかったが、併用投与群では下記の事象が該当した。

- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（日本人集団 30.4%、全体集団 16.3%、以下同順）
- *発疹*（30.4%、10.1%）
- 倦怠感（17.4%、3.8%）
- 挫傷（13.0%、1.4%）

であった。グレード 3 以上の有害事象の発現割合で、日本人集団での発現割合が全体集団より 5%以上高い TEAE は、イムルネストラント単剤投与群では癌疼痛（日本人集団で 6.7%、全体集団で 1.2%）、併用投与群では下記の事象が該当した。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（日本人集団 21.7%、全体集団 4.8%、以下同順）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（8.7%、2.4%）
- 白血球減少症（13.0%、4.3%）
- *発疹*（13.0%、1.4%）

であった。

＜重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は投与変更に至った有害事象＞

日本人被験者で認められた重篤な有害事象は、全体集団と比べて明らかに発現割合が増加している事象は、イムルネストラント単剤投与群及び併用投与群いずれでもなかった。併用投与群の日本人被験者で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、全体集団と比べて発現割合は高かったが、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［2 例（8.7%）］以外は 1 例に発現した事象であった。併用投与群の日本人被験者で認められた治験薬の投与変更に至った有害事象は、全体集団と比べて高く、日本人被験者での発現割合が全体集団より 10%以上高かったのはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（日本人集団：3 例［13.0%］、全体集団：4 例［1.9%］）であった。

＜注目すべき有害事象＞

注目すべき有害事象であるトランスアミナーゼ上昇について、日本人集団で報告された TEAE はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。イムルネストラント単剤投与群では全体集団と比べていずれの事象も発現割合に 10%以上の差はなかったが、併用投与群ではいずれも日本人集団で 10%以上高かった。単剤投与群及び併用投与群ともに重篤なトランスアミナーゼ上昇はなかった。

アベマシクリブ併用投与群におけるトランスアミナーゼ上昇

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
  日本人集団：　全グレード 26.1%、グレード 3 以上 21.7%（以下同順）
  全体集団：　　13.5%及び 4.8%
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
  日本人集団：　30.4%及び 8.7%
  全体集団：　　16.3%及び 2.4%

＜その他重要と考えられる有害事象＞

下痢、悪心、及び間質性肺疾患の日本人集団での発現割合はいずれも、全グレード、グレード 3 以上ともに全体集団と大きな差はなかった。

以上、全体集団と日本人集団で、安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められず、日本人に特異的な安全性の懸念はなかった。

2.5.5.9　市販後データ

本申請時点でイムルネストラントが販売されている国又は地域はなく、市販後データは得られていない。

2.5.5.10　安全性の結論

JZLC 試験では、ER+/HER2-の局所進行（根治的手術不能）又は転移・再発乳癌患者に対する、イムルネストラント単剤投与及びイムルネストラントとアベマシクリブの併用投与の、許容可能な安全性プロファイルが示された。また JZLC 試験の結果により、JZLA 試験で得た知見が裏付けられた。

主な安全性の結果は以下のとおりである。

- イムルネストラント単剤投与では、AESI を含む比較的よく見られる TEAE は治療の早期に発現した。これらは適切なモニタリングにより臨床上管理が可能であり、大部分の患者が治療を継続することが可能であった。
- イムルネストラントとアベマシクリブの併用の場合、安全性プロファイルは個々の治療の安全性プロファイルと一致しており、相加毒性は観察されなかった。
- 死亡の大部分が原疾患の増悪によるもので、いずれの投与群においても治験薬との関連性を示すような発現パターンは認められなかった。
- イムルネストラント単剤投与の副作用の大部分は低グレードであり、添付文書などで適切な注意喚起を行い、定期的なモニタリング、及び標準的な臨床管理によって、適切に管理及び対処可能であると考えられた。
- *ESR1* 検出集団と全体集団とで、有害事象の発現状況（有害事象、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、及び有害事象による投与中止の発現割合）はいずれの投与群でも同様であった。

以上の結果より、イムルネストラント単剤投与及びアベマシクリブとの併用投与は、*ESR1* 遺伝子変異を有する HR+かつ HER2-の手術不能又は再発乳癌患者に対して良好な安全性プロファイルを有していると考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

イムルネストラントは、*ESR1* 遺伝子変異を有する HR+かつ HER2-の手術不能又は再発乳癌に対する新規の経口 SERD である。

- イムルネストラント単剤投与
- アベマシクリブとの併用投与

2.5.6.1.1 疾患又は症状

2022 年には世界でおよそ 230 万人の女性が新たに乳癌に罹患し、およそ 67 万人の女性が乳癌によって死亡したと推計される（Bray et al. 2024）。乳癌の 3 分の 2 以上は、乳癌の発生と進行の重要なドライバーである ER を発現している。ER を標的とする内分泌療法の進歩にもかかわらず、ホルモン感受性乳癌は依然として女性での癌関連死の主な原因となっている（Bray et al.2024）。

ER+転移・再発乳癌は不治の病であり、それゆえ重篤で生命を脅かす疾患と見なされており、OS の中央値は 3～5 年である（Hortobagyi et al. 2022; Meegdes et al. 2023; Cardoso et al. 2024）。一次内分泌治療としての AI と CDK4/6 阻害剤の併用療法は PFS 及び OS を劇的に改善したが、これら治療レジメンでの原疾患の増悪は内分泌療法抵抗性と関連しており、その後の治療での反応の減少及び PFS の低下につながる。リガンド非依存的な活性化をもたらす発癌性ドライバー遺伝子変異である *ESR1* 変異の発生は、内分泌療法治療歴を有する転移・再発乳癌患者の最大 50%程度で報告されている一般的な獲得耐性メカニズムである（Zundelevich et al. 2020; Bhave et al. 2024）。*ESR1* 変異は、PFS や OS の短縮など、転帰の悪化と関連している（Reinert et al.2017）。さらに、並行シグナル伝達経路は、ER シグナル伝達と相互作用するか、細胞増殖とそれに続く癌進行を独立して促進する可能性がある。一例として、PI3K/mTOR/Akt 経路の変化により、*ESR1* 変異や ER シグナル伝達とは無関係に内分泌療法に対する耐性を獲得し、患者の転帰を悪化させる可能性がある（Turner et al. 2023）。

要約すると、内分泌療法に対する抵抗性は多くの因子が関係しており、ER+/HER2-転移・再発乳癌患者に対して、ER 依存性及び ER 非依存性の疾患進行メカニズムに対処できる新たな治療が求められている。

2.5.6.1.2 現行の治療

ER+かつ HER2-転移・再発乳癌に対する一次治療では CDK4/6 阻害剤が広く使用されており、内分泌療法単独又は併用レジメンのいずれかによる治療かつ CDK4/6 阻害剤による治療歴を有する患者での PFS が短くなり、有効性が低下するなど、二次治療での内分泌療法をベースとした治療の有効性に影響を与えている。ER+かつ HER2-転移・再発乳癌には複数の二次治療選択肢があり（第 2.5.1.2 項）、特に CDK4/6 阻害剤治療中又は治療後に増悪した場合、優先される単一の推奨治療はない（NCCN 2024; Cardoso et al. 2024; Lambert et al. 2024）。

作用機序の異なる内分泌療法としてフルベストラントがよく選択される。しかし、フルベストラントは不溶性であり、経口バイオアベイラビリティが低いため、筋肉内投与が必要である。筋肉内投与は患者にとって痛みを伴い、QOL を損なう可能性がある。さらに、薬剤吸収のばらつき

により薬剤の曝露に一貫性がなくなり、特に最近のいくつかの研究で示されているように、*ESR1* 変異型転移・再発乳癌ではその有効性が制限される可能性がある（Nardone et al. 2019; Bidard et al. 2022）。

Elacestrant は欧米にて承認されている経口 SERD であり、少なくとも 1 回の内分泌療法及び CDK4/6 阻害剤による治療後に増悪した ER+、HER2-かつ *ESR1* 変異を有する転移・再発乳癌患者に対する単剤投与の治療薬として承認されている。しかし、その使用は閉経後の女性と男性に限定されており、併用療法では承認されておらず、CDK4/6 阻害剤未治療の患者を対象としたデータが不足している（ORSERDU USPI 2023）。

日本では、経口 SERD は承認されておらず、注射剤のフルベストラントのみが利用可能であるが、その他の基本的な診断方法及び標準治療に関して、日本の乳癌診療ガイドライン（2022 年版）及び米国の NCCN ガイドライン（Version 4. 2024）に大きな差異はない。

2.5.6.2 イムルネストラントの単剤投与

2.5.6.2.1 ベネフィット

ESR1 変異陽性の HR+かつ HER2-の手術不能又は再発乳癌患者に対するイムルネストラント単剤投与の主なベネフィットは、治験担当医師評価による PFS において、治験担当医師が選択した標準内分泌療法（フルベストラント又はエキセメスタン）と比較して、イムルネストラントに統計学的に有意で臨床的に意義のある改善が認められたことである。

- 原疾患の進行又は死亡が、標準内分泌療法群と比較して、イムルネストラント単剤投与群で統計学的に有意に 38%減少した（ハザード比＝0.617［95% CI：0.464～0.821］、p 値＝0.0008）。
- PFS 中央値は、標準内分泌療法よりイムルネストラント単剤投与群で 1.64 ヵ月長く、43.0%改善した。
- PFS において、中央値以降の Kaplan-Meier 曲線が標準内分泌療法群と分離しており、また 6 ヵ月及び 12 ヵ月の PFS（%）はイムルネストラント単剤投与群で高く、イムルネストラント単独投与で持続的なベネフィットを示した。

2.5.6.2.1.1 ベネフィットに関するエビデンスの強さ

頑健な試験デザインと試験実施

JZLC 試験は、実診療で遭遇する CDK4/6 阻害剤の前治療歴のある患者と未治療の患者の両方を含む、局所進行（根治的切除不能）又は転移・再発乳癌患者を正確に代表する世界中の集団を組み入れた、適切にデザインされた試験であった。試験全体の第 1 種過誤の確率を片側 0.025 で制御するため、グラフィカルアプローチを用いて 3 つの PFS 主要評価項目、3 つの主な副次評価項目（OS）に対する仮説を階層的に検定した。本試験の主要目的に対する十分な検出力を確保したサンプルサイズで、事前に規定した統計解析を実施した。

JZLC 試験は、人口統計学的及びベースラインの疾患特性（層別因子及び *ESR1* 変異を含む）に投与群間で不均衡はなく、解釈可能な試験結果を得るための適切な被験者登録及び無作為化が行われた。全体集団及び *ESR1* 変異検出集団の両方について、投与群間でバランスがとれていた。

治療前の CDK4/6 阻害剤と CDK4/6 阻害剤の選択

JZLC 試験では、一次治療として CDK4/6 阻害剤による前治療を受けた被験者が約 60%登録されており、本試験の被験者集団は実際の臨床プラクティス及びグローバルなガイドラインを反映していた。特に、米国と欧州では ER+、HER2-転移・再発乳癌の約 50%～65%が一次治療オプションとして AI 又は内分泌療法と併用して CDK4/6 阻害剤を投与されており［Flatiron Health のデータベース（2021 年～2023 年）を用いた分析、社内資料; Vieira et al.2022］、JZLC 試験の被験者集団は CDK4/6 阻害剤の前治療に関して、米国及び欧州の医療現場との整合性を示した。現在までのところ、JZLC 試験は、CDK4/6 阻害剤の治療歴に関する混合患者集団における経口 SERD 活性を評価した唯一の臨床試験である。

また、JZLC 試験では、広く処方されている CDK4/6 阻害剤（パルボシクリブ、アベマシクリブ、ribociclib［国内未承認］）のいずれかで前治療を受けた患者の登録が可能となり、世界的に処方される最も一般的な併用療法の選択肢を反映した試験集団における試験治療の効果を測定することができた。JZLC 試験で CDK4/6 阻害剤の前治療を受けた患者では、CDK4/6 阻害剤の前治療の種類は投与群間で均衡が取れていた。

臨床的意義のある有効性結果

JZLC 試験の有効性データは全評価項目で頑健かつ一貫しており、*ESR1* 変異陽性の ER+かつ HER2-の局所進行又は転移性乳癌患者に対するイムルネストラント単剤投与の臨床的に意義のあるベネフィットが示されている。イムルネストラント単剤投与群では、*ESR1* 変異検出集団において標準内分泌療法群と比較して統計学的に有意な PFS の延長が認められた。

主要評価項目である PFS の統計学的有意性、治療効果の大きさ、及び頑健性は、0.532～0.637 の範囲で一貫したハザード比を示す、事前に規定された複数の感度分析によって裏付けられた（表 2.7.3.3-10）。治験担当医師評価による PFS の統計学的に有意な延長は、BIRC 評価による PFS でも確認された（ハザード比 = 0.657［95% CI:0.469～0.920］）。主要な副次評価項目である OS は、データカットオフ時点ではイベントが十分に集積されていなかったものの（到達度 31%）、イムルネストラント単剤投与群で OS が短縮する傾向が見られた（ハザード比 = 0.546［95% CI: 0.348～0.856］、p 値 0.0076［有意水準は両側 0.0000055］）。ORR、DoR、CBR などその他の副次評価項目では、治験担当医師評価と BIRC 評価で結果は一貫していた。

イムルネストラント単剤投与は、標準内分泌療法と比較して以下のような QOL を改善した（第 5.3.5.1.1 項 JZLC 試験 治験総括報告書）。

- 化学療法までの期間を遅らせ、化学療法を伴わない生存期間を延長
- PFS2（無作為割付を行った日から次治療での病勢進行又は死亡までの期間）の改善
- EORTC QLQ-C30 により評価した身体機能と全般健康状態／QOL の改善

複数の観察研究では原疾患の増悪及び PFS の延長が患者の QOL を維持するために重要であることが示唆されており（Müller et al.2018; Mertz et al.2022）、原疾患の増悪を統計学的に有意に遅

らせ、かつ身体機能と QOL を改善することは、転移・再発乳癌患者にとって臨床的に意義があると考えられる。

部分集団での一貫した治療効果

すべての部分集団に渡り一貫した治療効果を示したことは、閉経前の女性や CDK4/6 阻害剤による治療歴のない患者など、実際に対象としている患者集団に対するイムルネストラント単剤投与によるベネフィットの一般化可能性を裏付けている。当該国際共同試験には、人口統計学的特性、前治療、ベースラインの疾患特性によって定義される幅広い患者集団が含まれていた。イムルネストラント単剤投与のベネフィットは、年齢、地域、内臓転移、CDK4/6 阻害剤による治療歴、治療ライン数などの事前に規定された部分集団間で一貫していた。なお、日本人被験者でも全体集団と同様の有効性が観察され、特筆すべき違いは認められていない。

BIRC による評価との一致が確認された治験担当医師評価

JZLC 試験は非盲検試験であったが、PFS は BIRC 評価によって確認され、治験担当医師の評価バイアスに対する懸念が軽減された。さらに、両群間の EDR（早期不一致率）及び LDR（後期不一致率）は、治験担当医師による PFS の評価バイアスが無視できる程度であったことが示唆された（第 2.7.3.3.2.1.2.1.1 項）。これらのデータから、JZLC 試験は治験担当医師により PFS が適切に評価された試験であったことが裏付けられた。

特定の *ESR1* 変異/共変異プロファイルに関わらない PFS ベネフィット

JZLC 試験データは、様々な *ESR1* 変異全般において、イムルネストラント単剤投与が標準内分泌療法よりも優れた有効性を示すものである。特に、イムルネストラントは、最も一般的な *ESR1* 変異（D538G 及び Y537S）を単一又は両方を有する被験者において有効性を示した。さらに、イムルネストラントは、D538G 変異と Y537S 変異の両方を有する被験者、及び D538G 又は Y537S に分類されない他の *ESR1* 変異を有する被験者にも有効であった。このことは、多様な *ESR1* 変異によって引き起こされる内分泌療法抵抗性に対処するイムルネストラントの可能性を示しており、これら遺伝子変異を持つ患者に有望な治療選択肢となると考えられる。

さらに、PI3K 経路と *ESR1* の共変異を有する患者（*ESR1* 変異検出集団の約 45%を占める）において、イムルネストラント単剤投与は標準内分泌療法よりも優れた PFS 延長効果を示した。

2.5.6.2.1.2 ベネフィットに関連するエビデンスの限界及び不確実性

治験担当医師評価による PFS を主要評価項目とした非盲検デザイン

JZLC 試験は、治験薬の投与経路が異なる（経口投与と筋肉内投与）ため、非盲検試験であった。主要評価項目である PFS は、非盲検試験においてバイアスをもたらす可能性のある治験担当医師による評価に基づいていたため、下記を目的として同じ評価ツール（RECIST v1.1）を用いた BIRC による評価を実施した。

- 治験担当医師による評価によって生じる可能性のあるバイアスを評価する
- 治験担当医師と BIRC による評価の間で結果が一貫していることを実証する

治験担当医師及び BIRC による評価に、同様の解析計画を適用した。さらに、主要解析の頑健性を評価するために、事前に規定された感度分析を行った。被験薬群と実薬対照群の間でバランスの取れた試験中止割合も、患者バイアスが最小限に留められたことを示唆している。

PFS 中央値の比較対象群との差が画像検査の間隔より短い

治験担当医師評価による PFS の中央値について、*ESR1* 変異検出集団におけるイムルネストラント単剤投与と標準内分泌療法群との差（1.64 ヵ月）が、8 週の画像検査間隔よりも短かくなっている。しかし、症例数設計時には標準内分泌療法群の PFS の中央値を 3.6 ヵ月と想定した上でハザード比を 0.57 と見積もったところ、得られた結果は標準内分泌療法群の PFS の中央値が 3.84 ヵ月でハザード比が 0.617（95%CI: 0.464~0.821）となり、想定通りの結果であった。また、6 ヵ月及び 12 ヵ月時点で標準内分泌療法群と比較して PFS（%）が高いことは、PFS の持続的なベネフィットを示唆している。複数の事前に規定された感度分析が一貫してイムルネストラントの治療効果を示していることもベネフィットの頑健性を裏付けている。

***ESR1* 変異状況は層別因子でないこと**

JZLC 試験は、経口の選択的エストロゲン受容体分解剤の *ESR1* 変異への影響が知られる前に計画された。JZLC 試験の計画時点で、治験依頼者は、内分泌療法治療歴のある進行乳癌における *ESR1* 遺伝子変異は十分に高い自然有病割合であり、投与群間で *ESR1* 変異状況に大きな不均衡が生じる可能性は低いと推論した。さらに、*ESR1* 変異以外の層別因子、特に CDK4/6 阻害剤の前治療（有無）及び内臓転移（有無）は、試験全体を通して重要な臨床予後因子のバランスを維持すると考えられた。

ベースラインの疾患特性は、*ESR1* 変異を有する被験者間でバランスが取れていた（表 2.7.6.8-3）。また、選択されたベースラインの予後因子（CDK4/6 阻害剤、年齢、及び骨のみの転移）で調整した Cox モデルから得られた *ESR1* 変異検出集団における PFS の事前規定された感度分析では、標準内分泌療法に対するイムルネストラント単剤投与の有益性が同様に示された。これらの結果から、*ESR1* 変異状況が層別因子でないことは得られた結果の解釈に影響しないと考えられた。

2.5.6.2.2　リスク

イムルネストラントで認められた TEAE は臨床的に管理可能であり、有害事象による治験薬の投与中止の発現割合は低い。投与群間で臨床的に意味のある TEAE 発現割合の差は認められず、報告された TEAE のほとんどが低グレードであった。

イムルネストラントの安全性データを検討した結果、イムルネストラント単剤投与での主なリスクは、ALT 及び AST 増加である。これら血清トランスアミナーゼ（ALT 及び AST）の上昇は、投与中止及び用量調整の主な原因となるため主要なリスクと考えられる。

ALT 及び AST 増加

ALT 増加による治験薬の投与中止割合は低く（327 例中 3 例、0.9%）、イムルネストラント単剤投与群でのみ発生した。AST 増加による治験薬の投与中止は報告されなかった。

ALT 又は AST 増加は、ほとんどの患者で用量調整なしに消失した。全グレード及びグレード 3 の ALT 又は AST 増加の TEAE は投与群間で同程度であった。グレード 3 以上の ALT 又は AST 増加が認められた患者は、イムルネストラントの用量調整後も概ね治験薬投与を継続することができた。肝不全又はグレード 5 の肝機能障害は報告されず、Hy's law に該当する肝障害は認められなかった。トランスアミナーゼ上昇は低グレードで、モニタリングが容易で、用量調整により管理可能であったため、ほとんどの患者が治療を継続することができた。添付文書案に概説しているように、ALT 値及び AST 値をモニタリングし、必要に応じて用量調整を行うことで、より重篤な肝障害等の予防に役立つと考えられる。

2.5.6.2.2.1　リスクに関連するエビデンスの強さ

JZLC 試験は、多様な患者集団を対象とした国際共同試験であり、イムルネストラントの安全性プロファイルを特徴づけるのに十分な安全性データベースを構築している。安全性プロファイルは、*ESR1* 変異検出集団を含む安全性解析対象集団全体で一貫していた。なお、日本人被験者と全体集団を比較して、安全性上特筆すべき違いは認められていない。

イムルネストラントに関連する ALT 及び AST 増加の主なリスクは、安全に使用するために必要なその他の重要な情報とともに、モニタリング、用量変更、支持療法のガイダンスを含め、添付文書に記載を予定している。イーライリリーアンドカンパニーはグローバルな安全性情報システムを保持しており、市販後の有害事象は包括的かつ定期的な医薬品安全性監視プログラムを通じてモニタリングされる。

2.5.6.2.2.2　リスクに関連するエビデンスの限界及び不確実性

JZLC 試験は ECOG PS 0 から 1 で、造血及び肝機能が十分な患者を登録したため、ベースラインで臓器機能が不良な患者に関するデータは限られている。重度の腎機能障害のある患者に関するデータはない。そのため、これらの患者での安全性プロファイルは十分には解明されていない。重度の腎機能障害のある患者に対するイムルネストラントの使用には、ベネフィットとリスクのバランスをとるための臨床的判断が必要になる。

JZLC 試験は非盲検であることから、有害事象報告におけるバイアスの可能性は否定できないものの、大規模な安全性データベースと、CTCAE v5.0 を用いた有害事象の収集及び分類方法を考慮すると、このバイアスは最小限である可能性が高く、安全性結果の解釈には影響しないと考える。

低頻度、長い潜伏期間、又はその両方を伴う事象に対するイムルネストラントの長期安全性は、医薬品安全性監視活動を通じて、引き続き評価する。

2.5.6.2.3 ベネフィット・リスク評価

ホルモン感受性乳癌は依然として女性で最も頻度の高い癌であり、世界中で癌関連死の主な原因となっている。ER を標的とする内分泌療法の進歩により、ER+乳癌の再発リスクは減少したが、ER+かつ HER2-の転移・再発乳癌は依然として不治であり、治療に対するアンメットメディカルニーズを示している。

内分泌療法では、主に *ESR1* 遺伝子の体細胞変異によって引き起こされる耐性がしばしば生じる。*ESR1* 変異は、転移・再発乳癌患者の疾患進行を早め、予後不良となる（Turner et al. 2023）。内分泌療法の前治療を受けた患者の最大 50%程度に *ESR1* 変異が認められる。イムルネストラントは、*ESR1* 変異を介した内分泌療法に対する耐性を克服するために最適化された治療効果を提供するために開発された経口 SERD である。

JZLC 試験では、*ESR1* 変異検出集団において、イムルネストラント単独投与により、標準内分泌療法と比較して、治験担当医師評価による PFS が、統計学的に有意で臨床的に意義ある改善を示した。イムルネストラント単剤投与は、標準内分泌療法と比較して腫瘍進行又は死亡を 38%減少させた。6 ヵ月及び 12 ヵ月後も PFS（%）が高く、イムルネストラントの持続的な有効性を示した。観察されたイムルネストラント単剤投与の PFS ベネフィットは、年齢、性別、人種/民族、地域、内臓転移、肝臓転移、骨転移のみ、CDK4/6 阻害剤による前治療歴、又は転移・再発乳癌に対する治療ライン数（一次/二次）によらず認められた。さらに、イムルネストラントの治療効果は、予後不良因子のうちで最も一般的な *ESR1* 変異を有する被験者、単一又は複数の *ESR1* 変異を有する被験者、及び内分泌療法に対する治療抵抗性の指標の一つである PI3K 経路と *ESR1* の共変異を有する被験者で観察された。

イムルネストラントは副次評価項目である ORR、DoR、及び CBR の改善を示し、PFS のベネフィットが裏付けられた。これら副次評価項目は主要評価項目と一貫しており、標準内分泌療法群よりもイムルネストラント単剤投与群に改善が見られ、イムルネストラントのベネフィットを支持するものであった。OS のデータはカットオフ時点ではイベントが十分に集積されていなかったものの、標準内分泌療法と比較してイムルネストラント単剤投与で治療された患者で有害な影響は認められなかった。さらに、イムルネストラント単剤投与は、標準内分泌療法と比較して TTC を遅らせ、化学療法を伴わない生存期間の延長を示した。また、イムルネストラントは標準内分泌療法と比較して、身体機能と QOL を改善した。

イムルネストラント単剤投与の安全性プロファイルは標準内分泌療法と比較して良好であった。観察された TEAE は低グレードで、概ね予測可能、管理可能、及び可逆的であり、治験薬の投与中止はほとんどなかった。有害事象による死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止及び投与変更の発現割合は、イムルネストラント単剤投与と標準内分泌療法で同様に低かった。主要なリスクである ALT 及び AST の増加は発現頻度が低く、標準的な医薬品安全性監視と添付文書による注意喚起により、適切なリスク最小化及び管理が可能と考えられる。この主なリスクを含め、イムルネストラントに関して明らかになったリスクは、再発・転移性乳癌に対する他の治療における既知のリスクである。治療対象となる適応症の重症度と比してイムルネストラント単剤投与に伴う TEAE の全体的な発現割合は低く、PFS、ORR、身体機能及び全体的な QOL などに見られる臨床的に意味のある改善などのベネフィットが上回ると考えられる。

CDK4/6 阻害剤の併用を含む内分泌療法をベースとした治療後に増悪した際の治療シークエンスはいまだ明確になっていないが、JZLC 試験では、*ESR1* 遺伝子変異を有する集団において、年齢、地域、内臓転移、CDK4/6 阻害剤による治療歴、治療ライン数などの事前に規定された部分集団で一貫したベネフィットを示したことから、イムルネストラントがこれらの治療シークエンスにおいて有望な治療選択肢となる。さらに、数は少ないものの、適切な卵巣機能抑制を行った閉経前の女性は、イムルネストラント単剤投与による改善を示した。イムルネストラントは、患者に臨床的に意味のある PFS ベネフィットをもたらす一方で、経口投与であるため投与が簡便で、有害事象による投与中止頻度の少ない良好な安全性プロファイルを示した。

また、JZLC 試験では部分集団解析において、既承認の SERD であるフルベストランと比較して、イムルネストラントのベネフィットを示した。標準内分泌療法群でフルベストラントの投与を受けた集団と比較してイムルネストラントは全体集団と同様に PFS 延長を示した（第 2.7.3.3.2.1.2.1.2 項）。また、PRO-CTCAE（はい／いいえ）に基づいて注射部位疼痛、注射部位腫脹、及び発赤を評価したところ、フルベストラント（筋注）を投与された被験者の約 30%で、各サイクルの第 1 週に注射部位疼痛、注射部位腫脹、及び発赤が報告された。これによりイムルネストラントは、筋注による侵襲性を軽減し、QOL を改善することが示された。国内の HR+かつ HER2-乳癌患者及び乳癌を診療する医師を対象とした調査研究では、7 割以上の医師が注射剤よりも経口剤を好むと回答し、医療リソースへの影響が医師の投与形態の選好に関係していることが報告されている（坂東 他 2024）。イムルネストラントが経口製剤であることは、筋注製剤で制限されている、患者及び医療者双方の利便性の向上が期待できる可能性がある。

以上のことから、これらのエビデンスは、*ESR1* 変異を有する HR+かつ HER2-の手術不能又は再発乳癌患者において、イムルネストラントが良好なベネフィットリスクプロファイルを有することを示した。この知見は、困難な治療環境にある、共変異をしばしば呈する HR+かつ HER2-転移・再発乳癌患者が、イムルネストラントにより転帰を改善できる可能性があることを示唆している点で特に重要である。

2.5.6.3 アベマシクリブとの併用投与

2.5.6.3.1 ベネフィット

HR+かつ HER2-の手術不能又は再発乳癌患者に対するイムルネストラントとアベマシクリブの併用療法の主なベネフィットは、治験担当医師評価による PFS において、イムルネストラント単剤投与と比較して、統計学的に有意で臨床的に意義のある改善（ITT 集団）が認められたことである。

- 原疾患の進行又は死亡が、イムルネストラント単剤投与群と比較して、イムルネストラントとアベマシクリブの併用投与群で有意に 43%減少した（ハザード比 = 0.569［95%CI：0.441～0.733］）。
- PFS 中央値は、イムルネストラント単剤投与群よりアベマシクリブとの併用投与群で 3.87 ヵ月長く、群間差は統計学的に有意であった（p 値<0.0001）。
- PFS において、ベースライン後の最初の画像評価から追跡終了まで、Kaplan-Meier 曲線が分離しており、アベマシクリブとの併用群で持続的なベネフィットを示した。

2.5.6.3.1.1　ベネフィットに関連するエビデンスの強さ

頑健な試験デザインと試験実施

第 2.5.6.2.1.1 項【頑健な試験デザインと試験実施】参照のこと。さらに、アベマシクリブとの併用群（投与群 C）は試験開始の約 6 ヵ月後から追加で開始されたことを考慮し、投与群 C と投与群 A を比較する主要解析対象集団を、投与群 C の設定後に同時に無作為割り付けされたすべての被験者とし、ベースラインの層別因子は群間で均衡していた。

臨床的意義のある PFS ベネフィット

ITT 集団において、アベマシクリブとの併用投与は、イムルネストラント単剤投与と比較して原疾患の進行又は死亡のリスクを 43%減少し、PFS 中央値は 3.88 ヵ月であった。

主要評価項目である PFS の統計学的有意性、治療効果の大きさ、及び頑健性は、ハザード比 0.561～0.613 の範囲で一貫していることを示す、事前に規定された種々の感度解析によって裏付けられた（表 2.7.3.3-21）。また、治験担当医師評価による PFS の統計学的に有意な延長は、BIRC 評価による PFS（ハザード比 0.617［95% CI : 0.453～0.841］）でも同様であることが確認された。ORR、DoR、CBR などのその他の副次評価項目も、治験担当医師評価と BIRC 評価で結果は一貫していた。有効性データは全評価項目で頑健かつ一貫しており、臨床的に意味のあるベネフィットに対する信頼性を補強するものであった。

部分集団での一貫した治療効果

すべての部分集団に渡り一貫した治療効果を示したことは、臨床現場において、イムルネストラントとアベマシクリブの併用による治療効果が意図した集団に一般化できることを裏付けている。当該国際共同試験には、人口統計学的特性、前治療の種類又は治療ライン、及びベースラインの疾患特性によって定義される幅広い患者集団が含まれていた。*ESR1* 変異の状態、年齢、地域、内臓疾患、CDK4/6 阻害剤による治療歴、治療ライン数などの事前に規定された部分集団で一貫したアベマシクリブとの併用投与による効果が認められた。

特定の *ESR1* 変異/共変異プロファイルに関わらない PFS ベネフィット

<u>*ESR1* 変異</u>

アベマシクリブとの併用投与は、以下においてイムルネストラント単剤投与と比較して PFS 延長傾向を示した。

- 単一または複数の *ESR1* 変異を有する被験者
- 最も一般的な *ESR1* 変異である D538G 又は Y537S を有する被験者
- D538G と Y537S *ESR1* 変異の両方を有する被験者

<u>PI3K 経路の変異</u>

PI3K-経路と *ESR1* の共変異を有する患者において、アベマシクリブとの併用投与は、イムルネストラント単剤投与よりも優れた PFS 延長効果を示した。

2.5.6.3.1.2　ベネフィットに関連するエビデンスの限界及び不確実性

***ESR1* 検出集団でのアベマシクリブとの併用投与の PFS は探索的な解析であること**

ESR1 変異検出集団でのアベマシクリブとの併用投与とイムルネストラント単剤投与の有効性の比較は事前規定された部分集団解析であった。*ESR1* 変異非検出集団でのイムルネストラント単剤投与の治療効果が不明であることを考慮すると、単剤投与に対するアベマシクリブ上乗せ効果が *ESR1* 検出集団で認められたことは臨床的に意味のある結果であると考えられた。

2.5.6.3.2　リスク

イムルネストラントの安全性データを検討した結果、イムルネストラント単剤投与での主要なリスクは ALT 及び AST 増加である。さらに、併用療法では、アベマシクリブの既知の安全性プロファイルと一致して、下痢及び好中球減少症が主要なリスクである。これらのリスクは、投与中止や用量調整の主な原因となるため主要なリスクと考えられる。下痢及び好中球減少症は、個々の患者に重大な影響を及ぼす可能性があるため、特に重要である。

ALT 及び AST 増加

AST 及び ALT 増加の発現割合は、イムルネストラント単剤投与群と比較して、アベマシクリブとの併用投与群で数値的に高かった。ほとんどの患者で ALT 値及び AST 値上昇が認められたが、用量調整なしで消失した。グレード 3 以上の ALT 又は AST 増加が認められたが、概ね用量調整後も治験薬投与を継続することができた。肝不全又はグレード 5 の肝機能障害は報告されず、Hy's law に該当する肝障害は認められなかった。

下痢

下痢はアベマシクリブとの併用投与群で最も多く報告された TEAE であり、下痢を発現した被験者はイムルネストラント単剤投与群よりもアベマシクリブとの併用投与群で多かった。この発現割合の増加は、アベマシクリブの安全性プロファイルから予想できるものであった。下痢の発現割合はアベマシクリブとの併用投与群で高かったものの、グレード 3 の発現割合は低く、グレード 4 又は 5 の下痢は見られなかった。グレード 3 の下痢のほとんどは各被験者で 1 回発現したものであり、最初の 1 ヵ月で最も発現頻度が高く、治験治療開始から 1 ヵ月を過ぎると発現頻度は低下した。アベマシクリブとの併用投与群では 1 例のみが下痢により治験薬の投与を中止し、イムルネストラント単剤投与群では下痢により治験薬投与を中止した被験者はなかった。

下痢は、モニタリング、止瀉薬の使用、及び必要に応じて用量調整を行うことにより、管理が可能である。

好中球減少症

好中球減少症は、グレード 3 以上の発現割合と二次感染のモニターの必要性から、アベマシクリブの AESI とされている。グレード 3 以上の好中球減少症の発現割合は、イムルネストラント単剤投与群に比べてアベマシクリブとの併用投与群の方が高かった。グレード 3 以上の事象の発現割合は最初の 2 ヵ月で最も高く、その後低下した。グレード 3 以上の事象の大半は各被験者で

1 回発現したものであり、好中球減少症による治験薬の投与中止はなかった。グレード 3 以上の好中球減少症は概して重度の感染症とは関連せず、発熱性好中球減少症の報告は 1 件のみであった。

2.5.6.3.2.1　リスクに関連するエビデンスの強さ

併用療法の主なリスクは、イムルネストラント（第 2.5.6.2.2.1 項）とアベマシクリブ（ベージニオ製品情報概要）それぞれの単剤投与での主要なリスクと一致しており、併用療法に特化した追加のリスクはない。さらに、イムルネストラントの添付文書案、アベマシクリブの添付文書、及び標準的な医薬品安全性監視活動は、主要なリスクの管理と軽減に十分であると考えられる。

イムルネストラントとアベマシクリブの併用に伴う主要なリスク（ALT及びAST増加、下痢、好中球減少症）、並びにイムルネストラントの安全な使用のためのその他すべての重要な情報は、添付文書に記載予定である。これらの主要なリスクの管理は添付文書に記載されており、これらのリスクは用量調節基準に基づき管理されるか、支持療法によって対処できる。イーライリリーアンドカンパニーはグローバルな安全性情報システムを維持しており、市販後の有害事象は包括的かつ定期的な医薬品安全性監視プログラムを通じてモニタリングされる。

2.5.6.3.2.2　リスクに関連するエビデンスの限界及び不確実性

JZLC 試験は ECOG PS 0 から 1 で造血及び肝機能が十分な患者を登録したため、ベースラインで臓器機能が不良な患者に関するデータは限られている。重度の腎機能障害のある患者に関するデータはない。低頻度、長い潜伏期間、又はその両方を伴う事象に対するイムルネストラントとアベマシクリブの併用の長期安全性は、医薬品安全性監視活動を通じて、引き続き評価する。

2.5.6.3.3　ベネフィット・リスク評価

ホルモン感受性乳癌は依然として女性で最も頻度の高い癌であり、世界中で癌関連死の主な原因となっている。ER+かつ HER2-転移・再発乳癌の二次治療の選択肢は複数あるが、特に CDK4/6 阻害剤治療中または治療後に進行した場合、推奨される単一の治療法はなく、承認された治療法では十分な PFS が得られるとは言い難い。患者が一連の治療を経るにつれて、化学療法などの追加治療は重大な毒性と関連し、QOL に影響を及ぼす。そのため一部の患者は、治療をあきらめ緩和ケアに移行する。アベマシクリブとの併用投与のベネフィット・リスク評価はこれらのアンメットメディカルニーズを考慮して行った。

JZLC 試験の主要解析において、イムルネストラントとアベマシクリブとの併用投与群がイムルネストラント単剤投与群に対して統計的に有意な PFS の改善を示した。また *ESR1* 変異検出集団では、アベマシクリブとの併用投与の PFS 中央値 11.1 ヵ月が、イムルネストラント単剤投与群の 5.5 ヵ月よりも長かった。イムルネストラントが *ESR1* 変異検出集団で標準内分泌療法を上回る改善を示したこと、またアベマシクリブとの併用投与が *ESR1* 変異検出集団で臨床的に意味のある治療効果を示したことは、アベマシクリブ（CDK4/6 阻害剤）とイムルネストラントの組み合わせが、CDK4/6 阻害剤との併用療法を含む既存の内分泌療法に対する治療耐性を克服する、相加効果を示す可能性が期待される。

さらに、JZLC 試験を中止して次治療に移行した患者では、それらの治療での PFS（PFS2）が長くなり、またより毒性の高い化学療法が必要になるまでの期間（TTC や CFS）を延長する可能性があることは、アベマシクリブとの併用投与の臨床的に意味のあるベネフィットの一つである。

副次評価項目である OS の評価に関しては、いまだ追跡期間が十分とは言えず、データカットオフ時点で OS イベントが十分に蓄積されていなかった。ITT 集団において、OS のイベント数は投与群間で大きな違いはなく、長期追跡調査における死亡は主として原疾患の増悪によるもので、試験中の有害事象による死亡はほとんどなかった。ITT 集団における OS 感度分析や、PFS2、TTC、CFS などの評価項目、BIRC 評価による PFS において、アベマシクリブとの併用投与のベネフィットを支持していた。これらのデータは、追跡期間が延びることで OS のハザード比がさらに併用投与の臨床的な有用性を示唆する結果に変わっていく可能性があることを示唆している。

アベマシクリブとの併用投与の安全性プロファイルは、イムルネストラント単剤投与の JZLC 試験データ及びアベマシクリブの既知のプロファイルと一致しており、併用により追加される毒性は特定されていない。全体集団において観察された TEAE は、概ね予測可能、管理可能、及び可逆的であった。アベマシクリブとの併用投与の主なリスクは、トランスアミナーゼの上昇、下痢、及び好中球減少症である。グレード 3 以上の TEAE の発現割合は、イムルネストラント単剤投与群よりもアベマシクリブとの併用投与群の方が高かった。しかし、重篤な事象の発現割合が比例して増加することはなかった。有害事象による治験薬の投与中止の割合は低く、両群で同程度であった。安全性プロファイルは、*ESR1* 変異検出集団と全体集団で一貫していた。主要なリスクとその他のリスクに関しては、リスク最小化策の一環として添付文書で注意喚起を行うことで十分管理可能である。適応症の重症度と比して、TEAE の全体的な発現割合は低く、PFS、ORR、PFS2、TTC 及び CFS に見られる臨床的に意味のある改善などのベネフィットが上回っている。

結論として、転移・再発乳がん患者に対して多くの治療法が利用可能になっている一方で、CDK4/6 阻害剤を使用した、又は効果が低下した患者を含むケースでは、さらなる治療法のニーズが依然として存在する。投与が簡便な経口 SERD であるイムルネストラントとアベマシクリブの併用療法は、特に、*ESR1* 遺伝子変異を有する HR+かつ HER2-の手術不能又は再発乳癌患者に対して良好なベネフィットリスクプロファイルを有し臨床的な有用性が期待される治療選択肢であると考えられる。

2.5.7 参考文献

参考文献	文献添付の有無
Baird R, Oliveira M, Ciruelo Gil EM, et al. 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 Res*. 2021;81(4_suppl): PS11-05. Accessed October 01, 2024. https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-PS11-05	無
Bhagwat SV, Zhao B, Shen W, et al. Abstract 1236: Preclinical characterization of LY3484356, a novel, potent and orally bioavailable selective estrogen receptor degrader (SERD). *Cancer Res*. 2021;81(13_Supplement):1236-1236.	有
Bhave MA, Quintanilha JCF, Tukachinsky H, et al. Comprehensive genomic profiling of ESR1, PIK3CA, AKT1, and PTEN in HR(+)HER2(-) metastatic breast cancer: prevalence along treatment course and predictive value for endocrine therapy resistance in real-world practice. *Breast Cancer Res Treat*. 2024;207(3):599-609.	有
Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial [published correction appears in J Clin Oncol. 2023 Aug 10;41(23):3962]. *J Clin Oncol*. 2022;40(28):3246-3256.	有
Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263.	有
Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Stat Med*. 2009;28(4):586-604.	有
Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast*. 2024;76:103756.	有
Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(1):djt337.	有
Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM et al. Biomarker Changes During Neoadjuvant Anastrozole, Tamoxifen, or the Combination: Influence of Hormonal Status and HER-2 in Breast Cancer—A Study from the IMPACT Trialists. Journal of Clinical Oncology 2005;23(11):2477-2492.	有
Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.	有
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.	有
Harrison M, Laight A, Clarke DA, et al. 564 Pharmacokinetics and metabolism of fulvestrant after oral, intravenous and intramuscular administration in healthy volunteers. *EJC Supplements* 2003;1(5):S171.	有
Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(10):942-950.	有
Jeselsohn R, Yelensky R, Buchwalter G, et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor-α mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;20(7):1757-1767.	有
Jhaveri KL, Lim E, Jeselsohn R, et al. Imlunestrant, an Oral Selective Estrogen Receptor Degrader, as Monotherapy and in Combination With Targeted Therapy in Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Phase Ia/Ib EMBER Study. J Clin Oncol. Published online September 6, 2024. doi:10.1200/JCO.23.02733 Accessed October 21, 2024.	無
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). *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):1017. Accessed October 01, 2024. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1017	無

参考文献	文献添付の有無
Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019;5:5. Published 2019 Jan 17. doi:10.1038/s41523-018-0097-z	有
Kalinsky K, Bianchini G, Hamilton EP, et al. Abemaciclib plus fulvestrant vs fulvestrant alone for HR+, HER2- advanced breast cancer following progression on a prior CDK4/6 inhibitor plus endocrine therapy: primary outcome of the phase 3 postMONARCH trial. Abstract presented at: 2024 ASCO Annual Meeting II; June 05, 2024; Chicago, IL. Accessed October 01, 2024. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA1001	無
Lambert V, Kane S, Howidi B, et al. Systematic literature review of real-world evidence for treatments in HR+/HER2- second-line LABC/mBC after first-line treatment with CDK4/6i. *BMC Cancer*. 2024;24(1):631.	有
Lei JT, Anurag M, Haricharan S, et al. Endocrine therapy resistance: new insights. *Breast*. 2019;48(Suppl1):S26-S30.	有
Llombart-Cussac A, Harper-Wynne C, Perello A, et al. Second-line endocrine therapy (ET) with or without palbociclib (P) maintenance in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR[+])/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2[-]) advanced breast cancer (ABC): PALMIRA trial. *J Clin Oncol* 2023;41:16_suppl, 1001.	有
Maurer W, Bretz F. Memory and other properties of multiple test procedures generated by entangled graphs. Stat Med. 2013;32(10):1739-1753. https://doi.org/10.1002/sim.5711	有
Meegdes M, Geurts SME, Erdkamp FLG, et al. Real-world time trends in overall survival, treatments and patient characteristics in HR+/HER2- metastatic breast cancer: an observational study of the SONABRE Registry. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;26:100573.	有
Mertz S, Benjamin C, Girvalaki C, et al. Progression-free survival and quality of life in metastatic breast cancer: The patient perspective. *Breast*. 2022;65:84-90.	有
Müller V, Nabieva N, Häberle L, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*. 2018;37:154-160.	有
Nardone A, Weir H, Delpuech O, et al. The oral selective oestrogen receptor degrader (SERD) AZD9496 is comparable to fulvestrant in antagonising ER and circumventing endocrine resistance. *Br J Cancer*. 2019;120(3):331-339.	有
National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 4.2024). Accessed August 1, 2024.	有
Neupane N, Bawek S, Gurusinghe S, et al. Oral SERD, a novel endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2024;16(3):619.	有
ORSERDU™ (elacestrant) United States Prescribing Information (USPI). Stemline Therapeutics, Inc., New York, NY. 2023 (revised May 2023). Accessed October 01, 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217639Orig1s001lbl.pdf	無
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.	有
Reinert T, Saad ED, Barrios CH, Bines J. Clinical implications of ESR1 mutations in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Front Oncol*. 2017;7(26):1-9.	有
Robertson JFR, Evans A, Henschen S, et al. A Randomized, Open-label, Presurgical, Window-of-Opportunity Study Comparing the Pharmacodynamic Effects of the Novel Oral SERD AZD9496 with Fulvestrant in Patients with Newly Diagnosed ER^+ $HER2^-$ Primary Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;26(16):4242-4249.	有
Robertson JFR, Errikstein B, Osborne KC, et al. Pharmacokinetic profile of intramuscular fulvestrant in advanced breast cancer. *Clin Pharmacokinet.* 2004a;43(8):529-538.	有
Robertson JFR, Harrison M. Fulvestrant: pharmacokinetics and pharmacology. *Br J Cancer*. 2004b;90(suppl1):S7-S10.	有
Robinson DR, Wu YM, Vats P, et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat Genet*. 2013;45(12):1446-1451.	有
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.	有

参考文献	文献添付の有無
Sledge GW Jr., Toi M, Neven P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: a randomized clinical trial. *JAMA oncol*. 2020,6(1):116-124.	有
Telli ML, Chang ET, Kurian AW, et al. Asian ethnicity and breast cancer subtypes: a study from the California Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(2):471-478.	有
Toy W, Weir H, Razavi P, et al. Activating ESR1 mutations differentially affect the efficacy of ER antagonists. *Cancer Discov*. 2017;7(3):277-287.	有
Toy W, Shen Y, Won H, et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet*. 2013;45(12):1439-1445.	有
Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(22):2058-2070.	有
Turner NC, Swift C, Kilburn L, et al. ESR1 mutations and overall survival on fulvestrant versus exemestane in advanced hormone receptor-positive breast cancer: A combined analysis of the Phase III SoFEA and EFECT trials. *Clin Cancer Res*. 2020;26(19):5172-5177.	有
VandeKopple M, Mur C, Shen W, et al: 41P Preclinical characterization of imlunestrant, an oral brain-penetrant selective estrogen receptor degrader with activity in a brain metastasis (BM) model. *Ann Oncol*. 2023;8(1):101265.	有
van Kruchten M, de Vries EG, Glaudemans AW, et al. Measuring residual estrogen receptor availability during fulvestrant therapy in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Discov*. 2015;5(1):72-81.	有
Vieira C, Piperis MN, Sagkriotis A, Cottu P. Systemic treatment for hormone receptor-positive /HER2-negative advanced/metastatic breast cancer: a review of European real-world evidence studies. Crit Rev Oncol Hematol. 2022;180:103866. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103866	有
Zundelevich A, Dadiani M, Kahana-Edwin S, et al. *ESR1* mutations are frequent in newly diagnosed metastatic and loco-regional recurrence of endocrine-treated breast cancer and carry worse prognosis. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):16.	有
フェソロデックス[添付文書]. アストラゼネカ株式会社; 2024; 2. Accessed October 01, 2024. https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/670227_42914 21G1020_1_13	無
国立がん研究センターがん情報サービス がん統計予測 2023. Accessed January 30, 2024. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html	無
小向 敦子, 高橋 有里, 鈴木 美代子　他. 抗エストロゲン薬筋注後に発生する硬結の特徴と看護師の対応.岩手県立大学看護学部紀要, 2021;23:47−58.	有
日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン 2022 年版. Accessed January 30, 2024. https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/	無
原 好恵, 篠崎 惠美子. 油性注射剤における筋肉内注射技術と硬結発生の実態に関する調査. 日本看護技術学会誌, 2017;16:51-60.	有
坂東 裕子, 飯田 真由美, 谷澤 欣則　他. ホルモン受容体陽性・ヒト上皮成長因子受容体 2 型陰性乳癌の内分泌療法における治療選好とアンメットニーズ：患者・医師サーベイ研究, 2024;73:855-881.	有
ベージニオ[添付文書]. 日本イーライリリー株式会社; 2021; 12. Accessed October 01, 2024. https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530471_4291054F1026_1_07	無