イムルリオ錠 200mg

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 2
2.7.1.1 背景及び概観 2
2.7.1.1.1 製剤開発の概要 3
2.7.1.1.1.1 臨床試験に使用した製剤（表 2.7.1.1-1） 3
2.7.1.1.2 生物薬剤学試験の方法及び根拠 4
2.7.1.1.3 分析法の概観 5
2.7.1.1.3.1 分析法バリデーションの概観（表 2.7.1.4-1～表 2.7.1.4-5） 5
2.7.1.1.4 *In vivo* での製剤特性の概観 6
2.7.1.2 個々の試験結果の要約（表 2.7.1.2-1、表 2.7.1.2-2） 7
2.7.1.2.1 JZLE 試験：[14C]-イムルネストラントのマスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティ 10
2.7.1.2.2 JZLD 試験：食事摂取及び胃内 pH 変化がイムルネストラントの PK に及ぼす影響 13
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 19
2.7.1.3.1 絶対的バイオアベイラビリティ 19
2.7.1.3.2 カプセル剤と錠剤の生物学的同等性 19
2.7.1.3.3 低脂肪食摂取がイムルネストラントの PK に及ぼす影響（表 2.7.1.2-4） 19
2.7.1.3.4 オメプラゾールによる胃内 pH 変化がイムルネストラントの PK に及ぼす影響（表 2.7.1.2-6） 19
2.7.1.3.5 用量比例性（表 2.7.1.3-1、図 2.7.1.3-1、図 2.7.1.3-2） 19

略語一覧

略語	定義
AUC	血漿中濃度 - 時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve）
AUC0-∞	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）
$AUC_{0\text{-}tlast}$	0 時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration）
$AUC_{0\text{-}24}$	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from zero to 24 h）
$AUC_{0\text{-}264}$	0 時間から 264 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from zero to 264 h）
BA	バイオアベイラビリティ（bioavailability）
BE	生物学的同等性（bioequivalence）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma drug concentration）
ER+	エストロゲン受容体陽性（estrogen receptor-positive）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice）
HER2-	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 陰性（human epidermal growth factor receptor 2 negative）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー（high-performance liquid chromatography）
ISR	Incurred sample reanalysis
LC+AMS	液体クロマトグラフー加速器質量分析法（liquid chromatography-accelerator mass spectrometry）
LC-MS/MS	液体クロマトグラフータンデム型質量分析法（liquid chromatography with tandem mass spectrometry）
LLOQ	定量下限（lower limit of quantification）
MS/MS	タンデム質量分析法（tandem mass spectrometry）
MTT	平均通過時間（mean transit time）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PopPK	母集団薬物動態（population pharmacokinetics）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time of maximum observed plasma drug concentration）
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
ULOQ	定量上限（upper limit of quantitation）

試験名一覧

略語	正式名	添付資料番号
JZLD	J2J-MC-JZLD	5.3.1.1.1 項
JZLE	J2J-MC-JZLE	5.3.1.1.2 項

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

開発初期の第 1 相試験では、C1 カプセル（50 mg 含量）及び C2 カプセル（100 mg 含量）を用いた。その後、より高い用量での投与が必要となったが、患者の負担を軽減する必要性から、より小さな製剤での投与を可能とするため、錠剤（200 mg の T1 錠）を開発した。T1 錠は、市販用製剤を意図した製剤であり、その後の第 1 相及び第 3 相試験で使用した。

イムルネストラントをカプセル剤（C1 及び C2）並びに T1 錠で投与したときの PK を、popPK 解析を用いて評価した。popPK 解析のデータセットには、C1 カプセル、C2 カプセル、及び T1 錠を投与した被験者それぞれ 64 例、64 例、及び 982 例が含まれた。イムルネストラントをカプセル剤（C1 及び C2）並びに T1 錠で投与したとき、カプセル剤と錠剤の PK に統計学的に有意な影響は認められなかった。

JZLD 試験では T1 錠を用いて、食事及び胃内 pH の上昇がイムルネストラントの PK に及ぼす影響を評価した。低脂肪食の摂取により、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が認められた。胃内 pH の上昇は、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。

生物薬剤学プログラムの重要な知見を以下に要約する。

- 癌患者及び妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象とした popPK 解析の結果、カプセル剤（C1 及び C2）群と T1 錠との間で、イムルネストラントの吸収速度（MTT により推定）及びバイオアベイラビリティに統計学的に有意な差は認められなかった。したがって、イムルネストラントの PK は、カプセル剤と錠剤の製剤の違いによる影響を受けないと考えられた。
- ER+/HER2-局所進行性又は転移・再発乳癌患者及び ER+再発・治療抵抗性又は転移性子宮類内膜癌患者にイムルネストラント 200～1200 mg を 1 日 1 回投与（錠剤が使用可能になるまではカプセル剤が供給された）したとき、イムルネストラントの曝露量（AUC_{0-24}）は用量に比例して増加した。
- イムルネストラント 400 mg（200 mg T1 錠を 2 錠）を投与したときの経口バイオアベイラビリティの幾何平均値は 10.5%であった。
- 低脂肪食摂取後にイムルネストラント 400 mg（200 mg T1 錠を 2 錠）を経口投与したとき、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が認められた。低脂肪食摂取後にイムルネストラント 400 mg を単回経口投与したときの空腹時投与に対する $AUC_{0-tlast}$、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 1.99、2.04、及び 3.55 で、90% CI に基づきいずれも統計学的に有意な差が認められた。
- イムルネストラント 400 mg（200 mg T1 錠を 2 錠）とプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾールの併用投与は、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。オメプラゾール併用投与時のイムルネストラントの $AUC_{0-tlast}$ 及び C_{max} は、イムルネストラント単剤投与時と比較して、90% CI に基づき統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.1.1.1　製剤開発の概要

2.7.1.1.1.1　臨床試験に使用した製剤（表 2.7.1.1-1）

開発初期に 50 mg 及び 100 mg のイムルネストラントを含有するカプセル剤（それぞれ C1 及び C2 カプセル）を開発し、第 1 相試験に使用した。

初期の臨床試験結果から市販用量の増加が想定されたため、200 mg のイムルネストラントを含有する錠剤（T1 錠）を開発した。T1 錠は市販用製剤を意図した製剤であり、その後の第 1 相及び第 3 相試験で使用した。

表 2.7.1.1-1　臨床試験で使用したイムルネストラント製剤

Formulation, Strength	**Manufacturing History (Lot, Date Manufactured)**	**Clinical Use**
C1 Capsules, 50 mg	[redacted]	Phase 1
C2 Capsules, 100 mg	[redacted]	Phase 1
T1 Tablets, 200 mg	[redacted]	Phase 1
T1 Tablets, 200 mg	[redacted]	Phase 3
[^{14}C]-LY3484356 400 mg	[redacted]	Biopharm (ADME)
[^{14}C]-LY3484356 IV, 100 µg	[redacted]	Absolute Bioavailability

Abbreviations: ADME = absorption, distribution, metabolism, and excretion; biopharm = biopharmaceutic; IV = intravenous.

2.7.1.1.2　生物薬剤学試験の方法及び根拠

第 3 相試験では市販用製剤を用いたため、BA 及び BE 試験は実施しなかった。

2.7.1.1.3　分析法の概観

ヒト血漿中のイムルネストラント濃度を測定するため、LC-MS/MS 法を開発し、バリデートした。また、GLP 適用外ではあるが、尿中及び乳房腫瘍組織中のイムルネストラント濃度を測定するための分析法を開発し、適格性を確認した。

ヒト血漿中イムルネストラント濃度を測定するための分析法は、[redacted]（[redacted]、[redacted]、米国、Study 8415876）及び[redacted]（[redacted]、[redacted]、中国、Method 400008-213865-PMV_1）で開発した。中国の実施医療機関から回収されたヒト血漿検体は[redacted]で分析し、その他のヒト血漿中イムルネストラント濃度はすべて[redacted]で測定した。

尿中のイムルネストラント濃度を測定するための分析法（Method 191591VMWC_EII_DBA2_R1）を[redacted]（[redacted]、[redacted]、米国）で開発した。

JZLB 試験では、ヒト乳房腫瘍組織中のイムルネストラント濃度を、[redacted]（[redacted]、[redacted]、米国）で開発した Method 200333VTL_EII_DBA2_R2 を用いて測定した。

[^{14}C]-イムルネストラント（放射能トレーサー）の血漿中濃度を測定するため、LC+AMS 法（Method 37-021V）を[redacted]（[redacted]、[redacted]、米国）で開発した。

2.7.1.1.3.1　分析法バリデーションの概観（表 2.7.1.4-1～表 2.7.1.4-5）

LC-MS/MS 法（Study 8415876）を用いた血漿中イムルネストラント濃度を測定するための分析法を[redacted]（[redacted]、[redacted]、米国）で開発し、バリデートした。血漿中のイムルネストラントは、タンパク質沈殿抽出法で抽出、HPLC 法で分離、及び MS/MS 法で検出した。血漿中イムルネストラントの定量可能なアッセイ範囲は 0.500～500 ng/mL であった。

中国で採取された血漿検体のイムルネストラント濃度を測定するため、[redacted]（[redacted]、[redacted]、中国、Method 400008-213865-PMV_1）で分析法を開発し、バリデートした。また、[redacted]と[redacted]との間でクロスバリデーション（Cross Validation Report Imlunestrant_[redacted]_[redacted]_Cross Val、表 2.7.1.4-26）を実施した。いずれの分析施設でも、血漿中のイムルネストラント濃度は、同一のタンパク質沈殿抽出法で抽出、HPLC 法で分離、及び MS/MS 法で検出した。分析法の LLOQ と ULOQ（0.500～500 ng/mL）は両分析施設で同じであった。

また、血漿中のアベマシクリブ（LY2835219）、LSN2839567（アベマシクリブ代謝物 M2）、LSN3106726（アベマシクリブ代謝物 M20）、及び LSN3106729（アベマシクリブ代謝物 M18）を測定する分析法を[redacted]で開発した（Method 15BAS309）。本方法と[redacted]で以前に開発した方法［Method 141337PVCD_EII_R3（Cross Validation Report 151647XVRLC_EII Cross Val_[redacted]_[redacted]）］との間でクロスバリデーションを実施した（表 2.7.1.4-27）。

JZLA 試験に参加した被験者から採取した尿（Method 191591VMWC_EII_DBA2_R1）中のイムルネストラント濃度を測定するための分析法を[redacted]で開発し、バリデートした。尿中のイムルネストラントを測定するために、ヒト尿検体（0.2% Triton-X 100 含有）を段階的に希釈した。まず、処理された尿 20 µL は内標準物質を含むメタノール／水（1:1）600 µL で希釈した。次

に、希釈した試料のうち 50 µL をさらにメタノール／水（1:1）500 µL で希釈した。アッセイ範囲は 10.0～10000.0 ng/mL であった。

JZLB 試験に参加した被験者から採取した乳房腫瘍組織（Method 200333VTL_EII_DBA2_R2）中のイムルネストラント濃度を測定する分析法を [redacted] で開発し、バリデートした。乳房腫瘍組織中のイムルネストラントは、タンパク質沈殿抽出法で抽出、HPLC 法で分離、及び MS/MS 法で検出した。定量可能なアッセイ範囲は 0.10～50.0 ng/mL であった。

いずれのマトリックスでも、定量上限超の濃度であった試料は、希釈して再分析し、検量範囲内の結果を得た。すべての分析法で、相対誤差及び相対標準偏差で表される真度及び精度は、検量範囲のすべてのイムルネストラント濃度で 15%以下の基準を満たした。検体の分析バッチごとに、検量範囲の quality control サンプルを含めた。イムルネストラントの多くの臨床試験で ISR を実施し、分析法が確立された ISR の基準を満たすことを確認した。

JZLE 試験でイムルネストラントの絶対的バイオアベイラビリティを推定するために用いた [^{14}C]-イムルネストラント（放射能トレーサー）の血漿中濃度を測定するため、LC+AMS 法（Method 37-021V）を [redacted] で開発し、バリデートした。定量可能なアッセイ範囲は、0.0332～3.00 dpm/mL 及び 1.50～135 pg/mL であった。

EMBER 試験での併用投与及び臨床薬物相互作用試験での薬物濃度測定をサポートするために、これらの試験で用いた薬剤又はその代謝物とイムルネストラントとの測定干渉について確認した。表 2.7.1.4-6～表 2.7.1.4-25 に、イムルネストラントと併用投与した他の薬物の生体試料分析法を示す。各表には、各試験で分析された特定の化合物、定量範囲、検証範囲、各分析法の真度、精度、及び安定性データが含まれる。他の薬物が血漿中イムルネストラントの測定に及ぼす影響を検討した。アベマシクリブ（LY2835219）、LSN2839567（アベマシクリブ代謝物 M2）、LSN3106726（アベマシクリブ代謝物 M20）、LSN3106729（アベマシクリブ代謝物 M18）、アロマターゼ阻害剤（アナストロゾール、エキセメスタン、またはレトロゾール）、Alpelisib、エベロリムス、イトラコナゾール、リファンピシン、オメプラゾール、5 水酸化オメプラゾール、カルバマゼピン、カルバマゼピン 10,11-エポキシド、ミダゾラム、1’-水酸化ミダゾラム、レパグリニド、デキストロメトルファン、デキストルファン、ジゴキシン、キニジン、又はロスバスタチンの存在下で、イムルネストラントの測定に重要な影響は認められなかった。

2.7.1.1.4　*In vivo* での製剤特性の概観

イムルネストラントは、癌患者には 1 日 1 回 200～1200 mg の用量範囲で投与され、妊娠する可能性がない健康女性被験者には 200～800 mg の用量範囲で投与された。

イムルネストラント濃度は投与約 4 時間後に最大値に達した。イムルネストラント 200～1200 mg の用量範囲で、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。癌患者を対象とした JZLA 試験の第 1a 相では、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。

癌患者及び妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象とした popPK 解析の結果、カプセル剤（C1 及び C2）群と T1 錠との間で、イムルネストラントの吸収速度（MTT により推定）及びバ

イオアベイラビリティに統計学的な有意差は認められなかった。したがって、イムルネストラントの PK は、カプセル剤から錠剤への製剤変更の影響を受けなかった。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約（表 2.7.1.2-1、表 2.7.1.2-2）

表 2.7.1.2-1　生物薬剤学試験一覧

試験番号	試験名
JZLE	[^{14}C]-イムルネストラントのマスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティ
JZLD	食事摂取及び胃内 pH 変化がイムルネストラントの PK に及ぼす影響

Abbreviation: PK = pharmacokinetics.

表 2.7.1.2-2　生物薬剤学試験成績の要約

Study Identifier	Study Objective	Study Design	Treatment (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Participants / Type (No. [M/F]) Mean Age (Range)	Geometric Mean (CV [%]) of Parameter Estimates				
					C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	$AUC_{(0\text{-}tlast)}$ (ng*h/mL)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$[b] (h)
JZLE Part 1	Metabolism	Single-dose	[^{14}C]-Imlunestrant (400 µg [^{14}C]-imlunestrant containing 100 µCi oral solution) [redacted]	6 completing (6F) Healthy participant 52.8[c] (39-58 years)	*Plasma Imlunestrant*[d]				
					108 (48%)	2.00 (1.00-3.00)	3100 (38%)	3130 (38%)	33.4 (24.0-65.3)
					Plasma Total Radioactivity[d]				
					NA	2.00 (1.50-3.00)	NA	17900 (39%)	110 (84.7-184)
JZLE Part 2	Absolute bioavailability	Open-label, single dose	Imlunestrant (400 mg, 2 × 200-mg T1 tablet, oral) [redacted]	8 completing (8F) Healthy participants 53.3 (36-65 years)	33.1 (59%)	4.37 (2.00-16.00)	1760 (45%)	1810 (45%)	31.2 (17.1-39.4)
			[^{14}C]-Imlunestrant (<100 µg of [^{14}C]-imlunestrant containing 1 µCi, solution, IV) [redacted]		0.575 (21%)	0.25 (0.08-0.32)	1.87 (24%)	1.95 (26%)	29.6 (15.8-70.1)
JZLD	Food effect	Open-label, single dose, crossover	Imlunestrant (400 mg, 2 × 200-mg T1 tablet, oral, fasted) [redacted]	8 completing (8F) Healthy participants 51.8 (40-59 years)	37.2 (51%)	8.00 (3.00-35.80)	1830 (43%)	1810 (59%)	29.4 (26.7-35.8)
			Imlunestrant (400 mg, 2 × 200-mg T1 tablet, oral, low-fat meal) [redacted]		143 (28%)	3.02 (2.00-8.00)	3900 (36%)	4350 (39%)	31.3 (25.7-41.6)

Abbreviations: AUC0-$_{tlast}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; F = female; ID = identification; IV = intravenous; M = male; n = number of participants in the analysis (subset) population; NA = not applicable; No. = number; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

[a] Median (minimum-maximum).
[b] Geometric mean (minimum-maximum)
[c] Mean age (range); n = 8.
[d] PK data based on n = 6 (6 of 8 participants completed the study).
Sources: JZLE CSR, Table JZLE.5.6 and Table JZLE.5.7; JZLD CSR, Table JZLD.4.1 and Table JZLD.5.5.

2.7.1.2.1 JZLE 試験：[14C]-イムルネストラントのマスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティ

JZLE 試験は、妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象とした、単施設、非盲検、2 パートからなる試験であった。

- パート 1：[14C]-イムルネストラント 400 mg（放射能として 100 μCi 含有）を単回経口投与したときの、イムルネストラントの吸収、代謝、及び排泄を評価し、イムルネストラントの PK を明らかにした。
- パート 2：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、その 4 時間後に[14C]-イムルネストラント 100 μg 未満（放射能として 1 μCi 含有）を単回静脈内投与して、イムルネストラントの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。

パート 1 及びパート 2 の 1 日目の空腹時（10 時間以上）にイムルネストラントを投与した。パート 1 に参加した被験者はパート 2 には参加せず、パート 2 に参加した被験者はパート 1 に参加しなかった。

血液、血漿、尿、及び糞便検体は 12 日目（パート 1）及び 9 日目（パート 2）まで回収した。

結果及び結論：

薬物動態（パート 1）

尿及び糞便中に排泄された放射能

8 例中評価可能なデータを有する 5 例を対象とした、[14C]-イムルネストラント 400 mg 経口投与後の尿及び糞便中の放射能の総回収率の平均値は97.5%であった。[14C]-イムルネストラントの主な排泄経路は糞便中排泄であり、糞便中の放射能の回収率の平均値は 97.3%であった。尿中の放射能の回収率は 0.278%であった。

血漿中イムルネストラント及び放射能の薬物動態

[14C]-イムルネストラントを単回経口投与したとき、イムルネストラントは速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 2.00 時間であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 33.4 時間であった。放射能も血漿中に速やかに認められ、t_{max} の中央値は 2.00 時間であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 110 時間であった。

代謝物のプロファイル及び特徴（図 2.7.1.2-1、表 2.7.1.2-3）

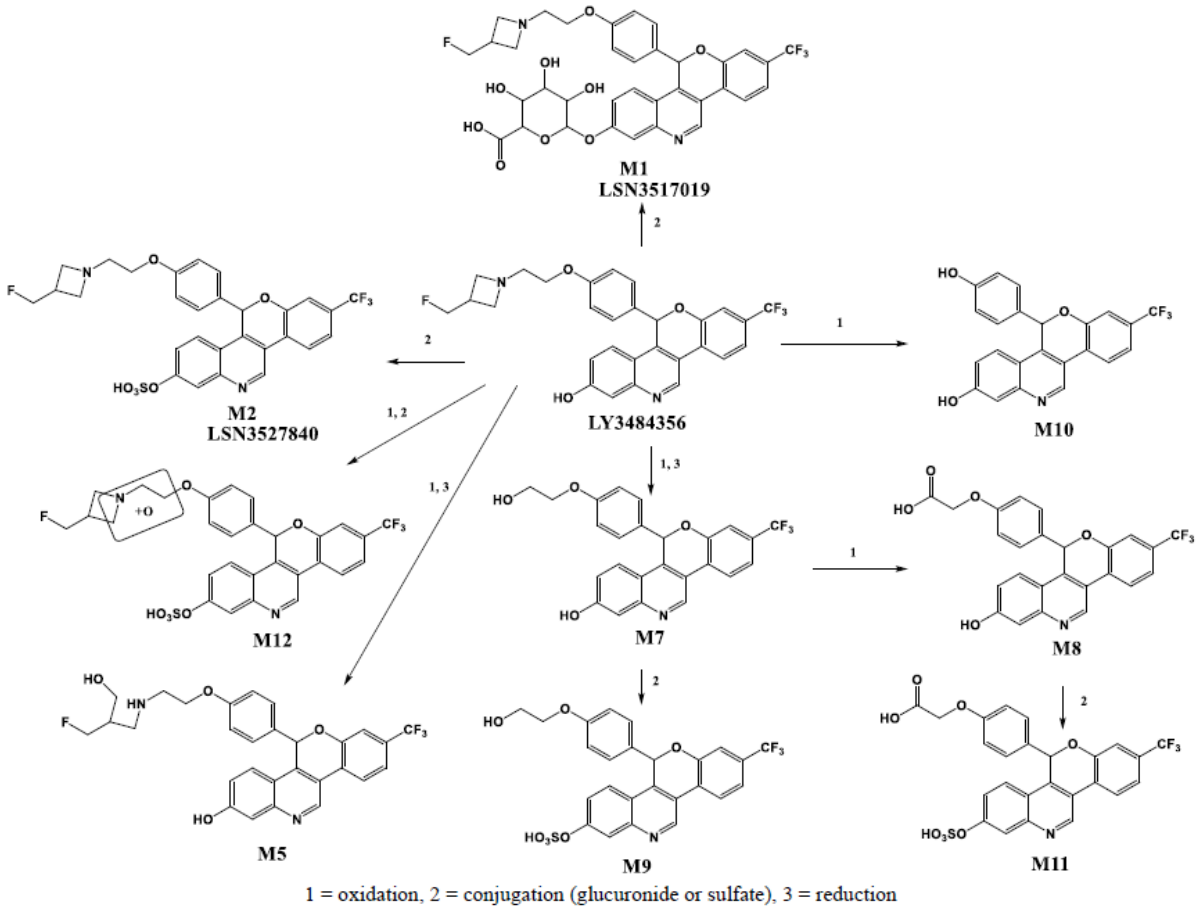


図 2.7.1.2-1　イムルネストラントのヒトでの推定代謝経路

表 2.7.1.2-3　イムルネストラントのヒトでの代謝物

Peak	**Proposed Metabolite Identification**
P	LY3484356 (imlunestrant)
M1 (LSN3517019)	Parent + glucuronide
M2 (LSN3527840)	Parent + SO_3
M5	Parent + O + 2H
M7	Parent oxidative cleavage to alcohol
M8	Parent oxidative cleavage to carboxylic acid
M9	Parent oxidative cleavage to alcohol + SO_3
M10	Parent cleavage of the ethoxy-(fluoromethylazetidine) group
M11	Parent oxidative cleavage to carboxylic acid + SO_3
M12	Parent + O + SO_3

Abbreviations: H = hydrogen; M = metabolite; O = oxygen; P = parent; SO_3 = sulfate.

代謝物のプロファイル及び同定には5例を対象とした。残りの3例は、試験を早期中止（2例）又は薬剤の大部分を嘔吐（1例）したため、解析対象外とした。

[^{14}C]-イムルネストラント単回経口投与後のヒト血漿中イムルネストラント及び 3 種類の代謝物を同定し、定量した。

- プールした血漿検体の AUC_{0-264} に基づき、イムルネストラント（未変化体）及びグルクロン酸抱合体 M1（LSN3517019）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%を占めることが示された。M1 はイムルネストラントのフェノール性水酸基に直接グルクロン酸抱合した代謝物であり、in vitro では薬力学的活性を有さなかった。
- 硫酸抱合体 M2（LSN3527840）及び硫酸抱合体 M12 は循環血中の微量代謝物であり、それぞれ血漿中総放射能 AUC の 4.47%及び 4.64%を占めた。

尿中の放射能の回収率は 0.278%とわずかであったため、尿中の放射能は代謝物プロファイリングを行わなかった。

糞便検体の放射能濃度プロファイルから、イムルネストラントの未変化体及び 7 種類の代謝物が同定され、被験者間で類似していた。糞便中の主成分はイムルネストラントの未変化体であり、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。糞便中で同定されたその他の代謝物は M5 及び M10（共溶出）、M7、M8、M9、並びに M11 であり、いずれの代謝物も投与した放射能の 5.1%（平均値）以下であった。

薬物動態（パート 2）

血漿中イムルネストラント、[^{14}C]-イムルネストラント、及び放射能の薬物動態

評価可能なデータを有する 8 例を対象とした。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、t_{max} の中央値は 4.37 時間であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 31.2 時間であった。

[^{14}C]-イムルネストラント約 45 µg（放射能として約 1 µCi 含有）を単回静脈内投与したとき、[^{14}C]-イムルネストラントはおおむね静脈内投与終了時（投与開始後 15 分）が t_{max} であった（中央値：0.25 時間、最小値～最大値：0.08～0.32 時間）。[^{14}C]-イムルネストラントの $t_{1/2}$ の幾何平均値は 29.6 時間（最小値～最大値：15.8～70.1 時間）であった。

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、投与量で標準化した $AUC_{0-\infty}$に基づく絶対的バイオアベイラビリティ（経口投与後／静脈内投与後の比）の幾何平均値は 10.5%であった。

静脈内投与後の血漿中放射能は、[^{14}C]-イムルネストラントと同時に最高濃度に達し、t_{max} の中央値は 0.25 時間（最小値～最大値：0.25～0.32 時間）であった。血漿中放射能濃度の $t_{1/2}$ の幾何平均値は 73.2 時間（最小値～最大値：50.6～97.2 時間）であり、血漿中[^{14}C]-イムルネストラントと比較して長かった。8 例すべての被験者で、投与開始後 192 時間（検体を採取した最終時点）までの放射能濃度が定量可能であった。

2.7.1.2.2 JZLD 試験：食事摂取及び胃内 pH 変化がイムルネストラントの PK に及ぼす影響

JZLD 試験は非盲検試験であり、妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象に、食事及び胃内 pH 変化がイムルネストラントの PK に及ぼす影響を評価した。

- 本試験は 2 期のクロスオーバー試験であり、低脂肪食摂取がイムルネストラントの PK に及ぼす影響を評価するため、被験者を、第 1 期の 1 日目に 2 つの投与シークエンス（空腹時、低脂肪食摂取後の順又は低脂肪食摂取後、空腹時の順）のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けた。第 1 期及び第 2 期の 1 日目に、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。2 回のイムルネストラント投与の間に 4 日間のウォッシュアウト期間を設定した。
- オメプラゾール併用投与がイムルネストラントの PK に及ぼす影響を評価するため、被験者に、固定シークエンスデザインに基づき 1 及び 9 日目にイムルネストラント 400 mg（200 mg 錠 T1 を 2 錠）を投与した。オメプラゾール 40 mg を 5～9 日目に投与した。

他の制酸薬よりも胃酸分泌をより強力かつ長時間抑制するため、オメプラゾールを選択した。オメプラゾールによる胃酸分泌抑制効果は1日1回の反復投与で増加し、4日後に安定するため、イムルネストラントとの併用投与前にオメプラゾールを 4 日間反復投与した。

血漿中イムルネストラント濃度を測定するための PK 評価用血液検体を、イムルネストラント投与前及び投与後 96 時間まで経時的に採取した。

結果及び結論：

低脂肪食摂取の影響（図 2.7.1.2-2、表 2.7.1.2-4、表 2.7.1.2-5）

低脂肪食摂取後の PK データが評価可能であった 8 例を対象とした。低脂肪食摂取後にイムルネストラントを投与したときの空腹時投与に対する $AUC_{0\text{-tlast}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 1.99、2.04、及び 3.55 で、90% CI に基づきいずれも統計学的に有意な差が認められた。低脂肪食摂取後及び空腹時に投与したときのイムルネストラントの t_{max} に、Wilcoxon の符号順位検定で統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.0938）。

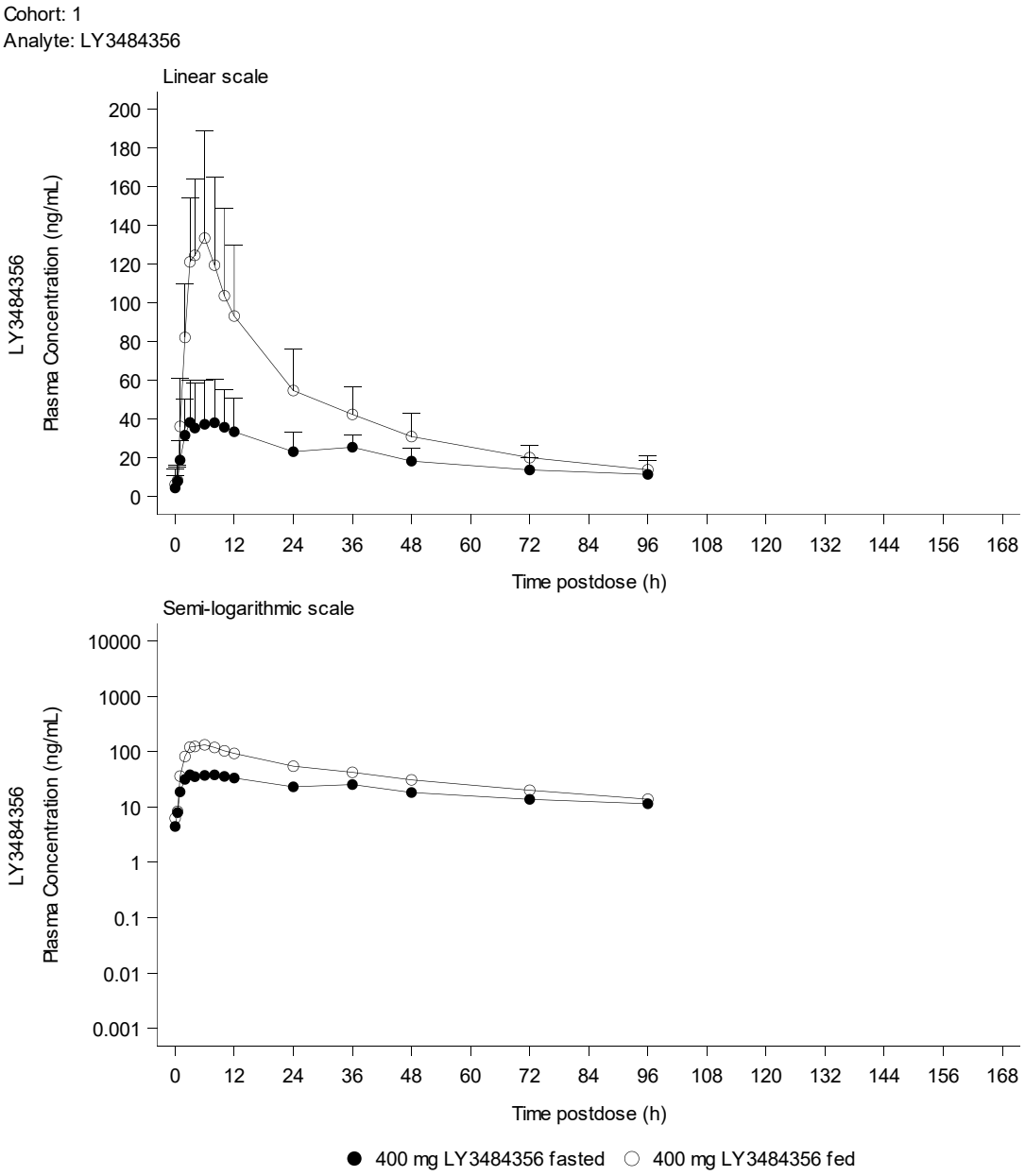


図 2.7.1.2-2 イムルネストラント 400 mg を空腹時又は低脂肪食摂取後に投与したときのイムルネストラントの血漿中濃度推移（上図：均等メモリ［算術平均値 + 標準偏差］、下図：片対数目盛［算術平均値］）（JLZD 試験、コホート 1）

表 2.7.1.2-4　イムルネストラントの薬物動態パラメータに対する食事の影響（JZLD 試験、コホート 1）

Cohort: 1

Parameter	Treatment	n	Geometric least squares mean	Ratio of geometric least squares mean (Test : Reference)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	400 mg LY3484356 fasted (Reference)	8	1957		
	400 mg LY3484356 fed (Test)	8	3892	1.99	(1.67, 2.36)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	400 mg LY3484356 fasted (Reference)	4	2190		
	400 mg LY3484356 fed (Test)	6	4462	2.04	(1.41, 2.94)
Cmax (ng/mL)	400 mg LY3484356 fasted (Reference)	8	40.5		
	400 mg LY3484356 fed (Test)	8	144	3.55	(2.83, 4.45)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed drug concentration; n = number of observations
Model: Log(PK) = treatment + sequence + period + participant + random error, where participant was fitted as a random effect

Cohort: 1

Parameter	Treatment	n	Median	Median of differences (Test - Reference)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (h)	400 mg LY3484356 fasted (Reference)	8	8.00			
	400 mg LY3484356 fed (Test)	8	3.02	-3.00	(-32.75, 0.00)	0.0938

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of observations; tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values reported from the Wilcoxon signed rank test

表 2.7.1.2-5　イムルネストラント 400 mg を空腹時又は低脂肪食摂取後に投与したときのイムルネストラントの薬物動態パラメータの要約（JZLD 試験、コホート 1）

Cohort: 1
Analyte: LY3484356
PK Day: 1

	Geometric mean (Geometric CV%) [n]	
Parameter	400 mg LY3484356 fasted (N=8)	400 mg LY3484356 fed (N=8)
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	1830 (43%) [8]	3900 (36%) [8]
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	1810 (59%) [4]	4350 (39%) [6]
%AUC(tlast-∞) (%)	11.9 (16%) [4]	10.7 (35%) [6]
Cmax (ng/mL)	37.2 (51%) [8]	143 (28%) [8]
tmax (h)#	8.00 (3.00-35.80) [8]	3.02 (2.00-8.00) [8]
t½ (h)~	29.4 (26.7-35.8) [4]	31.3 (25.7-41.6) [6]
CL/F (L/h)	221 (59%) [4]	92.0 (39%) [6]
Vz/F (L)	9380 (47%) [4]	4150 (38%) [6]
Vss/F (L)	10400 (56%) [4]	3860 (37%) [6]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; n = number of observations; t½ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extravascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.
Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)

Page 1 of 21

オメプラゾール併用投与による胃内 pH 変化の影響（表 2.7.1.2-6）

妊娠する可能性がない健康女性被験者 10 例を登録した。1 例は中等度の下痢の有害事象により試験を中止した。

イムルネストラントを単剤及びオメプラゾールと併用投与したとき、以下の知見を得た。

- イムルネストラントの $AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は、90% CI に基づきいずれも統計学的に有意な差は認められなかった。
- イムルネストラントの t_{max} に、Wilcoxon の符号順位検定で統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.1484）。

全体として、オメプラゾールの併用投与はイムルネストラントの PK に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.1.2-6　イムルネストラントの薬物動態パラメータに対するオメプラゾールの影響（JZLD 試験、コホート 2）

Cohort: 2

Parameter	Treatment	n	Geometric least squares mean	Ratio of geometric least squares mean (Day 9 : Day 1)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	400 mg LY3484356 (Day 1)	10	2018		
	400 mg LY3484356 + 40 mg omeprazole (Day 9)	9	2117	1.05	(0.853, 1.29)
Cmax (ng/mL)	400 mg LY3484356 (Day 1)	10	49.1		
	400 mg LY3484356 + 40 mg omeprazole (Day 9)	9	41.7	0.850	(0.651, 1.11)

Abbreviations: AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed drug concentration; n = number of observations
Model: Log(PK) = treatment + participant + random error, where participant was fitted as a random effect
AUC(0-inf) was not analyzed due to limited data available (exclusions >20%)

Page 1 of 2

Cohort: 2

Parameter	Treatment	n	Median	Median of differences (Day 9 - Day 1)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (h)	400 mg LY3484356 (Day 1)	9	6.07			
	400 mg LY3484356 + 40 mg omeprazole (Day 9)	9	6.00	2.00	(-2.00, 5.00)	0.1484

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of observations; tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values reported from the Wilcoxon signed rank test

Page 2 of 2

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 絶対的バイオアベイラビリティ

健康被験者を対象とした JZLE 試験では、絶対的バイオアベイラビリティを評価した。投与量で標準化した $AUC_{0-\infty}$に基づく、静注内投与に対する経口投与後のイムルネストラント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。

2.7.1.3.2 カプセル剤と錠剤の生物学的同等性

popPK 解析では、カプセル剤群と錠剤のイムルネストラントの PK に統計学的に有意な差は認められなかった。錠剤は開発の早い段階に開発されたため、イムルネストラントの PK に対する製剤の影響を評価する生物学的同等性試験は実施しなかった。

総合的に考えると、臨床試験によって得られた錠剤の生物薬剤学的プロファイルは、市販用製剤のプロファイルを代表するものである。

2.7.1.3.3 低脂肪食摂取がイムルネストラントの PK に及ぼす影響（表 2.7.1.2-4）

JZLD 試験では、食事がイムルネストラントの PK に及ぼす影響を評価した。

低脂肪食摂取後にイムルネストラント 400 mg を単回経口投与したときの空腹時投与に対する $AUC_{0-tlast}$、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 1.99、2.04、及び 3.55 で、90% CI に基づき統計学的に有意な差が認められた。t_{max} に統計学的に有意な差は認められなかった。

イムルネストラント投与前 1 時間及び投与後 2 時間は食事を摂取しないことが推奨される。

2.7.1.3.4 オメプラゾールによる胃内 pH 変化がイムルネストラントの PK に及ぼす影響（表 2.7.1.2-6）

JZLD 試験では、オメプラゾールによる胃内 pH 変化がイムルネストラントの PK に及ぼす影響を評価した。

オメプラゾール併用投与時のイムルネストラントの $AUC_{0-tlast}$ 及び C_{max} は、イムルネストラント単剤投与時と比較して、90% CI に基づき統計学的に有意な差は認められなかった。t_{max} に Wilcoxon の符号順位検定で統計学的に有意な差は認められなかった。

これらの結果は、プロトンポンプ阻害剤との併用を考慮することなくイムルネストラントを投与可能であることを支持する。

2.7.1.3.5 用量比例性（表 2.7.1.3-1、図 2.7.1.3-1、図 2.7.1.3-2）

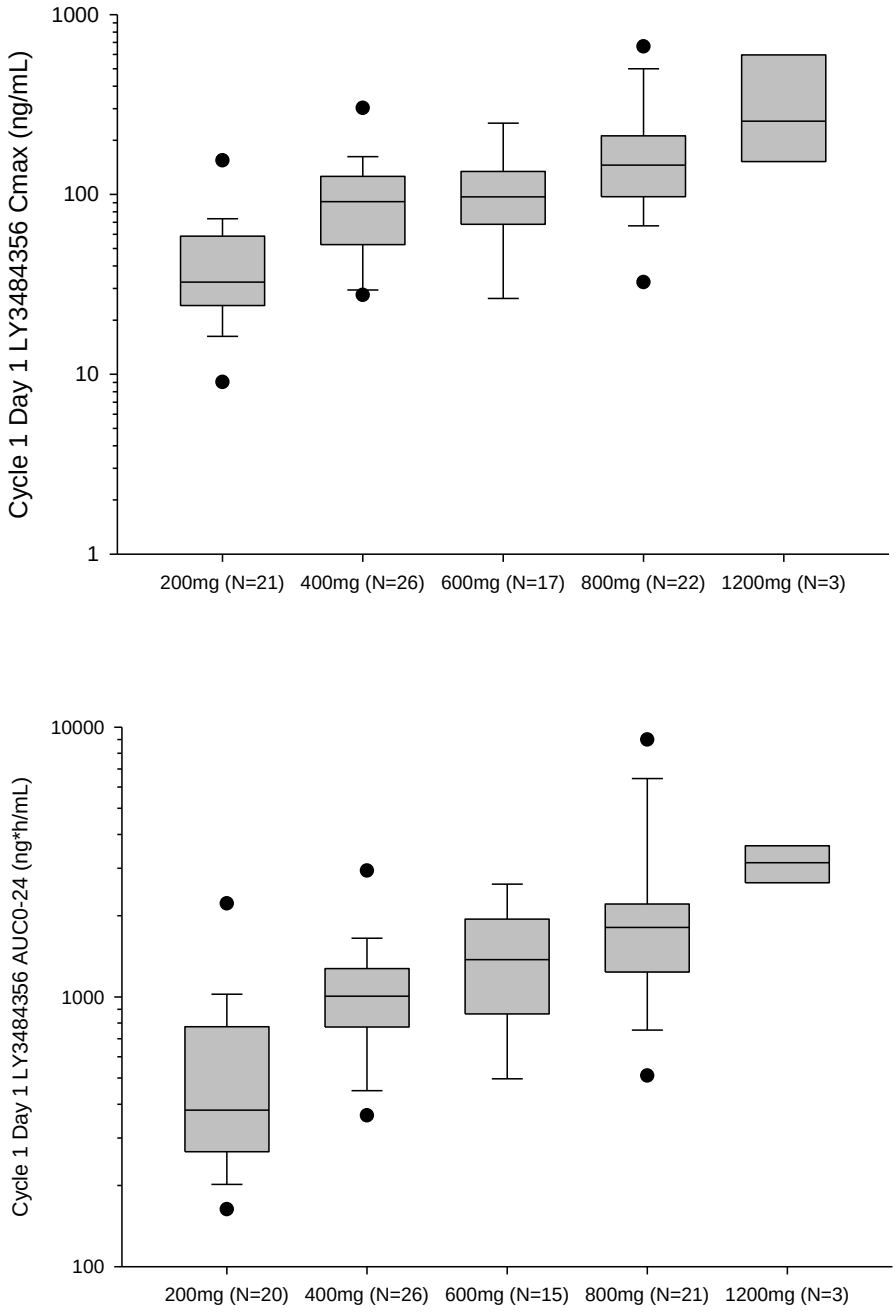
JZLA 試験でイムルネストラントの用量比例性を評価した。イムルネストラントの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は、1 日 1 回 200～1200 mg の用量範囲で用量に比例して増加した。

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。

表 2.7.1.3-1　パワーモデルによる用量比例性の解析

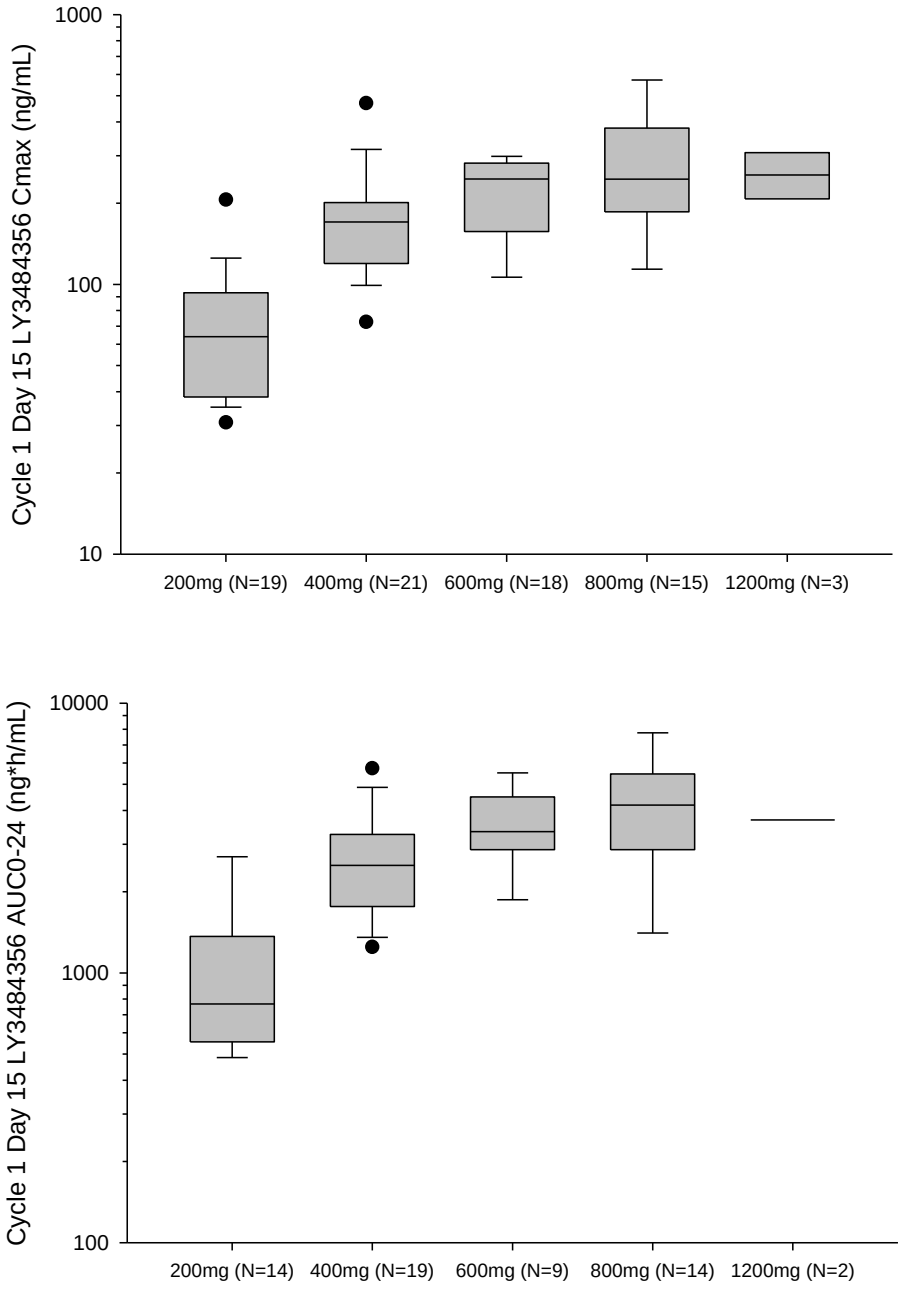
	Mean Slope (95% CI)	
	Day 1	**Day 15**
	200-1200 mg Daily Tablet	**200-1200 mg Daily Tablet**
C_{max} (ng/mL)	0.999 (0.738, 1.260)	0.939 (0.726, 1.153)
$AUC_{(0-24)}$ (h*ng/mL)	0.999 (0.767, 1.230)	0.968 (0.716, 1.221)

Abbreviations: $AUC_{(0-24)}$ = area under the plasma concentration time curve from time 0 to 24 hours; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration.



Abbreviations: $AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration versus time curve from hour 0 to 24 hours postdose; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of participants.

図 2.7.1.3-1　サイクル 1 の 1 日目の C_{max}（上図）及び AUC_{0-24}（下図）のボックスプロット（JZLA 試験）



Abbreviations: $AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration versus time curve from hour 0 to 24 hours postdose; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of participants.

図 2.7.1.3-2　サイクル 1 の 15 日目の C_{max}（上図）及び AUC_{0-24}（下図）のボックスプロット（JZLA 試験）

イムルリオ錠 200mg

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 臨床薬理プログラムの目的 4
2.7.2.1.2 結果の要約 4
2.7.2.1.2.1 イムルネストラントの PK プロファイル 4
2.7.2.1.2.2 イムルネストラントの PK に影響を及ぼす内因性要因 6
2.7.2.1.2.3 イムルネストラントの PK に影響を及ぼす外因性要因 7
2.7.2.1.2.4 イムルネストラントが他の薬剤の PK に及ぼす影響 8
2.7.2.1.2.5 曝露量-反応関係 9
2.7.2.1.2.6 推奨用法・用量 9
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いる試験（表 2.7.2.2-1） 12
2.7.2.2.1.1 血漿タンパク結合試験 14
2.7.2.2.1.1.1 ヒト血漿、ヒト肝ミクロソーム、ヒトα1-酸性糖タンパク質、及びヒト血清アルブミンでのイムルネストラントの in vitro タンパク結合 14
2.7.2.2.1.1.2 健康対照被験者並びに軽度、中等度、及び重度の肝機能障害を有する被験者のヒト血漿でのイムルネストラントの ex vivo タンパク結合 15
2.7.2.2.1.1.3 プールしたヒト血液での血液／血漿中濃度比 15
2.7.2.2.1.2 in vitro 及び in vivo 代謝 15
2.7.2.2.1.2.1 イムルネストラントの in vitro 代謝物の予備的同定 15
2.7.2.2.1.2.2 ヒト血漿中でのイムルネストラントの代謝物プロファイルの定性的評価、並びにラット、サル、及びヒト血漿検体で同定されたイムルネストラントの代謝物の曝露量の相対的評価（マトリックス標準化） 16
2.7.2.2.1.3 代謝を介した in vitro 薬物相互作用試験 16
2.7.2.2.1.3.1 イムルネストラントの酸化に関与する酵素の特定 16
2.7.2.2.1.3.2 イムルネストラントのグルクロン酸抱合に関与する酵素及びヒト組織の特定 17
2.7.2.2.1.3.3 ヒト肝ミクロソームでのイムルネストラントの CYP3A、2D6、2C19、2C9、2C8、2B6、及び 1A2 阻害能の in vitro 評価 17
2.7.2.2.1.3.4 イムルネストラントによる CYP2C8 時間依存的阻害の可能性の検討 18
2.7.2.2.1.3.5 ヒト血漿中に懸濁したヒト肝細胞を用いたイムルネストラントによる CYP3A 阻害（併用阻害モデル） 19
2.7.2.2.1.3.6 培養ヒト肝細胞でのイムルネストラントの CYP 酵素（CYP1A2、2B6、3A4、2C8、2C9、2C19、2D6、及び 3A5）誘導作用の in vitro 評価 19
2.7.2.2.1.4 トランスポーターを介した薬物相互作用試験 20
2.7.2.2.1.4.1 MDR1-MDCK 及び BCRP-MDCK 細胞単層でのイムルネストラントの P-gp 及び BCRP 基質としての評価 20
2.7.2.2.1.4.2 イムルネストラントのヒト OCT1、OATP1B1、及び OATP1B の膜トランスポーターの基質としての可能性の in vitro 評価 20
2.7.2.2.1.4.3 イムルネストラントの BCRP 及び P-gp 阻害能の in vitro 評価 21
2.7.2.2.1.4.4 遺伝子導入 HEK293 細胞でのイムルネストラントの SLC トランスポーター（OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、MATE1、及び MATE2K）阻害能の評価 21

2.7.2.2.2 臨床薬理試験（表 2.7.2.2-4）..... 23
2.7.2.2.2.1 放射標識体を用いる試験..... 28
2.7.2.2.2.1.1 JZLE 試験：マスバランス、代謝、及び絶対的バイオアベイラビリティ試験..... 28
2.7.2.2.2.2 癌患者での試験..... 30
2.7.2.2.2.2.1 JZLA 試験：ER+局所進行もしくは転移・再発乳癌患者又はER+再発・治療抵抗性もしくは転移性子宮類内膜癌患者を対象とした第 1 相臨床試験..... 30
2.7.2.2.2.2.2 JZLB 試験：早期 ER+HER2-乳癌患者を対象とした第 1 相臨床試験（図 2.7.2.2-4、図 2.7.2.2-5）..... 36
2.7.2.2.2.2.3 JZLC 試験：ER+局所進行又は転移・再発乳癌患者を対象とした第 3 相臨床試験..... 38
2.7.2.2.2.3 イムルネストラントの PK に及ぼす内因性要因を検討する試験..... 40
2.7.2.2.2.3.1 JZLG 試験：肝機能がイムルネストラントの PK に及ぼす影響..... 40
2.7.2.2.2.3.2 UGT1A1 遺伝子多型によるイムルネストラントの PK..... 41
2.7.2.2.2.4 イムルネストラントの PK に及ぼす外因性要因検討に関する試験..... 41
2.7.2.2.2.4.1 JZLD 試験コホート 1、2：食事摂取及び胃内 pH 変化がイムルネストラントの PK に及ぼす影響..... 41
2.7.2.2.2.4.2 JZLD 試験コホート 3：イトラコナゾール（CYP3A 阻害薬）がイムルネストラントの PK に及ぼす影響（図 2.7.2.2-7、 表 2.7.2.2-8～表 2.7.2.2-10）..... 42
2.7.2.2.2.4.3 JZLD 試験コホート 4：カルバマゼピン（CYP3A 誘導薬）がイムルネストラントの PK に及ぼす影響（図 2.7.2.2-8、 表 2.7.2.2-11～表 2.7.2.2-13）..... 48
2.7.2.2.2.4.4 JZLI 試験コホート 3 ：キニジン（p-gp 阻害薬）がイムルネストラントの PK に及ぼす影響（図 2.7.2.2-9、 表 2.7.2.2-14、表 2.7.2.2-15）..... 53
2.7.2.2.2.5 イムルネストラントが他の薬剤の PK に及ぼす影響に関する試験..... 57
2.7.2.2.2.5.1 JZLI 試験コホート 1：イムルネストラントがレパグリニド（CYP2C8 基質）の PK に及ぼす影響（図 2.7.2.2-10、 表 2.7.2.2-16、表 2.7.2.2-17）..... 57
2.7.2.2.2.5.2 JZLI 試験コホート 2 ：イムルネストラントがオメプラゾール（CYP2C19 基質）の PK に及ぼす影響（図 2.7.2.2-11、 表 2.7.2.2-18、表 2.7.2.2-19）..... 61
2.7.2.2.2.5.3 JZLI 試験コホート 2：イムルネストラントがデキストロメトルファン（CYP2D6 基質）の PK に及ぼす影響..... 65
2.7.2.2.2.5.4 JZLK 試験：イムルネストラントがミダゾラム（CYP3A4 基質）の PK に及ぼす影響..... 69
2.7.2.2.2.5.5 JZLI 試験コホート 4：イムルネストラントがロスバスタチン（BCRP 基質）の PK に及ぼす影響（図 2.7.2.2-15、 表 2.7.2.2-26、表 2.7.2.2-27）..... 76
2.7.2.2.2.5.6 JZLI 試験コホート 4 ：イムルネストラントがジゴキシン（P-gp 基質）の PK に及ぼす影響（図 2.7.2.2-16、 表 2.7.2.2-28、表 2.7.2.2-29）..... 80
2.7.2.2.2.6 QT/QTc 評価試験..... 84
2.7.2.2.2.6.1 イムルネストラントが QTc に及ぼす影響..... 84
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析..... 86
2.7.2.3.1 健康被験者及び癌患者のイムルネストラントの PK 特性..... 86
2.7.2.3.2 健康被験者と癌患者でのイムルネストラントの PK 比較..... 86
2.7.2.3.3 吸収..... 87
2.7.2.3.4 分布..... 87
2.7.2.3.5 代謝..... 88

2.7.2.3.6 排泄 88
2.7.2.3.7 用量比例性 88
2.7.2.3.8 内因性要因がイムルネストラントの PK に及ぼす影響 89
2.7.2.3.8.1 疾患状態 89
2.7.2.3.8.2 体重 89
2.7.2.3.8.3 年齢 90
2.7.2.3.8.4 人種及び民族 90
2.7.2.3.8.4.1 日本人と外国人の PK 比較 91
2.7.2.3.8.5 肝機能 93
2.7.2.3.8.6 腎機能 94
2.7.2.3.8.7 血清アルブミン 95
2.7.2.3.9 外因性要因がイムルネストラントの PK に及ぼす影響 96
2.7.2.3.9.1 製剤 96
2.7.2.3.9.2 イムルネストラントが他の薬剤の PK に及ぼす影響 96
2.7.2.3.9.2.1 代謝を介した薬物相互作用の可能性 96
2.7.2.3.9.2.2 トランスポーターを介する薬物相互作用の可能性 97
2.7.2.3.9.3 他の薬剤がイムルネストラントの PK に及ぼす影響 97
2.7.2.3.9.3.1 代謝を介する薬物相互作用の可能性 97
2.7.2.3.9.3.2 トランスポーターを介する薬物相互作用の可能性 97
2.7.2.3.9.3.3 胃酸抑制剤がイムルネストラントの PK に及ぼす影響 98
2.7.2.3.9.3.4 アベマシクリブとの併用 98
2.7.2.3.10 曝露量-反応関係 98
2.7.2.3.10.1 有効性 98
2.7.2.3.10.2 安全性 99
2.7.2.3.11 推奨用法・用量 99
2.7.2.3.11.1 推奨用法・用量 99
2.7.2.3.11.2 内因性又は外因性要因に基づく用量調整 100
2.7.2.3.11.3 イムルネストラントの併用が他剤に与える影響 100
2.7.2.3.11.4 日本人での推奨用法・用量 101
2.7.2.4 特別な試験 101

略語一覧

略語	定義
AUC	血漿中濃度 - 時間曲線下面積（area under the plasma 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非結合型血漿中濃度 - 時間曲線下面積（unbound area under the plasma concentration versus time curve from zero to infinity）
$AUC_{0-tlast}$	0 時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration）
$AUC_{0-24,ss}$	定常状態における 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from hour 0 to 24 hours postdose at steady state）
AUC_{0-264}	0 時間から 264 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from zero to 264 h）
BCRP	乳癌耐性タンパク質（breast cancer resistance protein）
BSA	ウシ血清アルブミン（bovine serum albumin）
CI	信頼区間（confidence interval）
CITCO	a constitutive androstane receptor (the constitutively active receptor) activator and CYP2B6 inducer: (*E*)-1-[6-(4-chlorophenyl)imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl]-*N*-[(3,4-dichlorophenyl)methoxy]methanimine
CL	全身クリアランス（total clearance）
CL/F	見かけのクリアランス（apparent systemic clearance）
CL_{int}	固有クリアランス（intrinsic clearance）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma drug concentration）
$C_{max,ss}$	定常状態における最高血漿中濃度（maximum plasma drug concentration during a dosing interval at steady state）
$C_{min,ss}$	定常状態における最低血漿中濃度（minimum plasma drug concentration during a dosing interval at steady state）
CV	変動係数（coefficient of variation）
CYP	シトクロム P450（cytochrome P450）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
EDTA	エチレンジアミン四酢酸（ethylenediaminetetraacetic acid）
eGFR	推定糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate）
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）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
HBSSg	グルコース添加 Hank’s 平衡塩溶液（Hank’s Balanced Salt Solution）
HEK	ヒト胎児腎細胞（human embryonic kidney）
HER2-	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 陰性（human epidermal growth factor receptor 2 negative）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation）
IC_{50}	50%阻害濃度（drug concentration that produces 50% of maximum inhibitory effect）
K_i	阻害定数（inhibition constant）

K_m	最大酵素反応速度の半分の速度が得られるときの基質濃度（substrate concentration supporting half the maximum rate of an enzyme catalyzed reaction）
LC-MS/MS	液体クロマトグラフータンデム型質量分析法（liquid chromatography with tandem mass spectrometry）
MATE	多剤及び毒素排出トランスポーター（multidrug and toxin extrusion transporter）
MDR1	多剤耐性遺伝子（multi-drug resistance-1 gene）
MDCK	イヌ腎臓尿細管上皮細胞（Madin-Darby Canine Kidney）
mRNA	メッセンジャーリボ核酸（messenger ribonucleic acid）
MS/MS	タンデム質量分析法（tandem mass spectrometry）
MTD	最大耐用量（maximum tolerated dose）
NADP	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（酸化型）（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, oxidized form）
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form）
OATP	有機アニオントランスポーターポリペプチド（organic anion transporting polypeptide）
OCT1	有機カチオントランスポーター1（organic cation transporter 1）
PD	薬力学（pharmacodynamics）
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）
Q/F	見かけのコンパートメント間クリアランス（intercompartmental apparent clearance）
QTc	心拍数で補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate）
QTcF	Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QT interval using Fridericia's correction）
RT-PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction）
rCYP	遺伝子組換え CYP（recombinant CYP）
rUGT	遺伝子組換え UGT（recombinant UGT）
S_{50}	アロステリック反応で最大酵素反応速度の半分の速度が得られるときの基質濃度（substrate concentration for allosteric kinetics which supports half the maximum rate of an enzyme catalyzed reaction）
Sf9	Spodoptera frugiperda 9
SLC	solute carrier
TEAE	治験薬の投与開始後に生じたもしくは悪化した、あらゆる好ましくない医療上のできごと（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）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time of maximum observed plasma drug concentration）
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
UGT	UDP グルクロン酸転移酵素（uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase）
V_c/F	見かけの中心分布容積（apparent oral central volume of distribution）
V/F	見かけの分布容積（apparent volume of distribution）
V_p/F	見かけの末梢分布容積（apparent oral peripheral volume of distribution）

V_{ss}	定常状態における分布容積（volume of distribution at steady state）
V_z	静脈内投与後の終末相での分布容積（volume of distribution during the terminal phase after intravenous administration）

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

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 臨床薬理プログラムの目的

臨床薬理プログラムの目的は、イムルネストラントの申請を支持するための情報を提供し、適切かつ安全な投与を保証することであった。具体的な臨床薬理プログラムの目的を以下に示す。

- ER+乳癌及び ER+子宮類内膜癌患者でのイムルネストラントの PK を特徴づけること
- イムルネストラントの PK（及び曝露量-反応関係）に影響を及ぼし、投与量の調整が必要な年齢、体重、肝機能障害、又は腎機能障害等の内因性因子を特定すること
- イムルネストラントの PK に影響を及ぼし、投与量の調整が必要な食事、又は併用される可能性のある他の医薬品等の外因性因子を特定すること
- イムルネストラントの排泄及び代謝経路を特定すること
- イムルネストラントが他の医薬品の PK 及び PD に影響を及ぼす可能性を特定すること
- ER+乳癌及び ER+子宮類内膜癌患者での主要安全性評価項目の曝露量-反応関係を確立すること
- ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌患者での有効性の曝露量-反応関係を確立すること
- イムルネストラントが QTc に及ぼす影響を特定し、特徴づけること
- 最終の推奨用法・用量を支持すること

これらの目的を検討するため、以下に示す試験及び解析からデータを得た。

- ヒト生体試料を用いた in vitro、in vivo、及び ex vivo 試験（表 2.7.2.2-1）
- 健康被験者、並びに ER+乳癌及び ER+子宮類内膜癌患者を対象とした単回投与及び反復投与による臨床薬理試験（表 2.7.2.2-4）
- JZLA、JZLB、及び JZLC 試験（第 3 相試験）の ER+乳癌及び ER+子宮類内膜癌患者、並びに JZLD 試験の健康被験者を対象とした母集団 PK 解析
- JZLC 試験の ER+乳癌及び ER+子宮類内膜癌患者を対象とした有効性の曝露量-反応解析
- JZLA 及び JZLC 試験の ER+乳癌及び ER+子宮類内膜癌患者を対象とした安全性の曝露量-反応解析

2.7.2.1.2 結果の要約

イムルネストラントの臨床プログラムを支持するための臨床薬理試験で得た主な知見を以下に示す。

2.7.2.1.2.1 イムルネストラントの PK プロファイル

イムルネストラントを、ER+局所進行もしくは転移・再発乳癌患者、又は ER+再発・治療抵抗性もしくは転移性子宮類内膜癌患者には 200～1200 mg の用量範囲で 1 日 1 回経口投与し、健康被験者には 200～800 mg の用量範囲で 1 日 1 回経口投与した。

イムルネストラントは、経口投与後約 4 時間で C_{max} に達した。イムルネストラントの $t_{1/2}$（幾何平均値）は 30.1 時間と推定され、投与後約 6 日で定常状態に達した。

ER+局所進行もしくは転移・再発乳癌患者、又は ER+再発・治療抵抗性もしくは転移性子宮類内膜癌患者では、イムルネストラントの曝露量は 200～1200 mg の範囲で用量に比例して増加した。

第 3 相試験（JZLC 試験）で ER+、HER2-、局所進行又は転移・再発乳癌患者にイムルネストラント 400 mg を 1 日 1 回投与したときの $C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、及び $AUC_{0-24,ss}$ は、それぞれ 141 ng/mL（CV：45%）、71.2 ng/mL（CV：54%）、2400 ng*h/mL（CV：46%）であった。

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

- 健康被験者に[^{14}C]-イムルネストラントを単回静脈内投与したときの Vz（平均値）は約 988 L であった。
- 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 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のヒトでの推定代謝経路を図 2.7.2.2-1 に示す。
- 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。
- 健康被験者に[^{14}C]-イムルネストラントを単回静脈内投与したときのプールした血漿検体の AUC_{0-264} に基づき、イムルネストラント（未変化体）及び主要代謝物 M1（LSN3517019、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

- [^{14}C]-イムルネストラント 400 mg（100 µCi）を単回経口投与したとき、イムルネストラントに由来する放射能の主な排泄経路は糞便中であり、回収率の平均値は 97.3%であった。尿中排泄はごくわずかであり、回収率の平均値は 0.278%であった。
- 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。

- 糞便中で同定されたその他の酸化的代謝物はいずれも投与した放射能の 5.1%以下であり、合計で投与した放射能の 12.7%を占めた。
- 静脈内投与後のイムルネストラントの CL の平均値は 23.1 L/h であり、健康被験者での $t_{1/2}$（平均値）は 29.6 時間であった。
- 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。

2.7.2.1.2.2 イムルネストラントの PK に影響を及ぼす内因性要因

肝機能障害（Child-Pugh 分類に基づく）の影響を評価する臨床薬理試験（JZLG 試験）で、軽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イムルネストラントの曝露量に 90% CI に基づく有意な差は認められなかった。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曝露が高くなる可能性があるため用量を減量し、1 日 1 回 200 mg 投与とすることが推奨される。

イムルネストラントの尿中排泄は無視できる程度（0.278%）であることから、腎機能障害はイムルネストラントの PK に影響を及ぼさず、eGFR はクリアランスに影響を及ぼさないと予測された。

母集団 PK 解析の結果、以下の因子はイムルネストラントの PK に影響を及ぼさなかった。

- 製剤（カプセル剤［C1 及び C2］：64 例［6%］、錠剤［T1］：982 例［94%］）
- アベマシクリブの併用投与（非併用：708 例［67%］、併用：342 例［33%］）
- 血清アルブミン（最小値～最大値：22.0～55.0 g/L）
- 年齢（最小値～最大値：28～95 歳）
- 民族（ヒスパニック 180 例［17%］、非ヒスパニック 777 例［74%］）
- 人種（白色人種 667 例［64%］、黒色人種又はアフリカ系アメリカ人 50 例［5%］、アジア人 240 例［23%］、その他／不明 93 例［9%］）
- 軽度又は中等度腎機能障害（eGFR に基づく、腎機能が正常な被験者 448 例［43%］、軽度腎機能障害を有する被験者 482 例［46%］、中等度腎機能障害を有する被験者 108 例［10%］）
- 軽度肝機能障害（肝機能が正常な被験者 842 例［80%］、軽度肝機能障害を有する被験者 201 例［19%］）

以下の因子はイムルネストラントの PK に統計学的に有意な影響を及ぼした。

- 体重（最小値～最大値：36～145 kg）
- 被験者集団（転移・再発乳癌 914 例［87%］、子宮類内膜癌 72 例［6.9%］、健康被験者 64 例［6.1%］）

しかし、体重別及び患者と健康被験者別に行ったシミュレーションでは PK プロファイルが大きく重なることが示され、被験者集団での通常の PK 変動（CL/F の個体間変動 51%）の範囲に収まることから、体重及び被験者集団が PK プロファイルに及ぼす影響は、投与量の調整を必要としない臨床的に小さいものであることが示唆された。

UGT1A1 の遺伝子多型がイムルネストラントの PK に及ぼす影響を評価するレトロスペクティブ解析では、機能低下を引き起こす UGT1A1 の遺伝子多型はイムルネストラントの曝露量に影響を及ぼさないことが示された。

イムルネストラントの主な代謝経路は、硫酸抱合、直接グルクロン酸抱合、及び CYP3A4 を介する酸化である。細胞質の硫酸転移酵素や CYP3A4 に臨床的に関連する遺伝子多型はない。

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 に調整することが推奨されるが、体重、年齢、人種／民族、UGT1A1 多型、軽度肝機能障害、及び軽度又は中等度腎機能障害に基づく投与量の調整は必要としない。

2.7.2.1.2.3 イムルネストラントの PK に影響を及ぼす外因性要因

- In vitro 試験でイムルネストラントは CYP3A4、UGT、及び P-gp の基質であり、BCRP、OCT1、OATP1B1、及び OTP1B3 の基質ではないことが示された。
- 母集団 PK 解析の結果、製剤やアベマシクリブの併用の有無はイムルネストラントの PK に影響を及ぼさなかった。
- プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールは、イムルネストラントの全身曝露量に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。
- JZLD 試験の結果、強い CYP3A4 阻害薬（5 日目にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回、その後 16 日目までイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回投与）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。一方、強い CYP3A4 誘導薬（カルバマゼピン 100 mg を 1 日 2 回 3 日間、その後カルバマゼピン 200 mg を 1 日 2 回 3 日間、さらにカルバマゼピン 300 mg を 1 日 2 回 12 日間投与）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 CYP3A 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。イムルネストラントと併用する場合、強い CYP3A 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。有効性の曝露量-反応関係に正の相関が認められたことから、強い CYP3A4 誘導薬との併用が避けられない場合には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。
- JZLI 試験でキニジン（P-gp 阻害薬）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 0.869 であり、90% CI に基づく有意な差が認められた。このイムルネストラントの曝露量の減少は、臨床的に重要な差ではないと考えられる。
- 低脂肪食摂取後にイムルネストラント 400 mg を単回経口投与したとき、空腹時に対する $AUC_{0-tlast}$、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 1.99、2.04、及び 3.55 であり、90% CI に基づく有意な差が認められた。低脂肪食を摂取したときに認められた C_{max}の増加は、イムルネストラントの臨床開発で検討した曝露量の範囲を超えていた。した

がって、イムルネストラントは空腹時に投与する必要がある。JZLA、JZLB、及び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。

- イムルネストラントは、弱い及び中程度の CYP3A 阻害薬及び誘導薬、P-gp 阻害薬、並びに胃内 pH を変化させる薬剤（プロトンポンプ阻害薬等）との併用により曝露量は臨床的に意味のある変動を示さず、併用可能である。

2.7.2.1.2.4 イムルネストラントが他の薬剤の PK に及ぼす影響

In vitro 試験及び臨床試験で、イムルネストラントが他の薬剤のクリアランスに及ぼす影響を検討した。

代謝酵素

- In vitro 試験の結果、イムルネストラントは CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A4 の阻害薬であった。
- イムルネストラントは、レパグリニド（CYP2C8 基質）の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を変化させなかった。
- イムルネストラント併用時の、非併用時に対するオメプラゾール（CYP2C19 基質）の C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は 1.28 であり、90% CI に基づく有意な差が認められたが、$AUC_{0-\infty}$及び t_{max}（中央値）は変化させず、5-ヒドロキシオメプラゾールの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を変化させなかった。
- 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。イムルネストラントは、デキストロルファンの $AUC_{0-tlast}$ 及び C_{max} を変化させなかった。
- イムルネストラントは、経口投与したミダゾラム（CYP3A 基質）の $AUC_{0-tlast}$、C_{max}、及び t_{max} を変化させなかった。イムルネストラント併用時の、非併用時に対する 1'-ヒドロキシミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均値の比は 0.821 であり、90% CI に基づく有意な差が認められた。ミダゾラムをイムルネストラントと併用投与したときの 1'-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} の変化は統計学的に有意ではなかった。t_{max} は変化しなかった。
- したがって、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、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。イムルネストラントは、CYP2C8、CYP2C19、及び CYP3A 基質と併用可能である。

トランスポーター

- In vitro 試験の結果、イムルネストラントは BCRP 及び P-gp の阻害薬であった。
- 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。したがって、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。

- 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 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。したがって、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。

2.7.2.1.2.5 曝露量-反応関係

有効性

- 有効性の曝露量-反応関係解析の対象とした曝露量の範囲（5～95 パーセンタイル）は、400 mg を投与したときの平均曝露量の約 1/2 から 2 倍の範囲であった。
- 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。

安全性

- 安全性の曝露量-反応解析の対象とした曝露量の範囲（5～95 パーセンタイル）は、1 日 1 回 400 mg を投与したときの平均曝露量の約 1/3 から 2.5 倍の範囲であった。
- イムルネストラントの曝露量の増加と TEAE（重篤な有害事象、悪心、下痢、及び疲労）の増加との間に関連性は認められなかった。

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濃度は 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。

2.7.2.1.2.6 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 例で部分奏効が認められ、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。

その後実施した母集団 PK 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。

食事の影響

低脂肪食摂取後にイムルネストラントを投与したとき、空腹時に対する $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 2.04 及び 3.55 であり、90% CI に基づく有意な差が認められた。この C_{max} の増加は、イムルネストラントの臨床開発で検討した曝露量の範囲を超えていた。したがって、イムルネストラントは空腹時に投与する必要がある。JZLA、JZLB、及び 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。

他の薬剤がイムルネストラントの PK に及ぼす影響

強い CYP3A 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健康被験者での $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は 2.11 及び 1.87 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 CYP3A 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 CYP3A 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健康被験者での $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は 0.578 及び 0.710 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 CYP3A 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。

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、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。

内因性要因

軽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イムルネストラントの曝露量に 90% CI に基づく有意な差は認められなかった。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用量を減量し、1 日 1 回 200 mg 投与とすることが推奨される。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いる試験（表 2.7.2.2-1）

in vitro、in vivo、及び ex vivo 試験では、以下が確認された。

- 消化管からの経口吸収性
- 血漿タンパク結合
- CYP 酵素による代謝
- 薬物トランスポーターによる輸送
- 薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターに対するイムルネストラントの阻害能又は誘導能

これらの試験結果を、本概要に記載した臨床薬理試験のデザイン設定に用いた。

表 2.7.2.2-1 イムルネストラントのヒト生体試料を用いる試験一覧

試験概要	試験番号
血漿タンパク結合試験	
ヒト血漿、ヒト肝ミクロソーム、ヒトα1-酸性糖タンパク質、及びヒト血清アルブミンでのイムルネストラントの in vitro タンパク結合	LY3484356-fu 221774
健康被験者並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者のヒト血漿でのイムルネストラントの ex vivo タンパク結合	230388
プールしたヒト血液での血液／血漿中濃度比	191148
in vitro 及びin vivo 代謝	
イムルネストラントの in vitro 代謝物の予備的同定	LY3484356PrelimMetab
ヒト血漿中でのイムルネストラントの代謝物プロファイルの定性的評価、並びにラット、サル、及びヒト血漿検体で同定されたイムルネストラントの代謝物の曝露量の相対的評価（マトリックス標準化）	J2J-MC-JZLA-clinmet
代謝を介した潜在的な相互作用を特定するための in vitro 試験	
イムルネストラントの酸化に関与する酵素の特定	191311_KAB5334214
イムルネストラントのグルクロン酸抱合に関与する酵素及びヒト組織の特定	LY3484356-IV-E001
ヒト肝ミクロソームでのイムルネストラントの CYP3A、2D6、2C19、2C9、2C8、2B6、及び 1A2 阻害能の in vitro 評価	XT195069
イムルネストラントによる CYP2C8 時間依存的阻害の検討	201449
ヒト血漿中に懸濁したヒト肝細胞を用いたイムルネストラントによる CYP3A 阻害（併用阻害モデル）	140357-02232018 191934
培養ヒト肝細胞でのイムルネストラントの CYP 酵素（CYP1A2、2B6、3A4、2C8、2C9、2C19、2D6、及び 3A5）誘導作用の in vitro 評価	1905242
トランスポーターを介した薬物相互作用試験	
MDR1-MDCK 及び BCRP-MDCK 細胞単層でのイムルネストラントの P-gp 及び BCRP 基質としての評価	20ELIP19 Report
イムルネストラントのヒト OCT1、OATP1B1、及び OATP1B の膜トランスポーターの基質としての in vitro 評価	LY3484356-2022TP-SLC-Sub
イムルネストラントの BCRP 及び P-gp 阻害能の in vitro 評価	LY3484356-2021TP-BCRP-Pgp-In
遺伝子導入 HEK293 細胞でのイムルネストラントの SLC トランスポーター（OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、MATE1、及び MATE2K）阻害能の評価	20ELIP20 Report

Abbreviations: BCRP = Breast Cancer-Resistance Protein; CYP = cytochrome P450; HEK293 = human embryonic kidney 293 cells; MATE1 = multidrug and toxin extrusion transporter 1; MATE2K = multidrug and toxin extrusion protein 2K; MDR1-MDCK = multi-drug resistance-1 gene-Madin-Darby Canine Kidney; OAT1 = organic anion transporter 1; OAT3 = organic anion transporter 3; OATP1B1 = organic anion transporting polypeptide 1B1; OATP1B3 = organic anion transporting polypeptide 1B3; OATP2B1 = organic anion transporting polypeptide 2B1; OCT1 = organic cation transporter 1; OCT2 = organic cation transporter 2; P-gp = P-glycoprotein; SLC = solute carrier.

2.7.2.2.1.1 血漿タンパク結合試験

2.7.2.2.1.1.1 ヒト血漿、ヒト肝ミクロソーム、ヒトα1-酸性糖タンパク質、及びヒト血清アルブミンでのイムルネストラントの in vitro タンパク結合

LY3484356-fu 試験

イムルネストラントのタンパク結合を平衡透析法（37ºC、167 rpm、4.5 時間）を用いて検討した。イムルネストラントの測定には LC-MS/MS を用いた。以下のマトリックスでのイムルネストラント（1 μM）のタンパク結合を in vitro で評価した。

- ヒト血漿
- ヒト肝ミクロソーム（ミクロソームタンパク質濃度 0.5 mg/mL）
- ヒトα1-酸性糖タンパク質（0.05%及び 0.2%）
- ヒト血清アルブミン（4%）

各マトリックスでのイムルネストラントのタンパク結合率（平均値）は以下のとおりであった。

- ヒト血漿：99.89%
- ヒト肝ミクロソーム：99.84%
- ヒトα1-酸性糖タンパク質（0.05%及び 0.2%）：それぞれ 89.60%及び 97.00%
- ヒト血清アルブミン：99.76%

平衡透析法でのイムルネストラントの回収率の平均値は、ヒトα1-酸性糖タンパク質溶液では回収率は低く（32%以下）、検討した他のマトリックスで許容範囲（93%超）であった。

221774 試験

イムルネストラントのタンパク結合を、平衡透析法を用いて検討した。イムルネストラントの測定には LC-MS/MS を用いた。イムルネストラントのタンパク結合は、37°C、CO_2 濃度 5%、相対湿度 90%のインキュベーション条件下で 120 rpm で振とうしながら 8 時間透析して評価した。平衡透析法では、イムルネストラントの非特異的結合の影響を軽減するためにプレサチュレーションアプローチを用いた。以下のマトリックスでのイムルネストラント（0.3、3、及び 30 μM）のタンパク結合を in vitro で評価した。

- ヒト血漿
- ヒト肝ミクロソーム（ミクロソームタンパク質濃度 0.5 mg/mL）
- ヒトα1-酸性糖タンパク質（2 及び 0.5 mg/mL）
- ヒト血清アルブミン（40 mg/mL）

イムルネストラントは、ヒト血漿、血清アルブミン、α1-酸性糖タンパク質、及び肝ミクロソームで検討した濃度範囲にわたり、37°C で 8 時間可溶かつ安定であった。過去のタンパク結合実験と同様の結合結果が得られた。一方、α1-酸性糖タンパク質溶液では回収率が低く（2%以下）、α1-酸性糖タンパク質に対する意味のある結合データは得られなかった。

2.7.2.2.1.1.2 健康対照被験者並びに軽度、中等度、及び重度の肝機能障害を有する被験者のヒト血漿でのイムルネストラントの ex vivo タンパク結合

230388 試験

イムルネストラントのタンパク結合を平衡透析法を用いて検討した。イムルネストラントの測定には LC-MS/MS 法を用いた。イムルネストラントのタンパク結合は、37°C、CO_2 濃度 5%、相対湿度 90%のインキュベーション条件下で 120 rpm で振とうしながら 8 時間透析して評価した。JZLG 試験の以下の被験者グループから採取した臨床検体を用いてイムルネストラントのタンパク結合を評価した。

- グループ 1：健康対照被験者
- グループ 2：軽度肝機能障害を有する被験者
- グループ 3：中等度肝機能障害を有する被験者
- グループ 4：重度肝機能障害を有する被験者

JZLG 試験で、イムルネストラントの単回投与後 3、4 及び 8 時間に、検体を採取した。

全体として、タンパク結合率の平均値は、すべての被験者グループ及び時点で 99.93%～99.96%の範囲であった。このことは、選択した時点をとおして血漿タンパク結合は同程度であり、肝機能障害の程度による差がないことを示していた。採取したヒト血漿の平衡透析後のイムルネストラント回収率は、すべての被験者グループで 86.51%～97.95%の範囲内であった。

2.7.2.2.1.1.3 プールしたヒト血液での血液／血漿中濃度比

191148 試験

イムルネストラントのヒト血液／血漿中濃度比を、プールした 3 名以上のドナーの新鮮なヒト血液で検討した。イムルネストラントは、全血及び血漿中で 0.02、0.2、及び 10 μM の濃度で 37°C で 60 分間インキュベートした。検体は LC-MS/MS により分析した。

イムルネストラント 0.02、0.2、及び 10 μM の血液／血漿中濃度比の平均値は、それぞれ 0.94、0.95、及び 1.11 であった。また、赤血球／血漿中濃度比の平均値は、0.02、0.2、及び 10 μM の濃度でそれぞれ 0.86、0.88、及び 1.26 であった。

新鮮なヒト血液にイムルネストラントを添加して 60 分間インキュベートしたとき、イムルネストラントは赤血球への優先的な移行は認められなかった。

2.7.2.2.1.2 in vitro 及び in vivo 代謝

2.7.2.2.1.2.1 イムルネストラントの in vitro 代謝物の予備的同定

LY3484356PrelimMetab 試験

イムルネストラントの in vitro 代謝は、肝ミクロソーム、腸ミクロソーム、及び肝細胞を用いてヒトで検討した。代謝物は LC-MS/MS により同定した。

- イムルネストラント（2 μM）を肝ミクロソーム中及び腸ミクロソーム中で、UDPGA 存在下で 0 及び 1 時間インキュベートした結果、直接グルクロン酸抱合体（代謝物 M1［LSN3517019］）の生成が確認された。
- イムルネストラント（2 μM）をヒト肝細胞と 4 時間インキュベートした結果、直接グルクロ

ン酸抱合体（代謝物 M1［LSN3517019］）及び硫酸抱合体（代謝物 M2［LSN3527840］）の生成が確認された。

- イムルネストラント（2 μM）をヒト肝細胞と、非選択的 CYP 阻害薬である ABT 存在下で 1 及び 7 日間インキュベートした結果、酸化的代謝物の生成が減少し、イムルネストラントの代謝に CYP が関与していることが示された。
- イムルネストラント（2 μM）を肝ミクロソーム中で、NADPH の存在下で 0.5 時間インキュベートした結果、代謝速度は低かった。
- イムルネストラント（20 μM）を肝ミクロソーム中で、NADPH 及びグルタチオンの存在下で 45 分間インキュベートした結果、グルタチオン付加体の生成は確認されず、イムルネストラントが反応中間体を生成する可能性は低いことが示された。

上記の in vitro 代謝試験の結果に基づき、直接グルクロン酸抱合及び硫酸抱合、そして比較的程度は小さいものの CYP を介する酸化が、主要なヒトのクリアランス経路であることが示唆された。

2.7.2.2.1.2.2 ヒト血漿中でのイムルネストラントの代謝物プロファイルの定性的評価、並びにラット、サル、及びヒト血漿検体で同定されたイムルネストラントの代謝物の曝露量の相対的評価（マトリックス標準化）

J2J-MC-JZLA-clinmet 試験

JZLA 試験でイムルネストラント 200 mg を 28 日間経口投与された被験者のヒト血漿を LC/MS 及び MS/MS で分析した結果、イムルネストラントの 2 種類の代謝物（M1 及び M2）が同定された。代謝物 M1 及び M2 は、親化合物のキノリン環のヒドロキシル基がそれぞれグルクロン酸抱合及び硫酸抱合されて生成した。

血漿中の M1 及び M2 曝露量のヒトに対する動物の相対倍率（動物／ヒト）を、ラット及びサルの血漿検体（マトリックス標準化）を用いて評価した。ラットにはイムルネストラント 300 mg/kg を 28 日間投与し、サルにはイムルネストラント 600 mg/kg を 28 日間投与した。M1 曝露量の相対倍率は、雌雄のラット及びサルで 2 倍超であり、M2 曝露量の相対倍率は雌雄のサルで 2 倍超であった。

2.7.2.2.1.3 代謝を介した in vitro 薬物相互作用試験

2.7.2.2.1.3.1 イムルネストラントの酸化に関与する酵素の特定

191311_KAB5334214 試験

rCYP を用いた基質枯渇法により、イムルネストラントの酸化代謝に関与する酵素を特定した。30 又は 60 nM のイムルネストラントを、ヒト肝ミクロソーム及び 10 種類の rCYP（rCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4、及び 3A5）（タンパク質濃度 0.25 mg/mL）とともに 0～120 分間インキュベートした。rCYP2D6 及び 3A4 とのインキュベーション後、イムルネストラントの定量可能な 1 次枯渇が認められ、CL_{int} 値はそれぞれ 0.0914 μL*min^{-1}*pmol CYP^{-1}及び 0.288 μL*min^{-1}*pmol CYP^{-1}であった。事前に決定した相対活性係数を用いて、rCYP2D6 及び 3A4 に対して換算したヒト肝ミクロソームの CL_{int} 値は、それぞれ 0.0246 μL*min^{-1}*mg^{-1}及び

8.30 μL*min⁻¹*mg⁻¹と推定された。相対活性係数で補正したヒト肝ミクロソームの換算 CL_{int} 値から、rCYP2D6 及び rCYP3A4 に対する代謝分画（$f_{m, CYP}$）値はそれぞれ 0.003 及び 0.997 と推定された。rCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1、2J2、及び 3A5 では、定量可能な基質の減少は認められなかった。これらのデータより、イムルネストラントの酸化的代謝がほぼ完全に CYP3A4 活性に依存していることが示された。

2.7.2.2.1.3.2 イムルネストラントのグルクロン酸抱合に関与する酵素及びヒト組織の特定

LY3484356-IV-E001 試験

ヒト腸ミクロソーム、ヒト肝ミクロソーム、及びヒト腎ミクロソーム、並びに 12 種の rUGT（Supersomes™）（rUGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15、及び 2B17）を使用して、イムルネストラントから直接グルクロン酸抱合代謝物（M1）へのグルクロン酸抱合に関与する組織及び UGT 酵素を特定した。マトリックスでの標準条件下の M1 生成速度を測定するため、イムルネストラント及び陽性対照基質（50 μM）を 37°C で 60 分間インキュベートした。スクリーニング実験で M1 生成を触媒したマトリックスは、1.2 μM から 150 μM の範囲のイムルネストラント濃度を用いた速度論的試験でさらに検討した。

イムルネストラントを rUGT1A1、1A3、1A8、1A9、及び 1A10、並びにプールしたヒト腸ミクロソーム、ヒト肝ミクロソーム、及びヒト腎ミクロソームと 60 分間インキュベーションすることにより M1 が生成された。その後、反応速度と基質濃度の関係に Michaelis-Menten モデルを適用することにより、関与する酵素及び組織ミクロソームの速度論パラメータを決定した。総タンパク質 1 mg あたりの非結合型薬物の固有クリアランスに基づいて、UGT1A1 及び 1A8、そして比較的程度は小さいものの UGT1A3、1A9、及び 1A10 は、O-グルクロン酸抱合に関与していた。

2.7.2.2.1.3.3 ヒト肝ミクロソームでのイムルネストラントの CYP3A、2D6、2C19、2C9、2C8、2B6、及び 1A2 阻害能の in vitro 評価

XT195069 試験

イムルネストラントの CYP1A2（フェナセチン）、2B6（エファビレンツ）、2C8（アモジアキン）、2C9（ジクロフェナク）、2C19（S-メフェニトイン）、2D6（デキストロメトルファン）、及び 3A（ミダゾラム及びテストステロン）のプローブ基質の代謝に対する可逆的な阻害能を、ヒト肝ミクロソームを用いて in vitro で検討した。イムルネストラント濃度は 0.02～20 μM（試験可能な最高濃度）の範囲であった。インキュベーションは約 37°C ± 2°C で、200 μL のインキュベーション混合物（目標 pH 7.4）で行った。インキュベーション混合物には、水、リン酸カリウム緩衝液、$MgCl_2$、EDTA、NADPH-regenerating system（NADP、グルコース 6 リン酸、及びグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼの混合物）、及び設定した最終濃度になるようにマーカー基質を含めた。酵素の供給源として、200 例の被験者のプールしたヒト肝ミクロソームを使用した。マーカー基質の濃度は、過去に測定された K_m 又は S_{50} データに基づいた。

結果として、イムルネストラントが CYP2B6、2C19、2C8、2C9、及び 2D6 基質の代謝を in vitro で臨床有効濃度域で可逆的に阻害する可能性が示唆された。臨床薬物相互作用の可能性を結論付けるために、メカニズムに基づく静的モデルを用いた（表 2.7.2.2-2）。AUC 比が 1.25 を超える場合、臨床薬物相互作用の可能性があることを示す（ICH 2024）。イムルネストラントは臨床用量

である 400 mg で AUC 比が 1.23 であったことから、臨床的に重要な CYP2D6 の可逆的阻害薬の可能性がある。イムルネストラントは、検討した濃度範囲内で CYP1A2 及び 3A4 の活性阻害が弱く、IC_{50} 及び K_i 値を決定できなかった。In vitro での溶解性の限界を考慮すると、消化管壁でイムルネストラントが CYP3A4 に及ぼす影響を排除することはできない。また、イムルネストラントによる CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A4 の阻害を臨床試験で検討した結果、イムルネストラントは CYP2D6 を阻害するが、CYP2C8、CYP2C19、及び CYP3A4 には影響を及ぼさないことが確認された（2.7.2.2.2.5 項）。

表 2.7.2.2-2 イムルネストラントによる可逆的酵素阻害のメカニズムに基づく静的モデル予測

	Ki (μM)	fu,inc	Ki,u (μM)	$[I]_H$ / Ki,u	AUC Ratio
CYP1A2	ND				
CYP2B6	9.33	0.008	0.07	0.104	1.07
CYP2C8	1.89	0.06	0.11	0.068	1.06
CYP2C9	14.9	0.008	0.12	0.065	1.09
CYP2C19	10.6	0.008	0.08	0.091	1.10
CYP2D6	3.98	0.008	0.03	0.243	1.23
CYP3A4	ND				

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC ratio = the predicted AUC ratio of a victim drug completely metabolized by a given CYP; CYP = cytochrome P450; fu,inc = fraction unbound in vitro; $[I]_H$ = maximal hepatic inlet concentration of imlunestrant; Ki = in vitro competitive inhibition constant; Ki,u = unbound in vitro competitive inhibition constant.

Notes: ND indicates a lack of inhibition over the concentration range tested. AUC ratio = $1/(1 + ([I]_H / Ki,u))$.

Mechanistic static models were utilized to calculate the corresponding AUC ratios for a sensitive substrate (fm 1) of each enzyme using the following properties of imlunestrant:

- maximum concentration at steady-state 0.31 μM (164 ng/mL for 400 mg QD after 15 days)
- fraction unbound in plasma 0.1 (default value in guidance)
- first-order absorption rate constant 0.4 per hour (preliminary Population PK estimate)
- blood to plasma ratio 0.95 (measured), and
- availability from gut to portal vein Fa*Fg 0.14 (calculated as bioavailability 0.105/hepatic availability 0.73 from Study JZLE).

2.7.2.2.1.3.4 イムルネストラントによる CYP2C8 時間依存的阻害の可能性の検討

201449 試験

イムルネストラントによる CYP2C8 の時間依存的阻害を評価した。CYP2C8 の基質（アモジアキン、20 μM）を含む、プールしたヒト肝ミクロソーム（1 mg/mL）を、イムルネストラントの非存在下（0 μM）又は存在下（0.313、0.625、1.250、2.5、5、10、及び 20 μM）で 4 分間インキュベートした。

in vitro 試験の結果、イムルネストラントは検討された濃度範囲（0.313～20 μM）で CYP2C8 の時間依存的阻害薬ではないことが示された。

2.7.2.2.1.3.5 ヒト血漿中に懸濁したヒト肝細胞を用いたイムルネストラントによる CYP3A 阻害（併用阻害モデル）

140357-02232018 試験

ヒト血漿に懸濁したプールしたヒト肝細胞を用いて、ミダゾラムから 1'-ヒドロキシミダゾラムの生成を触媒する CYP3A に対するイムルネストラントの阻害能を検討した。イムルネストラントを 0～99 µM の濃度で添加し、37°C のインキュベーター（CO_2 濃度 5%）で 600 rpm で振とうしながら 20 分間インキュベートした。その後、ミダゾラム（30 µM）を添加し、さらに 35 分間インキュベートを続けた。

その結果、99 µM のイムルネストラント濃度まで CYP3A の代謝活性を 50%以上阻害することがないことが示された。

191934 試験

ヒト血漿に懸濁したプールしたヒト肝細胞を用いて、ミダゾラムから 1'-ヒドロキシミダゾラムの生成を触媒する CYP3A に対するイムルネストラントの阻害能を、様々な時点で検討した。イムルネストラントを 0～100 µM の濃度で添加し、37°C のインキュベーター（相対湿度 90%、CO_2 濃度 5%）で 600 rpm で振とうしながら 0、30、60、及び 120 分間インキュベートした。その後、ミダゾラム（30 µM）を添加し、さらに 35 分間インキュベートを続けた。本 in vitro システムでは、イムルネストラントは最高試験濃度の 100 µM まで、0、30、60、及び 120 分間のインキュベーションで 1'-ヒドロキシミダゾラムの生成を、50%を超えて阻害しなかった。

結果として、本 in vitro システムでは、イムルネストラントはミダゾラムの 1'-ヒドロキシル化を触媒する CYP3A の時間依存的阻害薬ではないことが示された。

2.7.2.2.1.3.6 培養ヒト肝細胞でのイムルネストラントの CYP 酵素（CYP1A2、2B6、3A4、2C8、2C9、2C19、2D6、及び 3A5）誘導作用の in vitro 評価

1905242 試験

1 次培養した凍結保存ヒト肝細胞（3 つの個別ロット）を用いて、0.1～20 µM のイムルネストラントの CYP1A2、2B6、2C19、及び 3A4（mRNA 及び活性）、並びに CYP2C8、2C9、2D6、及び 3A5（mRNA のみ）に対する誘導作用を評価した。肝細胞をイムルネストラント又は陽性対照に 2 日間曝露した。CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4、及び 3A5 に対する誘導の可能性を、リアルタイム RT-PCR 分析による各 CYP 分子種に選択的な mRNA 発現アッセイにより評価した。CYP1A2、2B6、3A4、及び 2C19 の in situ 触媒活性の誘導は、特有のプローブ基質を用いて評価した。単一濃度のオメプラゾール（CYP1A2、50 µM）、フェノバルビタール（CYP2B6 及び 3A5、1000 µM）、CITCO（CYP2B6、0.1 µM）、及びリファンピシン（CYP2C8、2C9、2C19、及び 3A4、20 µM）を誘導薬の陽性対照とした。

結果として、培養ヒト肝細胞では 10 µM のイムルネストラント濃度まで、CYP1A2、2B6、及び 3A4 の mRNA 及び活性を誘導しないことが示された。また、イムルネストラントは CYP2C8、2C9、2C19、2D6、及び 3A5 の mRNA、並びに CYP2C19 活性の誘導薬ではないことが示された。さらに、イムルネストラントは CYP3A4 の mRNA 及び CYP2C19 活性を著しく減少させた。

in vitro データに基づき、イムルネストラントが CYP2C8（レパグリニド）、2C19（オメプラゾール）、2D6（デキストロメトルファン）、及び 3A（ミダゾラム）の基質に及ぼす影響を、臨床薬物相互作用試験で評価した。

2.7.2.2.1.4 トランスポーターを介した薬物相互作用試験

2.7.2.2.1.4.1 MDR1-MDCK 及び BCRP-MDCK 細胞単層でのイムルネストラントの P-gp 及び BCRP 基質としての評価

20ELIP19 試験

イムルネストラントの P-gp 及び BCRP の基質となる可能性を評価した。

P-gp の基質としての可能性は、イムルネストラント及び陽性対照であるジゴキシンの双方向の透過性を、P-gp 阻害薬（10 µM LSN335984）の存在下及び非存在下で、MDR1-MDCK 細胞単層膜を用いて評価した。

BCRP の基質としての可能性は、イムルネストラント及び陽性対照であるクラドリビンの双方向の透過性を、BCRP 阻害薬（0.5 µM Ko143）の存在下及び非存在下で、BCRP-MDCK 細胞単層膜を用いて評価した。

イムルネストラントの濃度は 0.4% BSA を含む HBSSg（pH 7.4）中で 5 及び 10 µM、ジゴキシン又はクラドリビンの濃度は HBSSg（pH 7.4）中で 10 µM であった。透過性アッセイの前に、阻害薬の存在下及び非存在下でブランク緩衝液を用いて頂端膜側及び基底膜側の両方を、高湿度のインキュベーター（CO_2 濃度 5%、37°C）で 30 分間プレインキュベートした。

イムルネストラント添加側の検体（50 µL）は 0 及び 120 分に回収した。受容側（非添加側）の検体（300 µL）は頂端膜側から基底膜側の方向の評価では基底膜コンパートメントから、基底膜側から頂端膜側の方向の評価では頂端膜コンパートメントから、30、60、及び 120 分に回収した。検体中のイムルネストラント、ジゴキシン、又はクラドリビンの濃度は LC-MS/MS で測定した。

結果として、0.4% BSA の存在下で、MDR1-MDCK 細胞単層膜を透過するイムルネストラントの排出は P-gp 阻害薬の存在下で減少したが、BCRP-MDCK 細胞単層膜を透過するイムルネストラントの排出は BCRP 阻害薬の存在下で減少しなかった。したがって、イムルネストラントは P-gp の基質であり、BCRP の基質ではないと結論付けた。

2.7.2.2.1.4.2 イムルネストラントのヒト OCT1、OATP1B1、及び OATP1B の膜トランスポーターの基質としての可能性の in vitro 評価

LY3484356-2022TP-SLC-Sub 試験

イムルネストラントの、SLC トランスポーターである OCT1、OATP1B1、及び OATP1B3 の基質としての可能性を、安定的に形質導入した HEK 細胞株を用いて評価した。OCT1 を導入した細胞は、脂肪酸を含まない 0.1%ヒト血清アルブミンを含む緩衝液中で、陽性対照阻害薬（100 µM のイミプラミン）の存在下及び非存在下で 37°C で 10 分間インキュベートした。OATP1B1 及び OATP1B3 を導入した細胞は、脂肪酸を含まない 0.1%ヒト血清アルブミンを含む緩衝液中で、陽性対照阻害薬（100 µM のリファマイシン SV）の存在下及び非存在下で 37°C で 30 分間インキュベートした。プレインキュベーション後、すべての溶液を吸引した。その後、細胞を、阻害薬の

存在下及び非存在下、0.01、0.1、又は 1 μM のイムルネストラントを含む緩衝液で 1 又は 5 分間処理した。すべての検体は LC-MS/MS で分析した。

取り込み比率の結果から、イムルネストラントは OCT1、OATP1B1、及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。

イムルネストラントの腎クリアランスは無視できるほど低いため、ヒト腎トランスポーターは検討していない。

2.7.2.2.1.4.3 イムルネストラントの BCRP 及び P-gp 阻害能の in vitro 評価

LY3484356-2021TP-BCRP-Pgp-In 試験

イムルネストラントの BCRP、P-gp 及び SLC 膜トランスポーターに対する阻害能を in vitro で評価した。BCRP 阻害は、ヒト BCRP を安定的に発現する Sf9 昆虫細胞から調製した反転膜小胞を用いて評価した。P-gp 阻害は、ヒト MDR1 を過剰発現する遺伝子導入 HEK 細胞から調製した反転膜小胞を用いて評価した。試験では、様々なイムルネストラント濃度（BCRP では 0.195～25 μM、P-gp では 0.156～10 μM）の存在下で、[^{3}H]-ロスバスタチン又は[^{3}H]-ビンブラスチンの取り込みを測定し、それぞれ BCRP 及び P-gp トランスポーター機能の指標とした。穏やかに撹拌しながら 37ºC で反応させ、BCRP では 0.75 分間、P-gp では 2.5 分間インキュベートした。反応を氷冷スクロース緩衝液で停止し、膜フィルターでろ過した。フィルター上に保持された放射能を液体シンチレーションカウントにより測定した。

結果として、トランスポーターの薬物相互作用指数に基づき、in vitro ではイムルネストラントが BCRP 及び P-gp の阻害薬であることが示された（表 2.7.2.2-3）。BCRP 及び P-gp の推定 IC_{50} の平均値はそれぞれ 25.0 μM 及び 10.1 μM であった。

2.7.2.2.1.4.4 遺伝子導入 HEK293 細胞でのイムルネストラントの SLC トランスポーター（OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、MATE1、及び MATE2K）阻害能の評価

20ELIP20 試験

イムルネストラントの SLC トランスポーター（OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、MATE1、及び MATE2-K）に対する阻害能を、HEK 細胞を用いて評価した。細胞は、イムルネストラント又は陽性対照阻害薬の存在下又は非存在下で、予め加温した緩衝液とともに、10 分間（OCT1-、OCT2-、OATP2B1-、OAT1-、OAT3-HEK293、及び VC[G418]-HEK293 細胞）、30 分間（OATP1B1-、OATP1B3-、及び VC[G418]-HEK293 細胞）、及び 20 分間（MATE1-、MATE2K-HEK293 細胞及び VC[puromycin]-HEK293 細胞）、高湿度のインキュベーター（37ºC、CO_2 濃度 5%）でプレインキュベートした。プレインキュベーション後、緩衝液を穏やかに吸引し、阻害薬の評価を開始した。阻害アッセイは以下のステップで構成した：

1. プローブ基質とともに、イムルネストラント又は対応する陽性対照阻害薬の存在下及び非存在下で 5 分間（OATP1B1-、OATP2B1-、OATP1B3-、OAT1-、OAT3-、及び VC[G418]-HEK293 細胞）、2 分間（OCT1-、OCT2-、及び VC[G418]-HEK293 細胞）、及び 10 分間

（MATE1-、MATE2K-HEK293 細胞、及び VC[puromycin]-HEK293 細胞）、インキュベートした。

2. インキュベーション終了時に溶媒を除去し、細胞を氷冷緩衝液で洗浄した。
3. 細胞を溶解し、プローブ基質濃度を LC-MS/MS で分析した。

各トランスポーターの薬物相互作用指数の計算結果を表 2.7.2.2-3 に示した。結果として、イムルネストラントは in vivo で P-gp 及び BCRP を除く SLC トランスポーターを阻害する可能性は低いことが示された。ただし、in vitro でのイムルネストラントの溶解度の制限のため、P-gp 及び BCRP の消化管壁での阻害を排除できない。イムルネストラント及びその O-グルクロン酸抱合体はいずれも、in vitro で肝臓の OATP を阻害しない。

表 2.7.2.2-3 JZLA 試験（イムルネストラント 400 mg）の PK パラメータを用いたトランスポーターの薬物相互作用指数

	IC_{50} (μM)	**C_{max} (μM)[a]**	**$I_{inmax,u}$[b,c] or $C_{max,u}$**	**$I_{inmax,u}/IC_{50}$ or $C_{max,u}/IC_{50}$[d] or $[I_2]/IC_{50}$**	**R Value**	**Clinical Relevance (Yes/No)**
Hepatic transporters						R>1.1
OATP1B1	18.7[e]	0.313	0.799	0.043	1.000	No
OATP1B3	18.7[e]	0.313	0.799	0.043	1.000	No
OATP2B1	9.835	0.313	0.799	0.081	1.001	No
OCT1	5.11	0.313	0.799	0.156	1.002	No
Renal transporters			**$C_{max,u}$[b]**	**$C_{max,u}/IC_{50}$**		**$C_{max,u}/IC_{50}$>0.1**
OAT1	18.7[e]	0.313	0.0031	0.0001		No
OAT3	18.7[e]	0.313	0.0031	0.0001		No
OCT2	18.7[e]	0.313	0.0031	0.0001		No
MATE	6.75	0.313	0.0031	0.0004		No
MATE2K	18.3[e]	0.313	0.0031	0.0001		No
Renal efflux		**C_{max} (μM)[a]**		**C_{max}/IC_{50}**		**$C_{max}/IC_{50}\geq0.1$**
BCRP	25.0	0.313		0.0125		No
P-gp	10.1	0.313		0.0308		No
Intestinal transporter		Dose/250 mL $[I_2]$ (μM)		$[I_2]/IC_{50}$		$[I_2]/IC_{50}$>10
BCRP	25.0[e]	3050		122		Yes
P-gp	10.1	3050		301		Yes

Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; C_{max} = maximum observed drug concentration; $C_{max,u}$ = unbound maximum observed drug concentration; DDI = drug-drug interaction; Fa = fraction absorbed; Fg = intestinal availability; I2 = dose/250 mL; IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration; $I_{inmax,u}$ = estimated maximum unbound plasma inhibitor concentration at the inlet to the liver; ka = absorption rate constant; MATE = multidrug and toxin extrusion; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporter protein; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein.

a C_{max} at 400 mg from clinical Study JZLA.

b Unbound concentration using a fraction unbound = 0.01.

c Estimated maximum plasma concentration at the inlet to the liver calculated using Fa = 1, Fg = 1, ka = 0.42 1/h (preliminary estimate from clinical study).

d Calculated according to the 2020 FDA Guidance for Industry In Vitro and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies and 2012 EMA Guideline on the investigation of drug interactions.

e IC_{50} set at the highest soluble concentration in assay.

2.7.2.2.2 臨床薬理試験（表 2.7.2.2-4）

上述の in vitro 試験の結果とイムルネストラントに影響を及ぼす可能性のある又はイムルネストラントが影響を及ぼす可能性のある内因性及び外因性要因に基づき、臨床薬理試験を実施した。

表 2.7.2.2-4　イムルネストラントの臨床薬理試験一覧

試験の要約	試験名	対象被験者	投与レジメン
PK 及び排泄			
[^{14}C]-イムルネストラントを投与したときの放射能の PK 及び絶対的バイオアベイラビリティ	JZLE 試験 パート 1 及びパート 2	健康被験者	パート 1： [^{14}C]-イムルネストラント 400 mg（放射能として 100 µCi 含有）を単回投与 パート 2： イムルネストラント 400 mg を単回経口投与し、[^{14}C]-イムルネストラント 100 µg 未満（放射能として 1 µCi 含有）を単回静脈内投与
癌患者での PK／PD			
用量漸増、用量拡大、安全性及び PK	JZLA 試験 第 Ia 相及び第 Ib 相	ER+局所進行もしくは転移・再発乳癌患者又は ER+再発・治療抵抗性もしくは転移性子宮類内膜癌患者	第 Ia 相： イムルネストラント 200～1200 mg を 1 日 1 回投与 第 Ib 相： イムルネストラント 400 mg の 1 日 1 回投与と以下のいずれかの抗がん剤を併用 ・アベマシクリブ ・アベマシクリブとアロマターゼ阻害薬（アナストロゾール、エキセメスタン、又はレトロゾール） ・alpelisib ・エベロリムス ・トラスツズマブ ・トラスツズマブとアベマシクリブ ・トラスツズマブとペルツズマブ
手術前にイムルネストラントを投与したときの PD、安全性及び PK	JZLB 試験	ステージ I～III の ER+/HER2-乳癌患者	400 mg コホート： イムルネストラント 400 mg を 1 日 1 回投与（15 日間） 800 mg コホート： イムルネストラント 800 mg を 1 日 1 回投与（15 日間） 200 mg コホート： イムルネストラント 200 mg を 1 日 1 回投与（15 日間）
PD、安全性及び PK	JZLC 試験	ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌患者	投与群 A： 28 日間を 1 サイクルとして、イムルネストラント 400 mg を 1～28 日目に 1 日 1 回投与 投与群 B： 28 日間を 1 サイクルとして、以下のいずれかを投与 ・エキセメスタン 25 mg を 1～28 日目に 1 日 1 回投与 ・フルベストラント 500 mg をサイクル 1 の 1 及び 15 日目、並びにサイクル 2 以降の 1 日目に筋肉内投与 投与群 C： 28 日間を 1 サイクルとして、1～28 日目にイムルネストラント 400 mg の 1 日 1 回投与とアベマシクリブ 150 mg の 1 日 2 回投与を併用

試験の要約	試験名	対象被験者	投与レジメン
イムルネストラントのPKに及ぼす内因性要因の影響			
肝機能障害の影響	JZLG 試験	肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者	肝機能が正常な被験者、並びに軽度及び中等度肝機能障害の被験者： イムルネストラント 400 mg を単回投与 重度肝機能障害の被験者： イムルネストラント 200 mg を単回投与
UGT1A1 遺伝子多型の影響	LY3484356_Exp_PGx	癌患者及び健康被験者	JZLA 試験： イムルネストラント 200～1200 mg を 1 日 1 回投与 JZLD 試験： コホート 1、2 及び 4：イムルネストラント 400 mg を単回投与 コホート 3：イムルネストラント 200 mg を単回投与
イムルネストラントのPKに及ぼす外因性要因の影響			
食事の影響	JZLD 試験コホート 1	健康被験者	イムルネストラント 400 mg を単回投与
プロトンポンプ阻害薬（オメプラゾール）（胃内 pH 変化）の影響	JZLD 試験コホート 2	健康被験者	1 日目： イムルネストラント 400 mg を単剤で投与 5～8 日目： オメプラゾール 40 mg を単剤で 1 日 1 回投与 9 日目： イムルネストラント 400 mg の投与とオメプラゾール 40 mg の投与を併用
CYP3A 阻害薬（イトラコナゾール）の影響	JZLD 試験コホート 3	健康被験者	1 日目： イムルネストラント 200 mg を単剤で投与 5～9 日目： イトラコナゾール 200 mg を単剤で 1 日 2 回投与（5 日目）及び 1 日 1 回投与（6～9 日目） 10 日目： イムルネストラント 200 mg の投与とイトラコナゾール 200 mg の投与を併用 11～16 日目： イトラコナゾール 200 mg を単剤で 1 日 1 回投与

試験の要約	試験名	対象被験者	投与レジメン
CYP3A 誘導薬（カルバマゼピン）の影響	JZLD 試験コホート 4	健康被験者	1 日目： イムルネストラント 400 mg を単剤で投与 6～8 日目： カルバマゼピン 100 mg を単剤で 1 日 2 回投与 9～11 日目： カルバマゼピン 200 mg を単剤で 1 日 2 回投与 12～17 日目： カルバマゼピン 300 mg を単剤で 1 日 2 回投与 18 日目： カルバマゼピン 300 mg の 1 日 2 回投与とイムルネストラント 400 mg の投与（朝分）の併用 19～22 日目： カルバマゼピン 300 mg を単剤で 1 日 2 回投与 23 日目： カルバマゼピン 300 mg を単剤で投与（朝分のみ）
P-gp 阻害薬（キニジン）の影響	JZLI 試験コホート 3	健康被験者	1 日目： イムルネストラント 400 mg を単剤で投与 15～17 日目： キニジン 200 mg を単剤で 1 日 2 回投与 18 日目： キニジン 200 mg の 1 日 2 回投与とイムルネストラント 400 mg の投与の併用 19～24 日目： キニジン 200 mg を単剤で 1 日 2 回投与
他の薬剤の PK に及ぼすイムルネストラントの影響			
CYP2C8 基質（レパグリニド）の PK に及ぼす影響	JZLI 試験コホート 1	健康被験者	1 日目： レパグリニド 0.5 mg を単剤で投与 3 日目： レパグリニド 0.5 mg の投与とイムルネストラント 800 mg の投与を併用
CYP2C19 基質（オメプラゾール）及び CYP2D6 基質（デキストロメトルファン）の PK に及ぼす影響	JZLI 試験コホート 2	健康被験者	1 日目： オメプラゾール 20 mg＋デキストロメトルファン 30 mg を投与 3 日目： オメプラゾール 20 mg＋デキストロメトルファン 30 mg の投与とイムルネストラント 800 mg の投与を併用
CYP3A 基質（ミダゾラム）の PK に及ぼす影響	JZLK 試験	健康被験者	1 日目： ミダゾラム 0.5 mg を単剤で投与 3～8 日目： イムルネストラント 400 mg を単剤で 1 日 1 回投与 9 日目： ミダゾラム 0.5 mg の投与とイムルネストラント 400 mg の投与を併用

試験の要約	試験名	対象被験者	投与レジメン
BCRP 基質（ロスバスタチン）及び P-gp 基質（ジゴキシン）の PK に及ぼす影響	JZLI 試験コホート 4	健康被験者	1 日目： ロスバスタチン 10 mg＋ジゴキシン 0.25 mg を投与 10 日目： ロスバスタチン 10 mg＋ジゴキシン 0.25 mg の投与とイムルネストラント 400 mg の投与を併用
有効性又は安全性の曝露–反応解析			
母集団 PK 解析	JZLA、JZLB、JZLC、及び JZLD 試験の被験者を対象とした母集団 PK/PD 解析	JZLA 試験 ER+局所進行もしくは転移・再発乳癌患者又は ER+再発・治療抵抗性もしくは転移性子宮類内膜癌患者 JZLB 試験 ステージ I～III の ER+/HER2-乳癌患者 JZLC 試験 ER+/HER2-局所進行もしくは転移・再発乳癌患者 JZLD 試験 健康被験者	イムルネストラント 200～1200 mg を 1 日 1 回投与
有効性の曝露-反応解析	JZLC 試験	ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌患者	投与群 A 28 日間を 1 サイクルとして、イムルネストラント 400 mg を 1～28 日目に 1 日 1 回投与 投与群 C： 28 日間を 1 サイクルとして、1～28 日目にイムルネストラント 400 mg の 1 日 1 回投与とアベマシクリブ 150 mg の 1 日 2 回投与を併用
安全性の曝露-反応解析	JZLA 試験 第 Ia 相	ER+局所進行もしくは転移・再発乳癌患者又は ER+子宮類内膜癌	第 1a 相： イムルネストラント 200～1200 mg を 1 日 1 回投与
	JZLC 試験	ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌患者	投与群 A 28 日間を 1 サイクルとして、イムルネストラント 400 mg を 1～28 日目に 1 日 1 回投与
Thorough QT 間隔の評価			
QTc に及ぼす影響	JZLA 試験 第 Ia 相	ER+局所進行もしくは転移・再発乳癌患者又は ER+子宮類内膜癌	第 Ia 相： イムルネストラント 200～1200 mg を 1 日 1 回投与

Abbreviations: BC = breast cancer; BCRP = breast cancer resistance protein; BID = twice daily; CYP = cytochrome P450; EEC = endometrioid endometrial cancer; ER+ = estrogen receptor positive; ET = endocrine therapy; HER2- = human epidermal growth factor receptor 2 negative; IV = intravenous; P-gp = P-glycoprotein; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; popPK = population pharmacokinetic; QD = once daily; QTc = corrected QT interval.

2.7.2.2.2.1 放射標識体を用いる試験

2.7.2.2.2.1.1 JZLE 試験：マスバランス、代謝、及び絶対的バイオアベイラビリティ試験

JZLE 試験の詳細は 2.7.1.2.1 項に示す。JZLE 試験は、妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象とした、単施設、非盲検、2 パートからなる試験であった。

- パート 1：[^{14}C]-イムルネストラント 400 mg（放射能として 100 μCi 含有）を単回経口投与したときの、イムルネストラントの吸収、代謝、及び排泄を評価し、イムルネストラントの PK を明らかにした。
- パート 2：イムルネストラント 400 mg（200 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与し、その 4 時間後に[^{14}C]-イムルネストラント 100 μg 未満（放射能として 1 μCi 含有）を単回静脈内投与して、イムルネストラントの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。

パート 1 及びパート 2 の 1 日目の空腹時にイムルネストラントを投与した。パート 1 に参加した被験者はパート 2 には参加せず、パート 2 に参加した被験者はパート 1 に参加しなかった。

血液、血漿、尿、及び糞便検体は、パート 1 では 12 日目、パート 2 では 9 日目まで採取した。

結果及び結論

パート 1：マスバランス及び代謝（図 2.7.2.2-1）

8 例中評価可能なデータを有する 5 例を対象とした、[^{14}C]-イムルネストラント 400 mg 経口投与後の尿及び糞便中の放射能の総回収率の平均値は 97.5%であった。3 例は、試験を早期中止（2 例）又は嘔吐（1 例）したため、解析対象外とした。[^{14}C]-イムルネストラントの主な排泄経路は糞便中排泄であり、糞便中の放射能の回収率の平均値は 97.3%であった。尿中の放射能の回収率は 0.278%であった。糞便中の主成分はイムルネストラントの未変化体であり、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（LSN3527840）であり、投与した放射能の 20.9%（平均値）を占めた。糞便中で同定されたその他の酸化的代謝物はいずれも投与した放射能の 5.1%（平均値）以下であり、図 2.7.2.2-1 に示す酸化的代謝物の合計で投与した放射能の 12.7%（平均値）を占めた。

糞便中にグルクロン酸抱合体 M1（LSN3517019）は認められなかった。M1 は循環血中には検出されていたが（後述）、循環血中から消化管へ排泄され、その後加水分解されてイムルネストラント（未変化体）に変換されたと考えられる。糞便中に回収されたイムルネストラント（未変化体）は、吸収されなかった化合物とグルクロン酸抱合体 M1 が加水分解された化合物との合計である可能性がある。したがって、グルクロン酸抱合のバイオアベイラビリティ及び全身クリアランスへの寄与は算出できない。

[^{14}C]-イムルネストラント単回経口投与後のヒト血漿中イムルネストラント及び 3 種類の代謝物を同定し、定量した。

- プールした血漿検体の $AUC_{0\text{-}264}$ に基づき、イムルネストラント（未変化体）及びグルクロン酸抱合体 M1 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%を占めることが示された。M1 はイムルネストラントが直接グルクロン酸抱合された代謝物であり、in vitro で薬力活性を有さなかった。
- 硫酸抱合体 M2 及び硫酸抱合体 M12 は循環血中の微量代謝物であり、それぞれ血漿中総放射能 AUC の 4.47%及び 4.64%を占めた。M2 は in vitro で薬力活性を有さなかった。

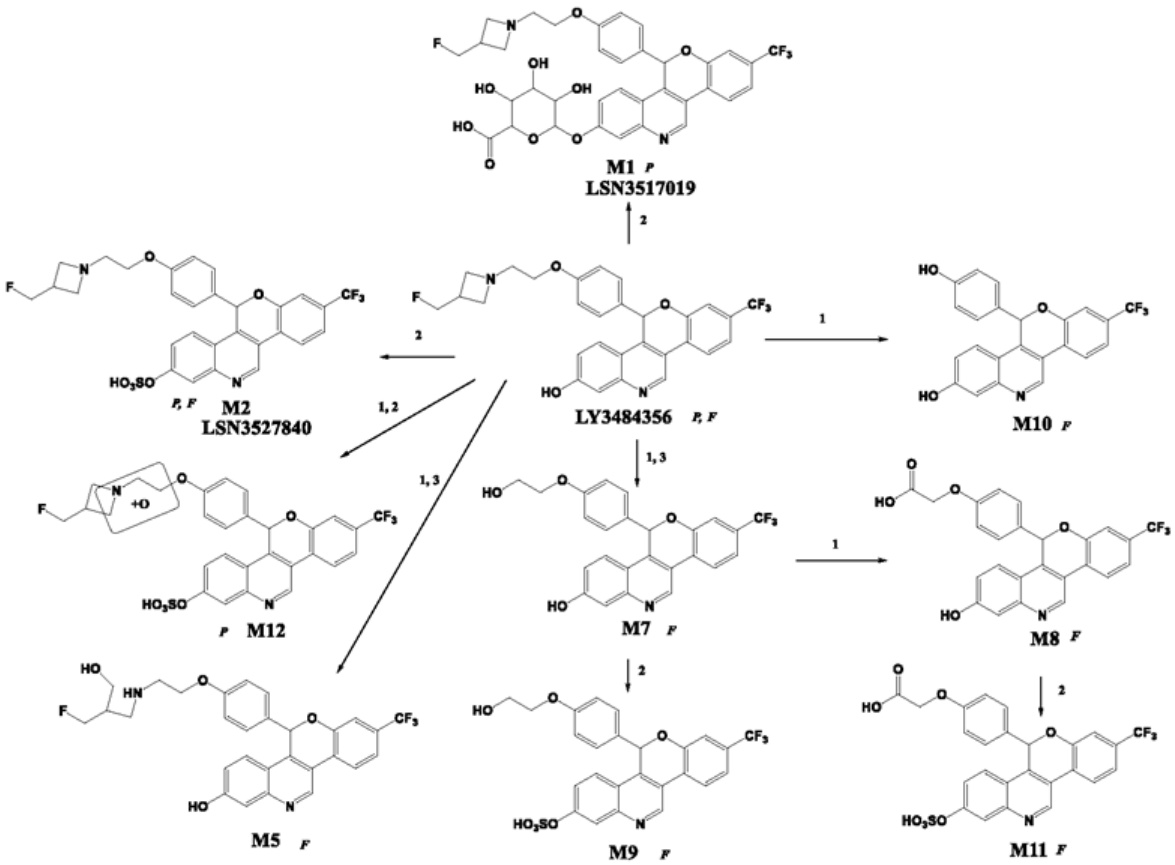


図 2.7.2.2-1　イムルネストラントの推定代謝経路

パート 2：絶対的バイオアバイラビリティ

評価可能なデータを有する 8 例を対象とした。

イムルネストラント 400 mg（200 mg 錠を 2 錠）を空腹時に単回経口投与したときの、投与量で標準化した $AUC_{0-\infty}$に基づく絶対的バイオアベイラビリティ（経口投与後／静脈内投与後の比）の幾何平均値は 10.5%であった。

イムルネストラント 400 mg（200 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与したとき、t_{max} の中央値は 4.37 時間であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 31.2 時間であった。

[^{14}C]-イムルネストラント約 45 µg（放射能として約 1 µCi 含有）を単回静脈内投与したとき、[^{14}C]-イムルネストラント及び血漿中放射能濃度の $t_{1/2}$ の幾何平均値はそれぞれ、29.6 時間及び 73.2 時間であった。

2.7.2.2.2.2　癌患者での試験

2.7.2.2.2.2.1　JZLA 試験：ER+局所進行もしくは転移・再発乳癌患者又は ER+再発・治療抵抗性もしくは転移性子宮類内膜癌患者を対象とした第 1 相臨床試験

JZLA 試験は、多施設共同、非盲検試験であり、イムルネストラントをヒトに初めて投与した第 1a 相及び第 1b 相試験であった。JZLA 試験の PK の目的は、ER+局所進行もしくは転移・再発乳癌患者又は ER+再発・治療抵抗性もしくは転移性子宮類内膜癌患者を対象に、イムルネストラントを単剤投与及び他の抗がん剤と併用投与したときのイムルネストラントの PK を評価することであった。

用量漸増試験（第 1a 相）

200～1200 mg 1 日 1 回投与の 5 つの用量レベルを評価した。DLT の発現率及び総合的な安全性プロファイルに基づいて組入れ例数を決定した。

血液検体は、サイクル 1（1 及び 15 日目）の投与前並びに投与後 1、2、4、6、8、24、及び 48 時間とサイクル 2（1 日目）の投与前に採取した。

用量拡大試験（第 1b 相）

各コホートの開始時のイムルネストラントの用量は、単剤投与での第 2 相試験の推奨用量（400 mg 1 日 1 回）とした。各被験者にイムルネストラントを単剤又は以下のいずれかの抗がん剤と併用投与した。

- アベマシクリブ
- アベマシクリブと各種アロマターゼ阻害薬（アナストロゾール、エキセメスタン、又はレトロゾール）
- alpelisib
- エベロリムス
- トラスツズマブ
- トラスツズマブとアベマシクリブ
- トラスツズマブとペルツズマブ

血液検体は、サイクル 1（1 日目及び 15 日目）の投与前並びに投与後 1、2、4、6、8、及び 24 時間とサイクル 2（1 日目及び 8 日目）の投与前に採取した。

濃度-QTcF 解析（第 1a 相及び第 1b 相）

第 1a 相及び第 1b 相で、それぞれイムルネストラント 200～1200 mg 及び 400 mg を 1 日 1 回投与したときの QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。第 1b 相では、コホート E3（ER+、HER2-、転移・再発乳癌）及び E8（ER+、子宮類内膜癌）の被験者を解析対象とした。

結果及び結論

JZLA 試験全体で 385 例が組み入れられ、378 例に治験薬が投与された。

- 第 1a 相：81 例に治験薬が投与された。
  - TEAE による中止例はなかった。

- 第 1b 相：297 例に治験薬が投与された。
  - 6 例がスクリーニング基準を満たしていないにもかかわらず誤って組み入れられたが、治験薬は投与されなかった。
  - 1 例はデータカットオフ時点で初回投与が報告されなかった。

用量漸増試験（第 1a 相）（図 2.7.2.2-2、図 2.7.2.2-3、表 2.7.2.2-5、表 2.7.2.2-6）

イムルネストラントの曝露量は、200～1200 mg の用量範囲で用量に比例して増加した。イムルネストラントの投与後約 4 時間で C_{max} に達し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は約 25～30 時間であった。

用量拡大試験（第 1b 相）

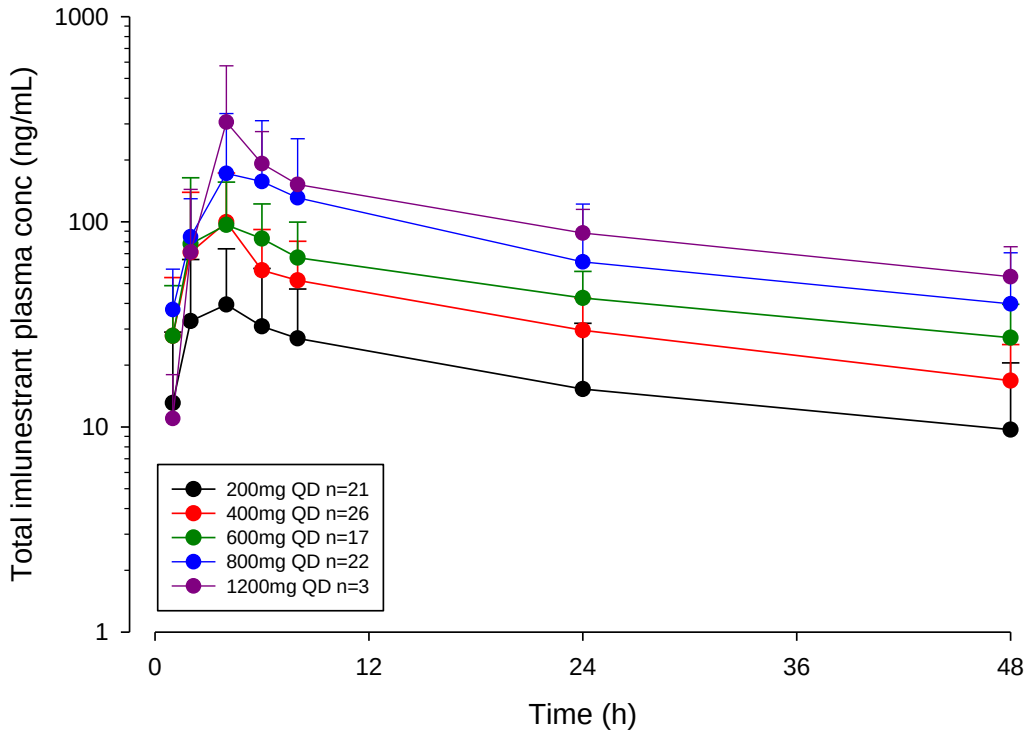
第 1b 相用量拡大試験では、開始時のイムルネストラント用量を 1 日 800 mg とした。その後、第 2 相試験の推奨用量を 400 mg 1 日 1 回に決定したため、新たに組み入れられた被験者はイムルネストラント 400 mg 1 日 1 回の投与を受けた。

イムルネストラントをアベマシクリブ、アロマターゼ阻害薬、alpelisib、エベロリムス、トラスツズマブ、又はペルツズマブと併用投与したときに薬物相互作用は認められなかった。イムルネストラントの単剤投与とアベマシクリブ、アロマターゼ阻害薬、alpelisib、エベロリムス、トラスツズマブ、又はペルツズマブとの併用投与とを比較したときのイムルネストラントの定常状態のトラフ濃度は同様であると考えられ、これらの抗がん剤の併用投与はイムルネストラントの PK に影響を及ぼさなかった。

同様に、イムルネストラントの併用投与による、アベマシクリブ、アロマターゼ阻害薬、及びペルツズマブの PK に対する影響は認められなかった。定常状態のアベマシクリブ濃度は過去のアベマシクリブ試験（MONARCH-3）の結果と類似していた。アロマターゼ阻害薬（アナストロゾール及びレトロゾール）と併用したときのアベマシクリブの PK パラメータ及び血漿中濃度の範囲は、過去の報告と類似しており（Yates et al. 1996; Pfister et al. 2001）、エキセメスタン及びペルツズマブの血漿中濃度は、過去の報告と一貫していた（Mauras et al. 2003; Kirschbrown et al. 2019）。

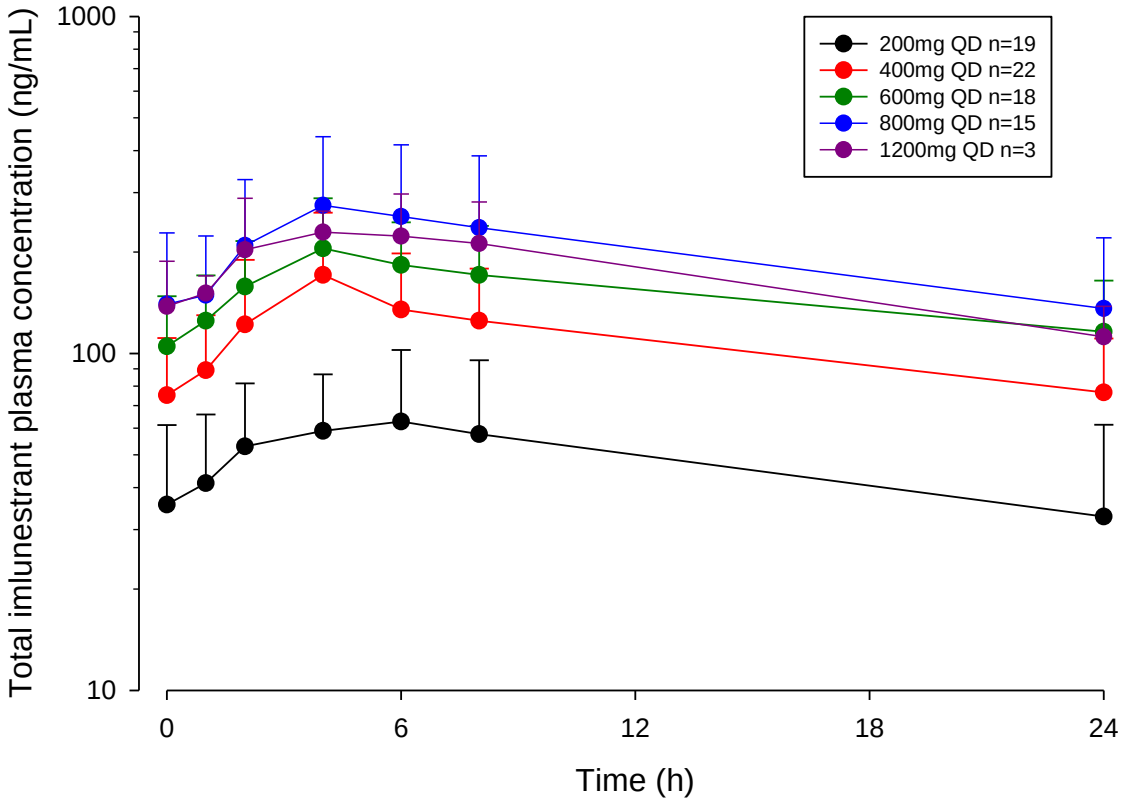
濃度-QTcF 解析（第 1a 相及び第 1b 相）

イムルネストラントを単剤投与された第 1a 相並びに第 1b 相のコホート E3（ER+、HER2 陰性、転移・再発乳癌）及びコホート E8（ER+、子宮類内膜癌）の測定時刻を一致させた PK 及び QTcF データを有する被験者合計 79 例を対象に、濃度-QTcF 解析を実施した。その結果、イムルネストラント 200～1200 mg を 1 日 1 回投与したとき、血漿中イムルネストラント濃度は QTc 間隔に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。



Abbreviations: conc = concentration; n = number of patients; PK = pharmacokinetics; QD = once daily.
Note: Not all patients have complete PK profiles, therefore at certain time points there are fewer plasma concentrations than the number of patients stated.

図 2.7.2.2-2　イムルネストラント 200～1200 mg を単剤で初回経口投与後のイムルネストラントの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）（JZLA 試験）



Abbreviations: n = number of patients; PK = pharmacokinetics; QD = once daily.
Note: Not all patients have complete PK profiles, therefore at certain time points there are fewer plasma concentrations than the number of patients stated.

図 2.7.2.2-3　イムルネストラント 200～1200 mg 1 日 1 回を単剤で 15 日間反復経口投与後のイムルネストラントの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）（JZLA 試験）

表 2.7.2.2-5　イムルネストラント 200、400、600、800、又は 1200 mg 1 日 1 回を単回（1 日目）又は反復（15 日目）投与したときのイムルネストラントの PK パラメータ（幾何平均値［CV%］）（JZLA 試験）

Day 1										
	200 mg		**400 mg**		**600 mg**		**800 mg**		**1200 mg**	
	N		N		N		N		N	
t_{max} (h)[a]	21	3.87 (1.83-7.63)	26	3.99 (1.92-5.87)	17	3.83 (1.83-7.57)	22	4.08 (1.83-6)	3	4.15 (3.82-7.7)
C_{max} (ng/mL)	21	35.7 (74)	26	81 (71)	17	90.8 (76)	22	147 (80)	3	285 (78)
$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL)	19	933 (80)	26	2250 (74)	14	3220 (49)	22	3890 (101)	2	5890, 5190
$AUC_{(0-24)}$ (h*ng/mL)	20	443 (72)	26	975 (53)	15	1240 (59)	21	1790 (76)	3	3120 (16)
CL/F (L/h)	19	214 (80)	26	178 (74)	14	187 (49)	20	206 (101)	2	204, 231
Vz/F (L)	19	7550 (78)	26	7050 (65)	14	8230 (59)	20	7320 (87)	2	5770, 5780
$t_{1/2}$ (h)[b]	19	24.4 (9.34-42.9)	26	27.4 (11.5-509)	14	30.6 (14.3-64.5)	20	24.7 (11.1-256)	2	19.6, 17.3
Day 15										
	200 mg		**400 mg**		**600 mg**		**800 mg**		**1200 mg**	
	N		N		N		N		N	
t_{max} (h)[a]	19	4.00 (0.92-7.75)	21	4.08 (2.02-7.50)	18	4.19 (1.93-7.63)	15	3.90 (2.03-7.67)	3	6.00 (4.05-7.63)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	19	62.3 (57)	21	164 (47)	18	204 (44)	15	247 (66)	3	253 (20)
AUC_{τ} (h*ng/mL)	14	894 (64)	19	2480 (46)	9	3390 (33)	14	3670 (64)	2	4160, 3220
CL_{ss}/F (L/h)	14	224 (64)	19	161 (46)	9	177 (33)	14	218 (64)	2	289, 372
RA	14	2.57 (31)	19	2.59 (44)	6	2.45 (31)	14	1.92 (41)	2	1.57, 0.887
LI	13	1.26 (33)	19	1.02 (69)	6	0.98 (37)	13	0.854 (61)	1	0.547

Abbreviations: $AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{τ} = area under the concentration versus time curve for the steady-state dosing interval; $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = apparent clearance; CL_{ss}/F = apparent clearance at steady state; C_{max} = maximum observed concentration; $C_{max,ss}$ = maximum observed drug concentration during a dosing interval at steady state; CV = coefficient of variation; LI = linearity index, calculated as $AUC_{\tau}/AUC_{(0-\infty),Day\ 1}$; N = number of patients; RA = accumulation ratio, calculated as $AUC_{\tau}/AUC_{(0-24)}$, Day 1; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time of maximum concentration; V_z/F = apparent volume of distribution.

[a] Median (range).

[b] Geometric mean (range).

表 2.7.2.2-6　PK パラメータの用量比例性解析（JZLA 試験）

	Mean Slope (95% CI)	
	Day 1	**Day 15**
	200-1200 mg Daily Tablet	**200-1200 mg Daily Tablet**
C_{max} (ng/mL)	0.999 (0.738, 1.260)	0.939 (0.726, 1.153)
$AUC_{(0-24)}$ (h*ng/mL)	0.999 (0.767, 1.230)	0.968 (0.716, 1.221)

Abbreviations: $AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration.

2.7.2.2.2.2.2 JZLB 試験：早期 ER+HER2-乳癌患者を対象とした第 1 相臨床試験（図 2.7.2.2-4、図 2.7.2.2-5）

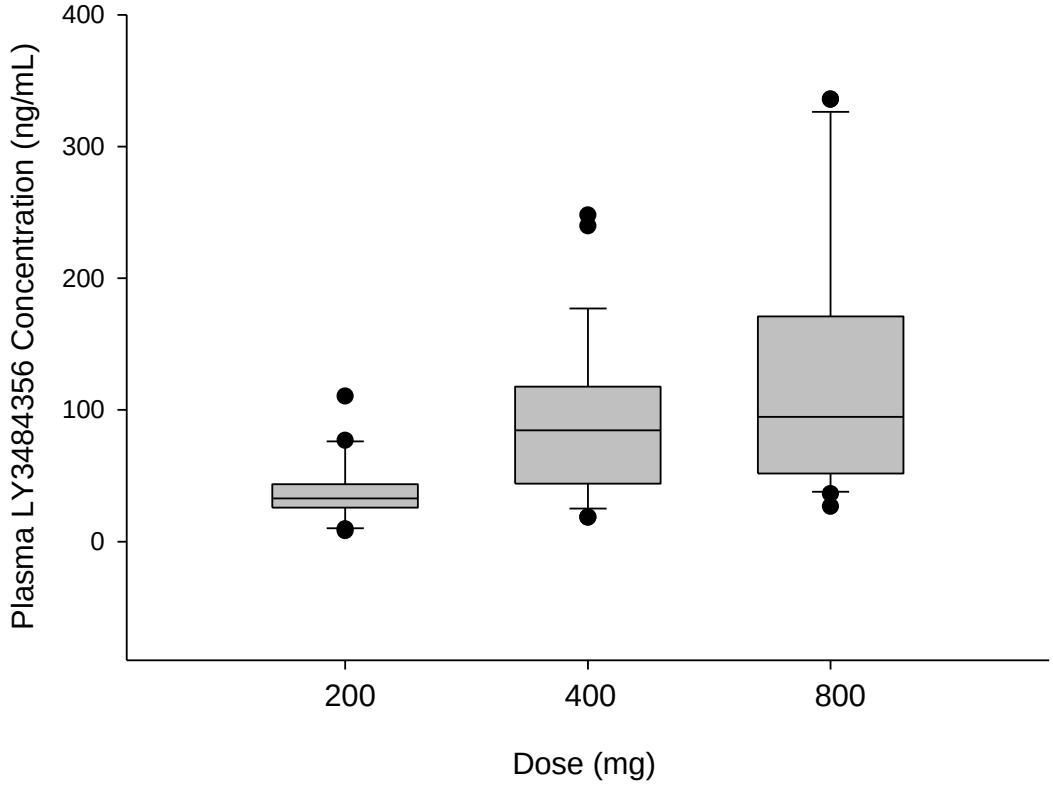
JZLB 試験は、ステージ I～III の ER+/HER2-の乳癌を有し、根治手術を予定している閉経後の女性患者を対象とした、手術前にイムルネストラントを投与したときの生物活性の変化を評価する、非盲検、無作為化、第 1 相試験であった。JZLB 試験の PK の目的は、各用量のイムルネストラントの PK を評価することであり、腫瘍内濃度の測定を探索的目的とした。PK の結果を本項、バイオマーカーの結果を 2.7.3 項に示す。被験者に予定された手術又は再生検の日までの 15 日間にイムルネストラント 200、400、又は 800 mg を 1 日 1 回投与した。腫瘍検体は診断時及び予定された手術又は再生検時に採取し、バイオマーカー及び探索的 PK 解析に用いた。血液検体は Visit 1 及び 2 の投与前及び投与後 3～4 時間に採取した。

結果及び結論

87 例が組み入れられ、83 例が投与を完了した。83 例の内訳を以下に示す。

- 28 例が 200 mg コホートに組み入れられた。
  - 1 例が同意撤回によって中止した。
- 30 例が 400 mg コホートに組み入れられた。
- 29 例が 800 mg コホートに組み入れられた。
  - 1 例は治験薬の投与を受けなかった。
  - 1 例がプロトコール逸脱によって中止した。
  - 1 例が同意撤回によって中止した。

イムルネストラント 200～800 mg を投与したときの定常状態の血漿中イムルネストラントのトラフ濃度は用量の増加に伴って上昇し、第 1 相 JZLA 試験で認められたイムルネストラントの既知の PK と一貫していた。血漿中と同様に、腫瘍中イムルネストラント濃度も用量の増加に伴って上昇した。腫瘍中イムルネストラント濃度は血漿中イムルネストラントのトラフ濃度の約 15 倍（最小値～最大値：5～31 倍）であった。



Box plots depict the 25th, 50th, and 75th percentiles, with whiskers showing 10th and 90th percentiles. Individual values outside this range are shown as black circles.

図 2.7.2.2-4　定常状態での血漿中イムルネストラント濃度（投与前値）のボックスプロット（Visit 2）（JZLB 試験）

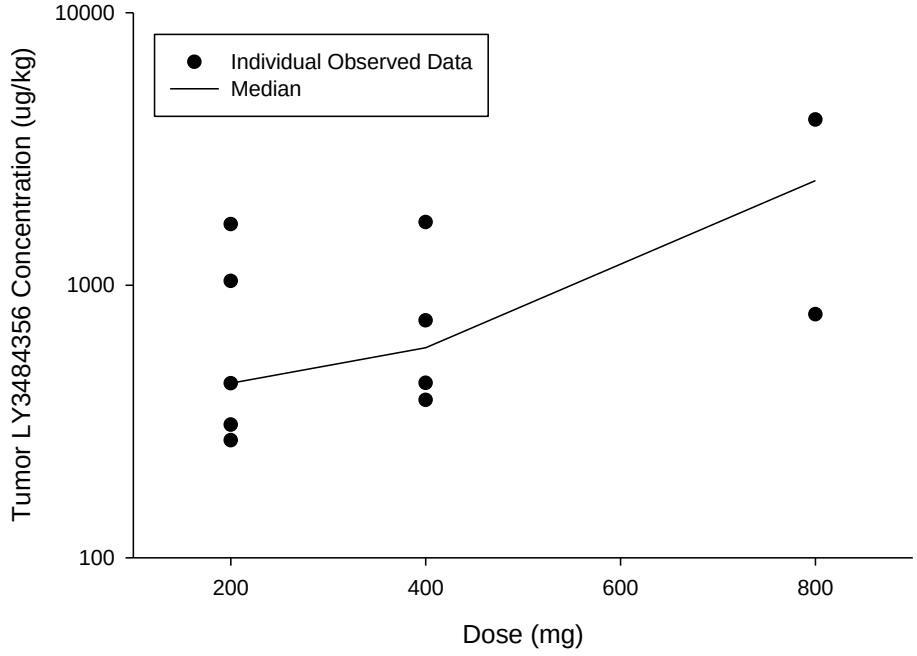


図 2.7.2.2-5　腫瘍中イムルネストラント濃度（Visit 2）（JZLB 試験）

2.7.2.2.2.2.3 JZLC 試験：ER+局所進行又は転移・再発乳癌患者を対象とした第 3 相臨床試験

JZLC 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国際共同、無作為化、非盲検、第 3 相試験であった。被験者を以下の 3 つの群に無作為化した。

- 投与群 A：イムルネストラント
- 投与群 B：治験担当医師が選択した内分泌療法（エキセメスタン又はフルベストラント）
- 投与群 C：イムルネストラント及びアベマシクリブの併用投与

	Arm A Imlunestrant	**Arm B Investigator's Choice of Endocrine Therapy**		**Arm C Imlunestrant + Abemaciclib**	
Treatment	Imlunestrant	Fulvestrant	Exemestane	Imlunestrant	Abemaciclib
Dose	400 mg	500 mg	25 mg	400 mg	150 mg
Schedule	QD in 28-day continuous cycles	500 mg on C1D1 and C1D15 and then on Day 1 of a 28-day cycle starting at C2	QD in 28-day continuous cycles	QD in 28-day continuous cycles	BID in 28-day continuous cycles
Route	Oral	IM injection	Oral	Oral	Oral

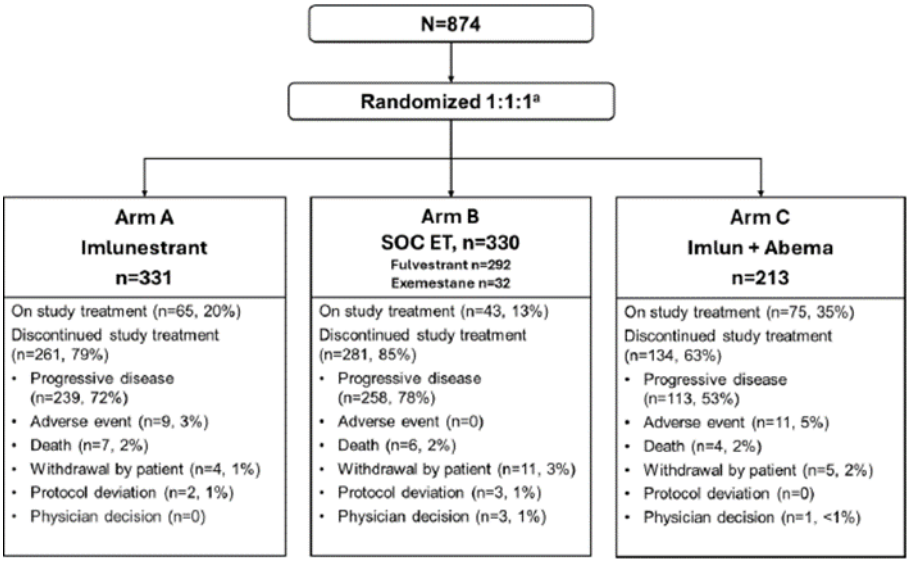
Abbreviations: BID = twice daily; C1D1 = Cycle 1 Day 1; C1D15 = Cycle 1 Day 15; C2 = Cycle 2; IM = intramuscular; QD = once daily.

JZLC 試験の PK の目的は、投与群 A 及び投与群 C のイムルネストラントの PK を評価すること、及び投与群 C のアベマシクリブ及びその代謝物の PK を評価することであった。

血液検体は、サイクル 1（1 及び 15 日目）の投与後 2～4 時間、サイクル 2（1 日目）の投与前、サイクル 3（1 日目）の投与後 3 及び 5.5 時間、並びにサイクル 4（1 日目）の投与前に採取した。

結果及び結論

874 例が無作為化され、3 つの投与群に割り付けられた（図 2.7.2.2-6）。



Abbreviations: Imlun+Abema = imlunestrant in combination with abemaciclib;
n = number of patients in the specified category; N = total number of participants;
SOC ET = standard of care endocrine therapy.
a 1:1:1 randomization occurred after implementation of Arm C.
Enrollment to Arm C started approximately 6 months after Arm A and Arm B enrollment.

図 2.7.2.2-6 被験者の内訳（JZLC 試験）

イムルネストラントをアベマシクリブと併用しても薬物相互作用は認められなかった。アベマシクリブはイムルネストラントの PK に影響を及ぼさなかった。また、アベマシクリブの血漿中濃度は過去のアベマシクリブ試験（I3Y-MC-JPBM 試験）の結果と類似しており、イムルネストラントはアベマシクリブの PK に影響を及ぼさなかった。

各評価時点での血漿中イムルネストラント濃度を表 2.7.2.2-7 に要約する。

表 2.7.2.2-7 イムルネストラント 400 mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中イムルネストラント濃度

	Approximate Sampling Times	Number of samples	Geometric mean (CV%) Imlunestrant plasma concentration (ng/mL)
Arm A (Imlunestrant monotherapy)			
Cycle 1 Day 1	2 to 4 hours postdose	276	45.7 (123)
Cycle 2 Day 1	Predose	269	76.0 (76)
Cycle 3 Day 1	3 hours postdose	219	141 (70)
	5 hours postdose	209	136 (69)
Cycle 4 Day 1	Predose	178	85.2 (69)
Arm C (Imlunestrant + Abemaciclib)			
Cycle 1 Day 1	2 to 4 hours postdose	189	56.5 (122)
Cycle 2 Day 1	Predose	140	64.9 (103)
Cycle 3 Day 1	3 hours postdose	125	144 (73)
	5 hours postdose	123	146 (69)
Cycle 4 Day 1	Predose	105	63.0 (97)

Abbreviations: CV% = coefficient of variation.

2.7.2.2.2.3 イムルネストラントの PK に及ぼす内因性要因を検討する試験

2.7.2.2.2.3.1 JZLG 試験：肝機能がイムルネストラントの PK に及ぼす影響

JZLG 試験は、肝機能が正常な被験者並びに軽度、中等度、及び重度の肝機能障害を有する被験者を対象とした第 1 相、非盲検、単回投与試験であった。JZLG 試験の PK の目的は、肝機能障害を有する妊娠する可能性がない女性被験者にイムルネストラントを単回投与したときのイムルネストラントの PK を肝機能が正常な妊娠する可能性がない女性被験者と比較することであった。

治験薬の用量及び投与方法は以下のとおりとした。

- グループ 1：肝機能が正常な被験者（対照）にイムルネストラント 400 mg を単回経口投与
- グループ 2：軽度肝機能障害（Child Pugh 分類 A）を有する被験者にイムルネストラント 400 mg を単回経口投与
- グループ 3：中等度肝機能障害（Child Pugh 分類 B）を有する被験者にイムルネストラント 400 mg を単回経口投与
- グループ 4：重度肝機能障害（Child Pugh 分類 C）を有する被験者にイムルネストラント 200 mg を 1 日目の空腹時に単回経口投与

PK 評価用血液検体は、イムルネストラントの投与前から投与後 240 時間まで経時的に採取した。

結果及び結論

27 例が計画されたイムルネストラントの投与を受け、試験を完了した。

- グループ 1：肝機能が正常な被験者 9 例
- グループ 2：軽度肝機能障害を有する被験者 6 例
- グループ 3：中等度肝機能障害を有する被験者 6 例
- グループ 4：重度肝機能障害を有する被験者 6 例

肝機能障害を有する被験者にイムルネストラントを投与したとき、肝機能が正常な被験者と比較して以下の結果が得られた。なお、中等度の肝機能障害を有する被験者で曝露量が 2 倍超に増加したため、PK 結果レビューの後に重度肝機能障害を有する被験者ではイムルネストラントの用量を 200 mg に減量した。重度肝機能障害を有する被験者で、イムルネストラント 200 mg を投与したときの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} 幾何平均値（CV%）はそれぞれ 3040 ng*h/mL（46%）及び 46.2 ng/mL（49%）であった。200 mg と 400 mg の用量比例性が認められたため、200 mg 用量に肝機能が正常な被験者を登録せず、重度肝機能障害を有する被験者の $AUC_{0-tlast}$、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} を肝機能が正常な被験者に対する投与量に標準化して比較した。

- 軽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 $AUC_{0-tlast}$、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は、それぞれ 1.23（0.822～1.83）、1.23（0.826～1.84）、及び 1.29（0.824～2.02）であり、90% CI に基づく有意な差はなかった。
- 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 $AUC_{0-tlast}$、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は、それぞれ 2.20（1.47～3.29）、2.22（1.49～3.32）、及び 1.51（0.965～2.37）であり、$AUC_{0-tlast}$ 及び $AUC_{0-\infty}$について 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 $AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は、それぞれ 2.91（1.80～4.70）、3.06（1.90～4.91）、及び 1.62（0.970～2.70）であり、投与量で標準化した $AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$について 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} に有意な差は認められなかった。

2.7.2.2.2.3.2 UGT1A1 遺伝子多型によるイムルネストラントの PK

LY3484356_Exp_PGx（JZLA 試験、JZLD 試験）は UGT1A1 遺伝子多型がイムルネストラントの PK に及ぼす影響を評価するためのレトロスペクティブ解析であった。レトロスペクティブ解析の主要目的は、遺伝子多型（*UGT1A1*1/*1*、*UGT1A1*1/*28*、*UGT1A1*28/*28*、*UGT1A1*36/*28*、*UGT1A1*1/*37*、及び *UGT1A1*28/*37*）と投与量で標準化した個々の被験者の曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max}）との関連性を評価し、遺伝子型と PK との関連性を判断することであった。

JZLA 試験及び JZLD 試験でイムルネストラントを単回投与したときの投与量で標準化した個々の被験者の $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} を、ノンコンパートメント解析を用いて算出した。JZLA 試験ではイムルネストラント 200～1200 mg の投与を受けた ER+、転移・再発乳癌又は子宮類内膜癌の 71 例、JZLD 試験ではイムルネストラント 200 及び 400 mg の投与を受けた健康被験者 66 例の遺伝子データ及び PK データを利用可能であった。JZLD 試験では、介入（食後投与及び併用投与）のないコホートのデータのみを使用した。

結果及び結論

遺伝子多型による UGT1A1 の機能低下はイムルネストラントの曝露に影響を及ぼさなかった。

2.7.2.2.2.4 イムルネストラントの PK に及ぼす外因性要因検討に関する試験

2.7.2.2.2.4.1 JZLD 試験コホート 1、2：食事摂取及び胃内 pH 変化がイムルネストラントの PK に及ぼす影響

JZLD 試験の詳細は 2.7.1.2.2 項に示す。JZLD 試験は妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象とした第 1 相、非盲検試験であった。JZLD 試験（コホート 1、2）の PK の目的は、以下のとおりであった。

- 無作為化、2 期、クロスオーバーデザインで食事（低脂肪食）がイムルネストラントの PK に及ぼす影響を評価すること
- 固定シークエンスデザインでプロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールがイムルネストラントの PK に及ぼす影響を評価すること

食事の影響

第 1 期の 1 日目（空腹時又は低脂肪食摂取後）にイムルネストラント 400 mg を投与し、第 2 期の 1 日目に食事条件を入れ替えて（低脂肪食摂取後又は空腹時）同量のイムルネストラントを投与した。

プロトンポンプ阻害薬（胃内pH変化）の影響

1日目にイムルネストラント400 mgを単剤投与し、5～8日目にオメプラゾール40 mgを1日1回単剤投与し、9日目にオメプラゾール40 mgと併用してイムルネストラント400 mgを単回投与した。

血漿中イムルネストラントのPK評価用血液検体は、イムルネストラントの各投与の投与前から投与後96時間まで経時的に採取した。

結果及び結論

食事の影響

8例全例から低脂肪食摂取後の評価可能なPKデータを得た。

低脂肪食摂取後にイムルネストラントを投与したとき、空腹時に対する$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ1.99、2.04、及び3.55であり、いずれも90% CIに基づく有意な差が認められた。t_{max}には統計学的に有意な差は認められなかった。

プロトンポンプ阻害薬（胃内pH変化）の影響

10例が組み入れられて治験薬の投与を受け、1例が中等度の有害事象（下痢）によって試験を中止した。

オメプラゾール併用投与時のイムルネストラントの$AUC_{0\text{-}tlast}$及びC_{max}について、イムルネストラント単剤投与時に対する最小幾何平均値の比の90% CIに基づく統計学的に有意な差は認められなかった。また、t_{max}もWilcoxonの符号順位検定に基づく統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.1484）。

2.7.2.2.2.4.2 JZLD試験コホート3：イトラコナゾール（CYP3A阻害薬）がイムルネストラントのPKに及ぼす影響（図2.7.2.2-7、 表2.7.2.2-8～表2.7.2.2-10）

JZLD試験（コホート3）は固定シークエンスデザインの薬物相互作用試験であり、PKの目的は、イトラコナゾールの併用投与がイムルネストラントの単回投与時のPKに及ぼす影響を評価することであった。

治験薬の用量及び投与方法は以下のとおりとした。

- 1日目にイムルネストラント200 mgを単剤投与
- 5日目にイトラコナゾール200 mgを1日2回投与、6～9日目にイトラコナゾール200 mgを1日1回投与
- 10日目にイムルネストラント200 mgとイトラコナゾール200 mgを併用投与
- 11～16日目にイトラコナゾール200 mgを単剤投与

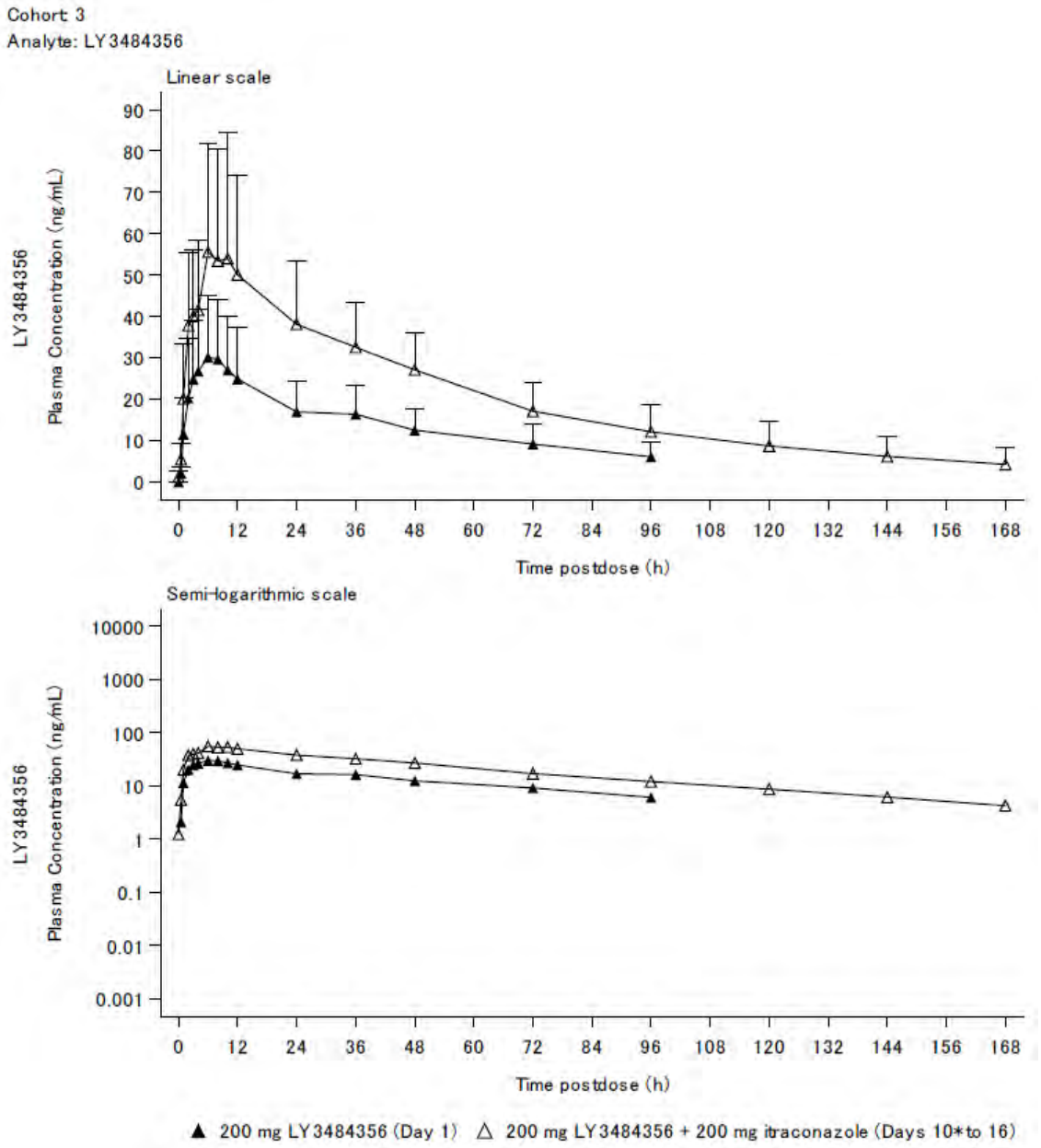
臨床試験で基質との薬物相互作用を定量化するためにFDAが推奨するCYP3A4阻害薬であることから、イトラコナゾールをプローブ基質として選択した（Chen et al. 2019）。CYP3A4阻害を引き起こすのに、負荷投与、run-in投与、及び基質の後投与というイトラコナゾールのレジメンは最適であると考えられる。

血漿中イムルネストラントの PK 評価用血液検体は、1 日目のイムルネストラントの投与前から投与後 96 時間まで、及び 10 日目のイムルネストラントの投与前から投与後 168 時間まで経時的に採取した。

結果及び結論

21 例が組み入れられ、20 例が治験薬の投与を受けた。1 例が軽度の有害事象（悪心）によって試験を中止した。本被験者は、1 日目の投与時に経口錠剤の嚥下を試みたが嚥下できず、投与できなかった。

イトラコナゾール併用投与時の、非併用時に対するイムルネストラントの $AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 2.49、2.11、及び 1.87 であり、90% CI に基づく有意な差が認められた。t_{max} には統計学的に有意な差は認められなかった。



Abbreviation: LY3484356 =イムルネストラント
Mean concentration values are plotted using nominal sampling times and only presented when at least 2/3 of the values are present and within time window
* = 200 mg LY3484356 administered on Day 10 only

図 2.7.2.2-7　イムルネストラント 200 mg を単剤又はイトラコナゾールと併用投与したときのイムルネストラントの血漿中濃度推移（上図：均等目盛［算術平均値 + 標準偏差］、下図：片対数目盛［算術平均値］）（JZLD 試験、コホート 3）

表 2.7.2.2-8 イムルネストラントを単剤投与したとき（1 日目）のイムルネストラントの PK パラメータの要約（JZLD 試験、コホート 3）

Cohort: 3
Analyte: LY3484356
PK Day: 1

Parameter	Geometric mean (Geometric CV%) [n] 200 mg LY3484356 (Day 1) (N=20)
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	1220 (52%) [20]
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	1430 (58%) [14]
%AUC(tlast-∞) (%)	13.7 (57%) [14]
Cmax (ng/mL)	30.3 (57%) [20]
tmax (h)#	6.00 (2.00-36.00) [20]
t½ (h)~	33.9 (21.0-58.2) [14]
CL/F (L/h)	140 (58%) [14]
Vz/F (L)	6840 (42%) [14]
Vss/F (L)	7150 (46%) [14]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; LY3484356 =イムルネストラント; N = number of participants; n = number of observations; t½ = half-life associated with the terminal rate
constant in non-compartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extravascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.
Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)
Page 4 of 21

表 2.7.2.2-9 イムルネストラントをイトラコナゾールと併用投与したとき（10 日目）のイムルネストラントの PK パラメータの要約（JZLD 試験、コホート 3）

Cohort: 3
Analyte: LY3484356
PK Day: 10

Parameter	Geometric mean (Geometric CV%) [n] 200 mg LY3484356 + 200 mg itraconazole (Days 10 to 16) (N=20)
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	3030 (42%) [20]
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	3120 (41%) [19]
%AUC(tlast-∞) (%)	4.89 (62%) [19]
Cmax (ng/mL)	56.7 (47%) [20]
tmax (h)#	6.00 (1.00-12.00) [20]
t½ (h)~	38.3 (29.1-53.4) [19]
CL/F (L/h)	64.2 (41%) [19]
Vz/F (L)	3550 (36%) [19]
Vss/F (L)	3770 (41%) [19]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; LY3484356 =イムルネストラント; N = number of participants; n = number of observations; t½ = half-life associated with the terminal rate
constant in non-compartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extravascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.
Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)
Page 5 of 21

表 2.7.2.2-10 イムルネストラントの PK パラメータに対するイトラコナゾールの影響（JZLD 試験、コホート 3）

Cohort: 3

Parameter	Treatment	n	Geometric least squares means	Ratio of geometric least squares means (200 mg LY3484356 + 200 mg itraconazole : 200 mg LY3484356)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	200 mg LY3484356	20	1218		
	200 mg LY3484356 + 200 mg itraconazole	20	3034	2.49	(2.20, 2.82)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	200 mg LY3484356	14	1475		
	200 mg LY3484356 + 200 mg itraconazole	19	3116	2.11	(1.77, 2.53)
Cmax (ng/mL)	200 mg LY3484356	20	30.3		
	200 mg LY3484356 + 200 mg itraconazole	20	56.7	1.87	(1.62, 2.17)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration;
CI = confidence interval; Cmax = maximum observed drug concentration; LY3484356 =イムルネストラント; n = number of observations
Model: Log(PK) = treatment + participant + random error, where participant was fitted as a random effect
Page 1 of 2

Cohort: 3

Parameter	Treatment	n	Median	Median of differences (200 mg LY3484356 + 200 mg itraconazole - 200 mg LY3484356)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (h)	200 mg LY3484356	20	6.00			
	200 mg LY3484356 + 200 mg itraconazole	20	6.00	0.00	(-1.00, 3.00)	0.6505

Abbreviations: CI = confidence interval; LY3484356 =イムルネストラント; n = number of observations; tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values reported from the Wilcoxon signed rank test
Page 2 of 2

2.7.2.2.2.4.3 JZLD 試験コホート 4：カルバマゼピン（CYP3A 誘導薬）がイムルネストラントの PK に及ぼす影響（図 2.7.2.2-8、 表 2.7.2.2-11～表 2.7.2.2-13）

JZLD 試験（コホート 4）は固定シークエンスデザインの薬物相互作用試験であり、PK の目的は、カルバマゼピンの併用投与がイムルネストラントの単回投与時の PK に及ぼす影響を評価することであった。

治験薬の用量及び投与方法は以下のとおりとした。

- 1 日目にイムルネストラント 400 mg を単剤投与
- 6～8 日目にカルバマゼピン 100 mg を 1 日 2 回単剤投与
- 9～11 日目にカルバマゼピン 200 mg を 1 日 2 回単剤投与
- 12～17 日目にカルバマゼピン 300 mg を 1 日 2 回単剤投与
- 18 日目にカルバマゼピン 300 mg を 1 日 2 回投与、朝の投与時にイムルネストラント 400 mg を併用投与
- 19～22 日目にカルバマゼピン 300 mg を 1 日 2 回単剤投与
- 23 日目にカルバマゼピン 300 mg を単剤投与（朝の投与のみ）

複数の CYP 及びグルクロン酸抱合を担う酵素を誘導するカルバマゼピンをプローブ基質として選択した。カルバマゼピンとの薬物相互作用を評価するため、FDA の推奨及び既知の報告の用量に基づいて、カルバマゼピン 100 mg 1 日 2 回 3 日間、続いて 200 mg 1 日 2 回 3 日間、その後に 300 mg 1 日 2 回 12 日間の投与を選択した。

カルバマゼピンの持ち越し効果の可能性を考慮し、固定シークエンスデザインを選択した。なお、固定シークエンスデザインは薬物相互作用試験で一般的に使用されており、FDA ガイダンスとも一致する。

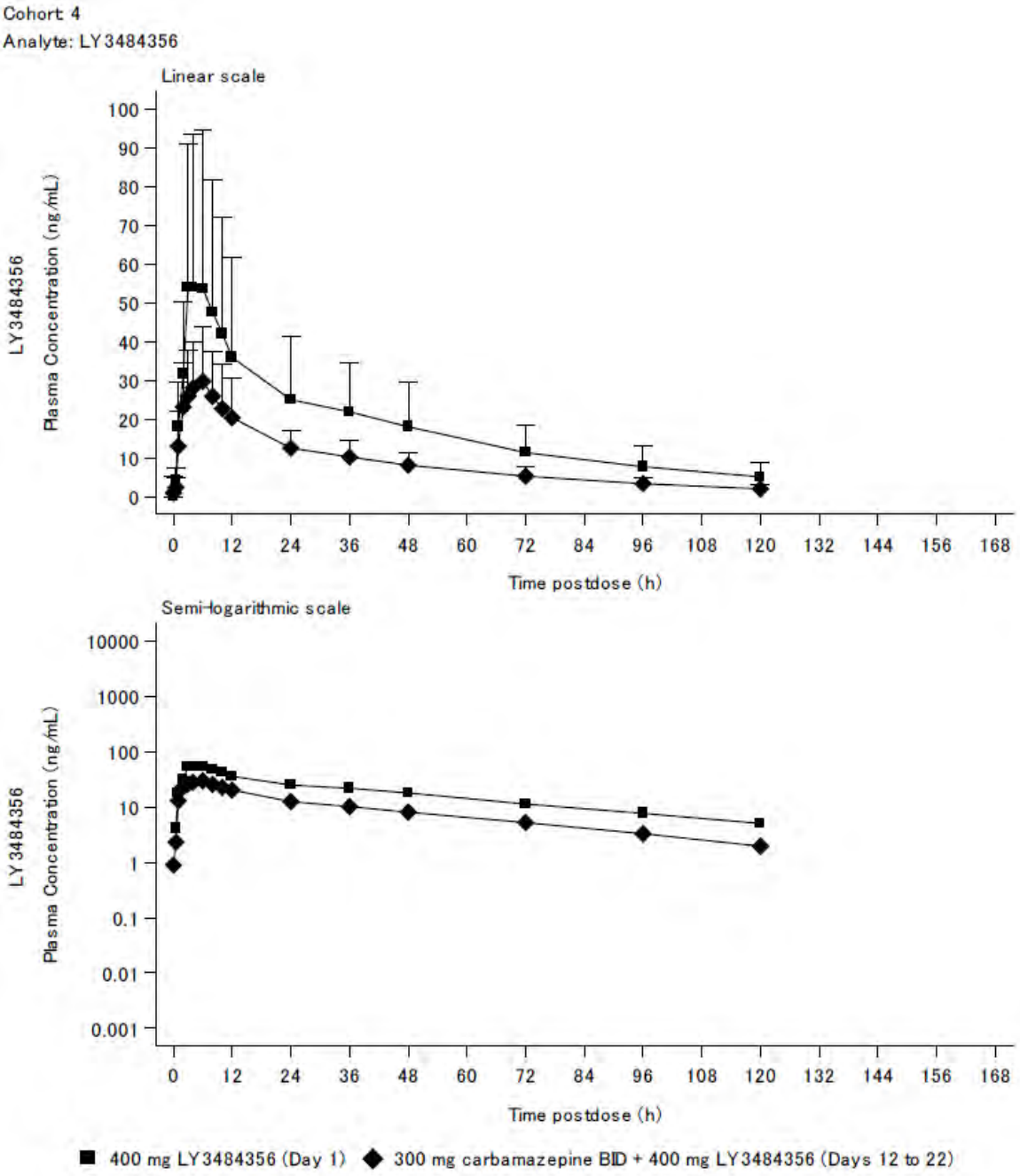
血漿中イムルネストラントの PK 評価用血液検体は、イムルネストラントの投与前から投与後 120 時間まで経時的に採取した。

結果及び結論

29 例が組み入れられ、治験薬の投与を受けた。10 例が TEAE によって試験を中止した。内訳を以下に示す。

- COVID-19（軽度）：5 例
- E 型肝炎（重度）：1 例
- 蕁麻疹（中等度）：1 例
- 運動失調（中等度）：1 例
- 発疹（軽度）：1 例
- 浮動性めまい（軽度）：1 例

カルバマゼピン併用投与時の、非併用時に対するイムルネストラントの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 0.578 及び 0.710 であり、90% CI に基づく有意な差が認められた。t_{max} には統計学的に有意な差は認められなかった。



Abbreviation: BID = twice daily; LY3484356 =イムルネストラント.
Mean concentration values are plotted using nominal sampling times and only presented when at least 2/3 of the values are present and within time window

図 2.7.2.2-8　イムルネストラント 400 mg を単剤又はカルバマゼピンと併用投与したときのイムルネストラントの血漿中濃度推移（上図：均等目盛［算術平均値 + 標準偏差］、下図：片対数目盛［算術平均値］）（JZLD 試験、コホート 4）

表 2.7.2.2-11　イムルネストラントを単剤投与したとき（1 日目）のイムルネストラントの PK パラメータの要約（JZLD 試験、コホート 4）

Cohort: 4
Analyte: LY3484356
PK Day: 1

Parameter	Geometric mean (Geometric CV%) [n] 400 mg LY3484356 (Day 1) (N=29)
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	1760 (63%) [29]
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	1950 (67%) [26]
%AUC(tlast-∞) (%)	8.26 (83%) [26]
Cmax (ng/mL)	49.6 (76%) [29]
tmax (h)#	4.00 (2.00-36.00) [29]
t½ (h)~	33.6 (22.8-59.1) [26]
CL/F (L/h)	205 (67%) [26]
Vz/F (L)	9920 (61%) [26]
Vss/F (L)	10300 (70%) [26]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; LY3484356 =イムルネストラント; N = number of participants; n = number of observations; t½ = half-life associated with the terminal rate
constant in non-compartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extravascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.
Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)
Page 6 of 21

表 2.7.2.2-12 イムルネストラントをカルバマゼピンと併用投与したとき（18 日目）のイムルネストラントの PK パラメータの要約（JZLD 試験、コホート 4）

Cohort: 4
Analyte: LY3484356
PK Day: 18

Parameter	Geometric mean (Geometric CV%) [n] 300 mg carbamazepine BID + 400 mg LY3484356 (Days 12 to 22) (N=28)
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	966 (31%) [25]
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	1090 (32%) [24]
%AUC(tlast-∞) (%)	8.95 (80%) [24]
Cmax (ng/mL)	33.3 (41%) [25]
tmax (h)#	3.87 (1.00-8.00) [25]
t½ (h)~	34.3 (20.6-65.0) [24]
CL/F (L/h)	368 (32%) [24]
Vz/F (L)	18200 (48%) [24]
Vss/F (L)	17900 (45%) [24]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; LY3484356 =イムルネストラント; N = number of participants; n = number of observations; t½ = half-life associated with the terminal rate
constant in non-compartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extravascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.
Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)
Page 7 of 21

表 2.7.2.2-13 イムルネストラントの PK パラメータに対するカルバマゼピンの影響（JZLD 試験、コホート 4）

Cohort: 4

Parameter	Treatment	n	Geometric least squares means	Ratio of geometric least squares means (400 mg LY3484356 + 300 mg carbamazepine : 400 mg LY3484356)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	400 mg LY3484356	26	1952		
	400 mg LY3484356 + 300 mg carbamazepine	24	1129	0.578	(0.486, 0.689)
Cmax (ng/mL)	400 mg LY3484356	29	49.6		
	400 mg LY3484356 + 300 mg carbamazepine	25	35.2	0.710	(0.596, 0.845)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity;
CI = confidence interval; Cmax = maximum observed drug concentration; LY3484356 =イムルネストラント; n = number of observations
Model: Log(PK) = treatment + participant + random error, where participant was fitted as a random effect
Page 1 of 2

Cohort: 4

Parameter	Treatment	n	Median	Median of differences (400 mg LY3484356 + 300 mg carbamazepine - 400 mg LY3484356)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (h)	400 mg LY3484356	25	4.00			
	400 mg LY3484356 + 300 mg carbamazepine	25	3.87	-0.13	(-1.00, 0.87)	0.4290

Abbreviations: CI = confidence interval; LY3484356 =イムルネストラント; n = number of observations; tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values reported from the Wilcoxon signed rank test
Page 2 of 2

2.7.2.2.2.4.4 JZLI 試験コホート 3 ：キニジン（p-gp 阻害薬）がイムルネストラントの PK に及ぼす影響（図 2.7.2.2-9、 表 2.7.2.2-14、表 2.7.2.2-15）

JZLI 試験のコホート 3 の PK の目的はキニジン（P-gp 阻害薬）がイムルネストラントの PK に及ぼす影響を評価することであった。

治験薬の用量及び投与方法は以下のとおりとした。

- 1 日目にイムルネストラント 400 mg を投与
- 15～17 日目にキニジン 200 mg を 1 日 2 回単剤投与
- 18 日目にキニジン 200 mg を 1 日 2 回投与、イムルネストラント 400 mg を併用投与
- 19～24 日目にキニジン 200 mg を 1 日 2 回単剤投与

消化管壁に発現する P-gp の阻害を評価することを目的として、予測される消化管内濃度を再現するためにイムルネストラント 400 mg を単回投与した。

FDA は、CYP3A4 も標的とする他の P-gp 阻害薬と比較して、比較的選択性の高い P-gp 阻害薬としてキニジンを推奨している。したがって、P-gp の阻害がイムルネストラントに及ぼす影響を評価するため、キニジンを反復投与し、消化管及び体内（肝臓、腎臓、又はその両方）の P-gp 活性を阻害した。選択したキニジンの用量はキニジン 200 mg を 1 日 2 回 10 日間投与であり、これはキニジンの治療用量の範囲内である。

2 回のイムルネストラント投与の間に 17 日間のウオッシュアウト期間を設定した。

血液検体は、投与前及び投与後 168 時間まで採取した。

結果及び結論

32 例が組み入れられ、治験薬の投与を受けた。2 例が試験に関係しない個人的な理由に基づく同意撤回によって試験を中止した。

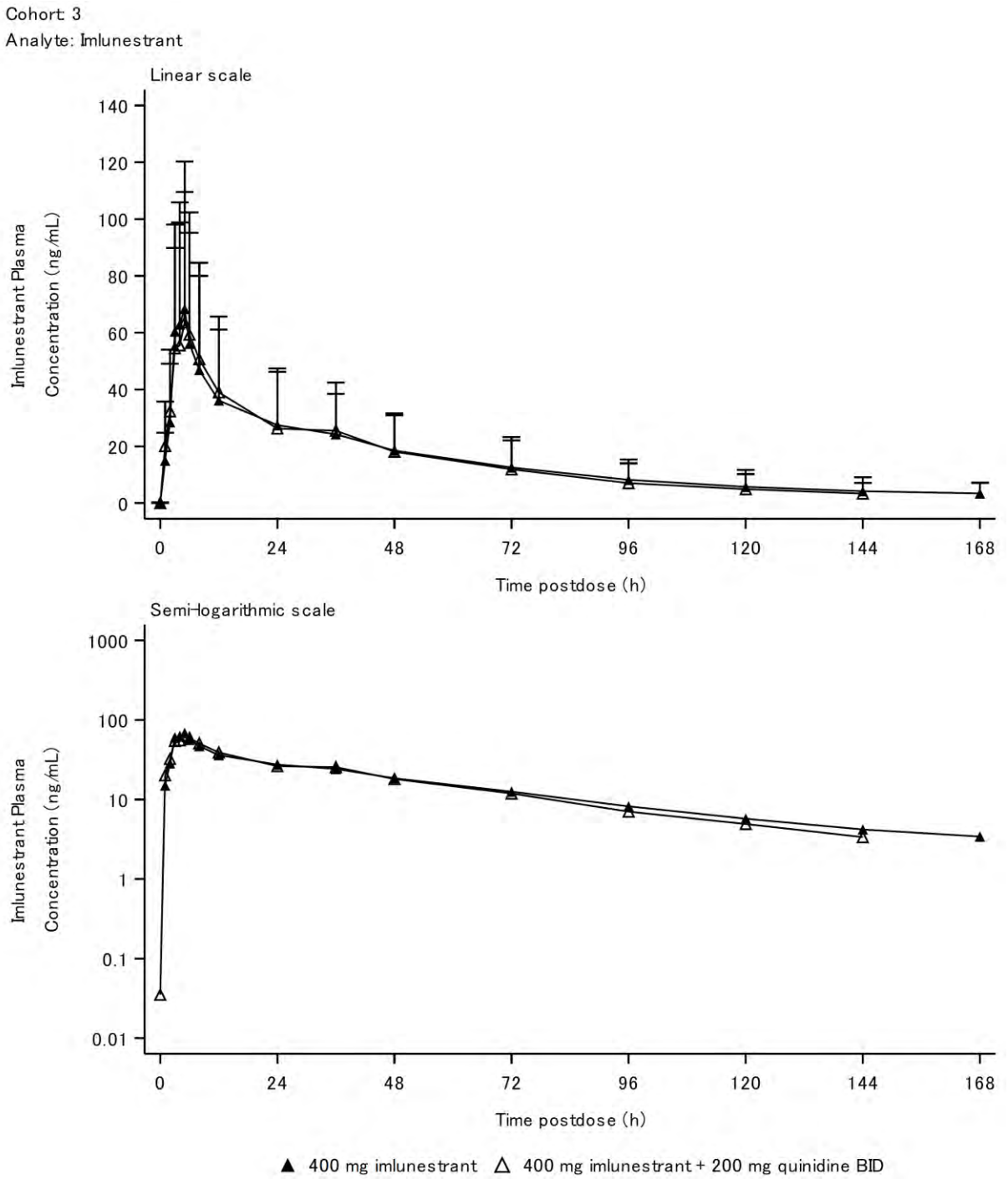
- 1 例は、18 日目の 2 回目のイムルネストラントとキニジンの併用投与を受けず、19～24 日目のキニジンの単剤投与も受けなかった。
- 1 例は、計画されたすべてのイムルネストラントとキニジンの投与を受けた。

イムルネストラント

キニジン 200 mg 1 日 2 回とイムルネストラント 400 mg を併用投与したときの、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（90% CI）は 0.869（0.756～0.999）であり、90% CI に基づく有意な差が認められた。C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は 0.870（0.717～1.06）であり、90% CI に基づく有意な差は認められなかった。イムルネストラントの t_{max} の中央値は、イムルネストラント単剤投与時とキニジンの併用投与時で同程度であった。

コプロポルフィリン（Post-hoc 解析）

キニジン 200 mg 1 日 2 回とイムルネストラント 400 mg を併用投与したとき、レパグリニド 0.5 mg 単剤投与時（コホート 1）に対するコプロポルフィリン I の $AUC_{0-tlast}$ の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は 0.849（0.761～0.947）であり、90% CI の上限が 1 を下回り、90% CI に基づく有意な差が認められた。



Abbreviation: BID = twice daily

図 2.7.2.2-9　イムルネストラント 400 mg を単剤投与又はキニジン 200 mg 1 日 2 回と併用投与したときの血漿中イムルネストラント濃度推移（上図：均等目盛［算術平均値 + 標準偏差］、下図：片対数目盛［算術平均値］）（JZLI 試験、コホート 3）

表 2.7.2.2-14　イムルネストラント 400 mg を単剤投与又はキニジン 200 mg 1 日 2 回と併用投与したときのイムルネストラントの PK パラメータの要約（JZLI 試験、コホート 3）

Analyte: Imlunestrant

	Geometric mean (Geometric CV%) [n]	
Parameter	400 mg imlunestrant (Day 1) (N=32)	400 mg imlunestrant + 200 mg quinidine BID (Day 18) (N=31)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	1970 (66%) [30]	1870 (87%) [31]
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	1990 (69%) [32]	1790 (85%) [31]
AUC(0-24) (ng.h/mL)	NA	NA
AUC(0-48) (ng.h/mL)	NA	NA
%AUC(tlast-∞) (%)	3.82 (85%) [30]	2.96 (80%) [31]
Cmax (ng/mL)	61.0 (82%) [32]	54.3 (81%) [31]
tmax (h)#	4.00 (3.00-12.00) [32]	5.00 (1.00-11.93) [31]
t1/2 (h)~	36.3 (22.1-83.4) [32]	29.1 (19.1-73.4) [31]
CL/F (L/h)	203 (66%) [30]	214 (87%) [31]
Vz/F (L)	10100 (58%) [30]	8990 (64%) [31]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-24) = area under the concentration versus time curve from time zero to time 24h; AUC(0-48) = area under the concentration versus time curve from time zero to time 48h; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; BID = twice daily; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; n = number of observations; NA = not available; t1/2 = half-life associated with the terminal rate constant (λz)in noncompartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration
Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)
Page 1 of 1

表 2.7.2.2-15　イムルネストラント 400 mg を単剤投与又はキニジン 200 mg 1 日 2 回と併用投与したときのイムルネストラントの PK パラメータの比較（JZLI 試験、コホート 3）

Analyte: Imlunestrant

Parameter	Treatment	n	Geometric least squares mean	Ratio of geometric least squares mean (Test:Reference)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	400 mg imlunestrant (Day 1) (Reference)	30	2108		
	400 mg imlunestrant + 200 mg quinidine BID (Day 18) (Test)	31	1832	0.869	(0.756, 0.999)
Cmax (ng/mL)	400 mg imlunestrant (Day 1) (Reference)	32	61.0		
	400 mg imlunestrant + 200 mg quinidine BID (Day 18) (Test)	31	53.0	0.870	(0.717, 1.06)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed drug concentration; n = number of observations
Model: Log(PK) = Treatment + Participant + Random Error, where participant was fitted as a random effect

Analyte: Imlunestrant

Parameter	Treatment	n	Median	Median of differences (Test-Reference)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-Value
tmax (h)	400 mg imlunestrant (Day 1) (Reference)	31	4.00			
	400 mg imlunestrant + 200 mg quinidine BID (Day 18) (Test)	31	5.00	1.00	(0.00, 2.00)	0.0307

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of observations; tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values reported from the Wilcoxon signed rank test

2.7.2.2.2.5 イムルネストラントが他の薬剤の PK に及ぼす影響に関する試験

2.7.2.2.2.5.1 JZLI 試験コホート 1：イムルネストラントがレパグリニド（CYP2C8 基質）の PK に及ぼす影響（図 2.7.2.2-10、 表 2.7.2.2-16、表 2.7.2.2-17）

JZLI 試験のコホート 1 の PK の目的は、イムルネストラントがレパグリニドの PK に及ぼす影響を評価することであった。

治験薬の用量及び投与方法は以下のとおりとした。

- 1 日目にレパグリニド 0.5 mg を単剤投与
- 3 日目にイムルネストラント 800 mg とレパグリニド 0.5 mg を併用投与

イムルネストラントの定常状態（400 mg 1 日 1 回）での血漿中濃度を近似するため、単回投与でのイムルネストラントの用量として 800 mg を用いた。

レパグリニド 0.5 mg の用量は、一般に用いられるレパグリニドの用量（0.5～4 mg）に基づいて選択され、試験の目的を達成するために必要な血漿中濃度を得るためには十分な用量であると考えられる。

2 回のレパグリニド投与の間に 2 日間のウオッシュアウト期間を設定した。

血液検体は、各投与の投与前及び投与後 24 時間まで採取した。

結果及び結論

27 例の被験者が組み入れられ、全被験者が計画されたすべてのイムルネストラントとレパグリニドの投与を受けた。

レパグリニド

レパグリニド 0.5 mg をイムルネストラント 800 mg と併用投与したとき、レパグリニドを単剤投与したときに対するレパグリニドの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は、それぞれ 1.02（0.967～1.08）及び 0.934（0.794～1.10）であり、差は認められなかった。レパグリニドを単剤投与又はイムルネストラントと併用投与したときのレパグリニドの t_{max}（中央値）に差は認められなかった。レパグリニドの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、レパグリニドを単剤投与したときとイムルネストラントと併用投与したときで同程度であった。

コプロポルフィリン I

レパグリニド 0.5 mg をイムルネストラント 800 mg と併用投与したとき、レパグリニドを単剤投与したときに対するコプロポルフィリン I の $AUC_{0-tlast}$ の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は 1.03（0.975～1.09）であり、差は認められなかった。

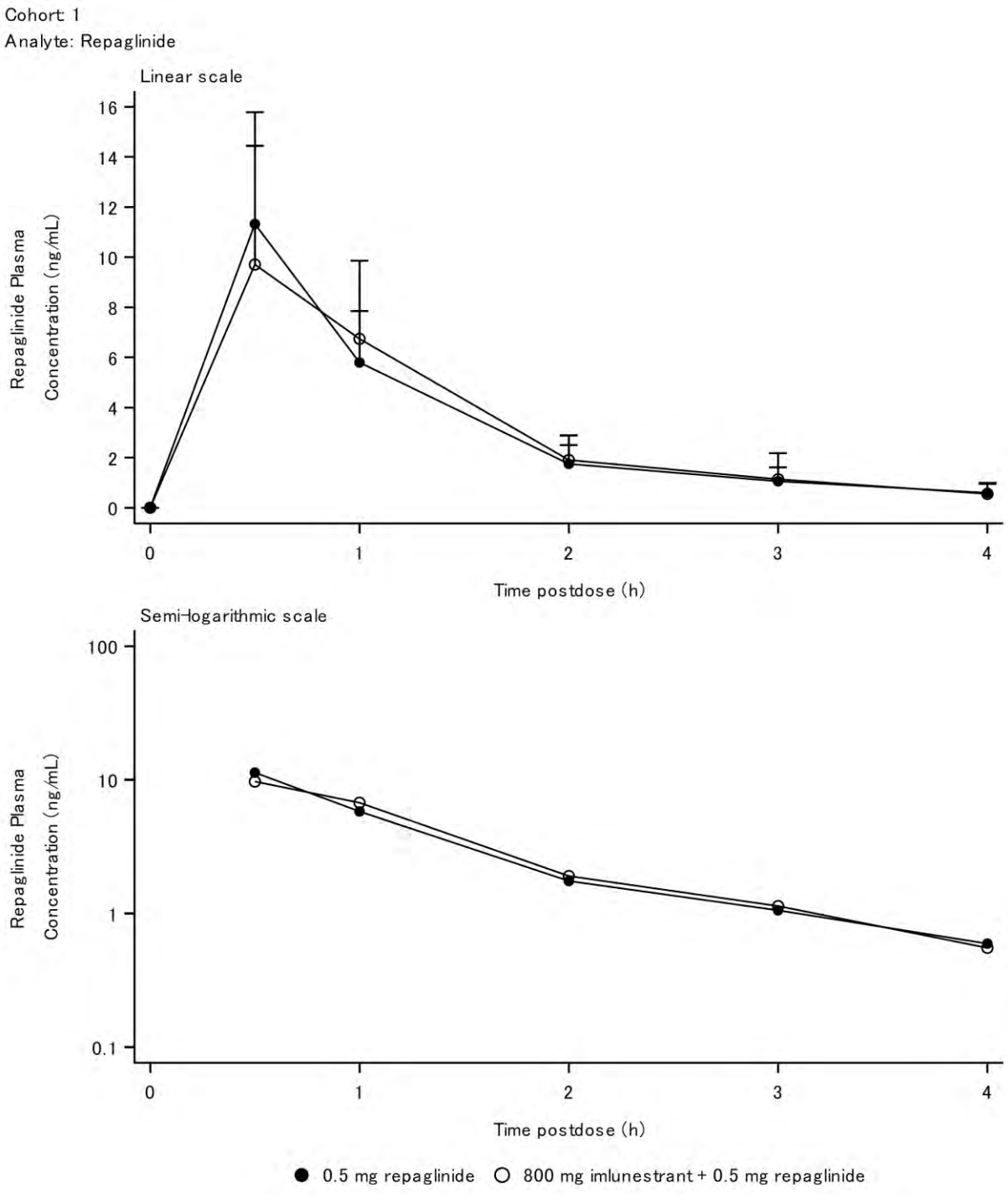


図 2.7.2.2-10　レパグリニド 0.5 mg を単剤投与又はイムルネストラント 800 mg と併用投与したときの血漿中レパグリニド濃度推移（上図：均等目盛［算術平均値 + 標準偏差］、下図：片対数目盛［算術平均値］）（JZLI 試験、コホート 1）

表 2.7.2.2-16　レパグリニド 0.5 mg を単剤投与又はイムルネストラント 800 mg と併用投与したときのレパグリニドの PK パラメータの要約（JZLI 試験、コホート 1）

Analyte: Repaglinide

	Geometric mean (Geometric CV%) [n]	
Parameter	0.5 mg repaglinide (N=27)	800 mg imlunestrant + 0.5 mg repaglinide (N=27)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	13.0 (31%) [24]	13.6 (31%) [23]
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	12.4 (33%) [27]	12.4 (33%) [27]
%AUC(tlast-∞) (%)	4.29 (67%) [24]	3.26 (50%) [23]
Cmax (ng/mL)	10.5 (38%) [27]	9.84 (44%) [27]
tmax (h)#	0.50 (0.43-1.00) [27]	0.50 (0.50-2.00) [27]
t1/2 (h)~	1.32 (0.594-3.19) [24]	1.17 (0.522-3.85) [23]
CL/F (L/h)	38.5 (31%) [24]	36.9 (31%) [23]
Vz/F (L)	73.1 (37%) [24]	62.5 (52%) [23]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; n = number of observations; t1/2 = half-life associated with the terminal rate constant (λz) in noncompartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration
Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)
Page 1 of 1

表 2.7.2.2-17　レパグリニド 0.5 mg を単剤投与又はイムルネストラント 800 mg と併用投与したときのレパグリニドの PK パラメータの比較（JZLI 試験、コホート 1）

Analyte: Repaglinide

Parameter	Treatment	n	Geometric least squares mean	Ratio of geometric least squares mean (Test:Reference)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	0.5 mg repaglinide (Reference)	24	13.1		
	800 mg imlunestrant + 0.5 mg repaglinide (Test)	23	13.4	1.02	(0.967, 1.08)
Cmax (ng/mL)	0.5 mg repaglinide (Reference)	27	10.5		
	800 mg imlunestrant + 0.5 mg repaglinide (Test)	27	9.84	0.934	(0.794, 1.10)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed drug concentration; n = number of observations;
Model: Log(PK) = Treatment + Participant + Random Error, where Participant is fitted as a random effect
Page 1 of 2

Analyte: Repaglinide

Parameter	Treatment	n	Median	Median of differences (Test-Reference)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (h)	0.5 mg repaglinide (Reference)	27	0.50			
	800 mg imlunestrant + 0.5 mg repaglinide (Test)	27	0.50	0.00	(0.00, 0.50)	0.0034

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of observations; tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values reported from the Wilcoxon signed rank test
Page 2 of 2

2.7.2.2.2.5.2 JZLI 試験コホート 2 ：イムルネストラントがオメプラゾール（CYP2C19 基質）の PK に及ぼす影響（図 2.7.2.2-11、 表 2.7.2.2-18、表 2.7.2.2-19）

JZLI 試験のコホート 2 の PK の目的は、イムルネストラントがオメプラゾール及びデキストロメトルファンの PK に及ぼす影響を評価することであった。

治験薬の用量及び投与方法は以下のとおりとした。

- 1 日目にオメプラゾール 20 mg 及びデキストロメトルファン 30 mg を投与
- 3 日目にオメプラゾール 20 mg 及びデキストロメトルファン 30 mg とイムルネストラント 800 mg を併用投与

イムルネストラントの定常状態（400 mg 1 日 1 回）の血漿中濃度を近似するため、単回投与でのイムルネストラントの用量として 800 mg を用いた。

オメプラゾール 40 mg 及びデキストロメトルファン 30 mg カクテルの経口投与は過去に検討されており（Ishii et al. 2018）、安全性の懸念及び両薬剤間の薬物相互作用は認められていない。

2 回のオメプラゾール及びデキストロメトルファン投与の間に 2 日間のウオッシュアウト期間を設定した。

血液検体は、各投与の投与前及び投与後 48 時間まで採取した。

結果及び結論

27 例の被験者が組み入れられ、全被験者が計画されたすべてのオメプラゾール及びデキストロメトルファンとイムルネストラントの投与を受けた。

オメプラゾール

オメプラゾール 20 mg をイムルネストラント 800 mg と併用投与したとき、イムルネストラント非併用時に対するオメプラゾールの C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は 1.28（1.05～1.57）であり、90% CI に基づく有意な差が認められた。オメプラゾールをイムルネストラントと併用したときの非併用時に対するオメプラゾールの $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は 1.10（0.972～1.24）であり差は認められず、t_{max}（中央値）にも差は認められなかった。オメプラゾールの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、オメプラゾールをイムルネストラントと併用又は非併用で投与したときで同程度であった。

5-ヒドロキシオメプラゾール

オメプラゾール 20 mg をイムルネストラント 800 mg と併用投与したとき、イムルネストラント非併用時に対する 5-ヒドロキシオメプラゾールの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は、それぞれ 1.03（0.961～1.11）及び 1.15（0.994～1.32）であり、差は認められなかった。オメプラゾールをイムルネストラントと併用又は非併用で投与したときの 5-ヒドロキシオメプラゾールの t_{max}（中央値）に差は認められなかった。5-ヒドロキシオメプラゾールの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、オメプラゾールをイムルネストラントと併用又は非併用で投与したときで同程度であった。

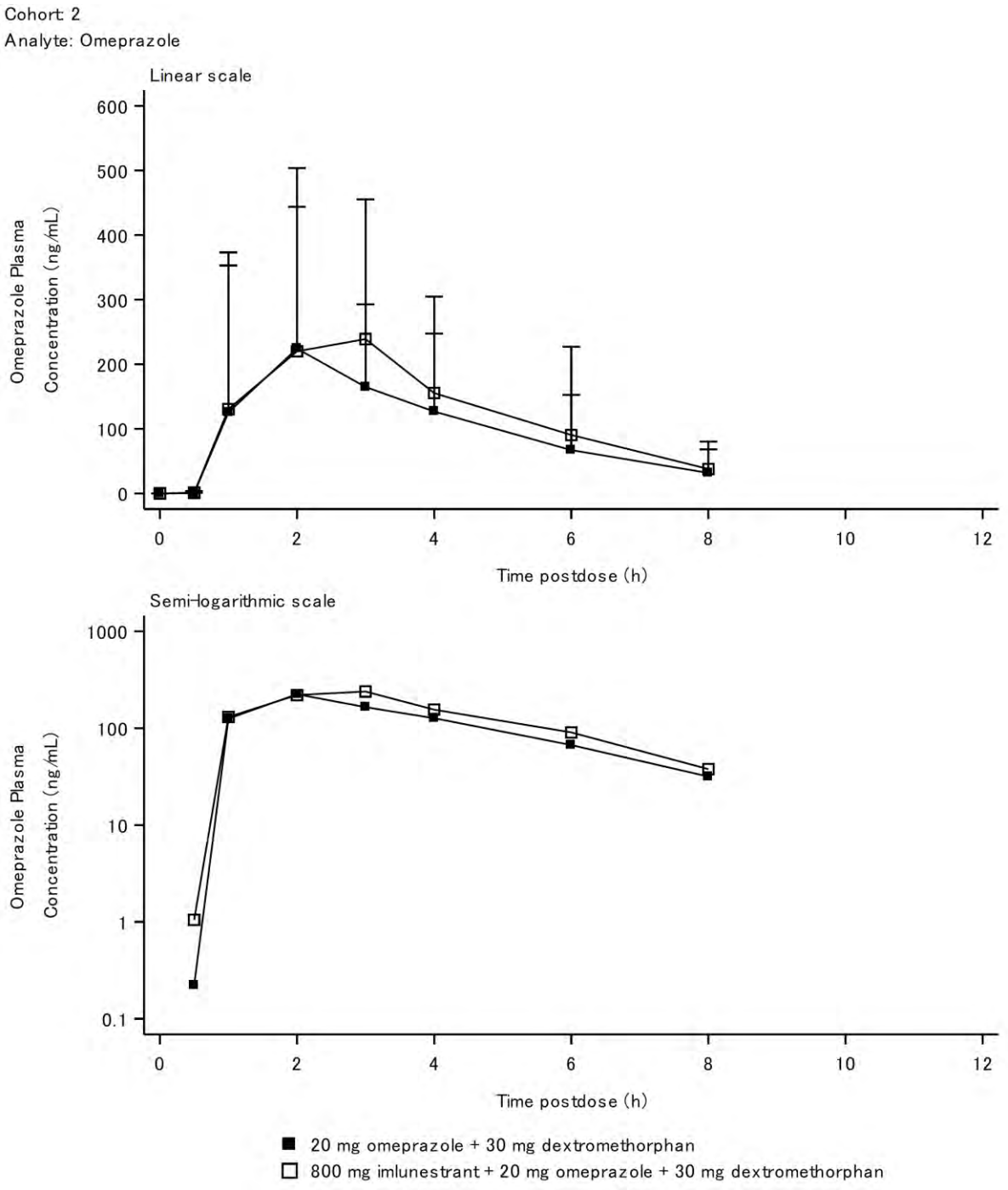


図 2.7.2.2-11　オメプラゾール 20 mg+デキストロメトルファン 30 mg を単独又はイムルネストラント 800 mg と併用投与したときの血漿中オメプラゾール濃度推移（上図：均等目盛［算術平均値 + 標準偏差］、下図：片対数目盛［算術平均値］）（JZLI 試験、コホート 2）

表 2.7.2.2-18　オメプラゾール 20 mg+デキストロメトルファン 30 mg を単独又はイムルネストラント 800 mg と併用投与したときのオメプラゾールの PK パラメータの要約（JZLI 試験、コホート 2）

Analyte: Omeprazole

	Geometric mean (Geometric CV%) [n]	
Parameter	20 mg omeprazole + 30 mg dextromethorphan (N=27)	800 mg imlunestrant + 20 mg omeprazole + 30 mg dextromethorphan (N=27)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	703 (77%) [21]	825 (74%) [26]
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	679 (75%) [27]	824 (73%) [27]
%AUC(tlast-∞) (%)	0.700 (147%) [21]	0.818 (125%) [26]
Cmax (ng/mL)	316 (73%) [27]	405 (57%) [27]
tmax (h)#	2.00 (1.00-6.00) [27]	2.00 (1.00-6.00) [27]
t1/2 (h)~	1.06 (0.599-2.15) [21]	1.06 (0.532-2.56) [26]
CL/F (L/h)	28.5 (77%) [21]	24.3 (74%) [26]
Vz/F (L)	43.7 (59%) [21]	37.0 (44%) [26]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; n = number of observations; t1/2 = half-life associated with the terminal rate constant (λz) in noncompartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration
Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)
Page 1 of 2

表 2.7.2.2-19 オメプラゾール 20 mg+デキストロメトルファン 30 mg を単独又はイムルネストラント 800 mg と併用投与したときのオメプラゾールの PK パラメータの比較（JZLI 試験、コホート 2）

Analyte: Omeprazole

Parameter	Treatment	n	Geometric least squares mean	Ratio of geometric least squares mean (Test:Reference)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	20 mg omeprazole + 30 mg dextromethorphan (Reference)	21	740		
	800 mg imlunestrant + 20 mg omeprazole + 30 mg dextromethorphan (Test)	26	813	1.10	(0.972, 1.24)
Cmax (ng/mL)	20 mg omeprazole + 30 mg dextromethorphan (Reference)	27	316		
	800 mg imlunestrant + 20 mg omeprazole + 30 mg dextromethorphan (Test)	27	405	1.28	(1.05, 1.57)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed drug concentration; n = number of observations;
Model: Log(PK) = Treatment + Participant + Random Error, where Participant is fitted as a random effect
Page 1 of 8

Analyte: Omeprazole

Parameter	Treatment	n	Median	Median of differences (Test-Reference)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (h)	20 mg omeprazole + 30 mg dextromethorphan (Reference)	27	2.00			
	800 mg imlunestrant + 20 mg omeprazole + 30 mg dextromethorphan (Test)	27	2.00	-0.02	(-1.00, 0.00)	0.0304

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of observations; tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values reported from the Wilcoxon signed rank test
Page 2 of 8

2.7.2.2.2.5.3 JZLI 試験コホート 2：イムルネストラントがデキストロメトルファン（CYP2D6 基質）の PK に及ぼす影響

JZLI 試験のコホート 2 の治験薬の用量及び投与方法は、2.7.2.2.2.5.2 項に示す。

結果及び結論

27 例の被験者が組み入れられ、計画されたすべてのオメプラゾール及びデキストロメトルファンとイムルネストラントの投与を受けた。

デキストロメトルファン（図 2.7.2.2-12、表 2.7.2.2-20、表 2.7.2.2-21）

デキストロメトルファン 30 mg をイムルネストラント 800 mg と併用投与したとき、イムルネストラント非併用時に対するデキストロメトルファンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 1.33（1.22～1.46）及び 1.43（1.24～1.65）であり、90% CI に基づく統計学的に有意な差が認められた。デキストロメトルファンの t_{max}（中央値）は、デキストロメトルファンをイムルネストラントと併用又は非併用で投与したときで同程度であった。デキストロメトルファンの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、デキストロメトルファンをイムルネストラントと併用又は非併用で投与したときで同程度であった。

デキストロルファン

デキストロメトルファン 30 mg をイムルネストラント 800 mg と併用投与したとき、イムルネストラント非併用時に対するデキストロルファンの $AUC_{0-tlast}$ 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は、それぞれ 1.01（0.861～1.18）及び 1.10（0.968～1.25）であり、差は認められなかった。デキストロルファンの t_{max}（中央値）は、デキストロメトルファンをイムルネストラントと併用又は非併用で投与したときで同程度であった。

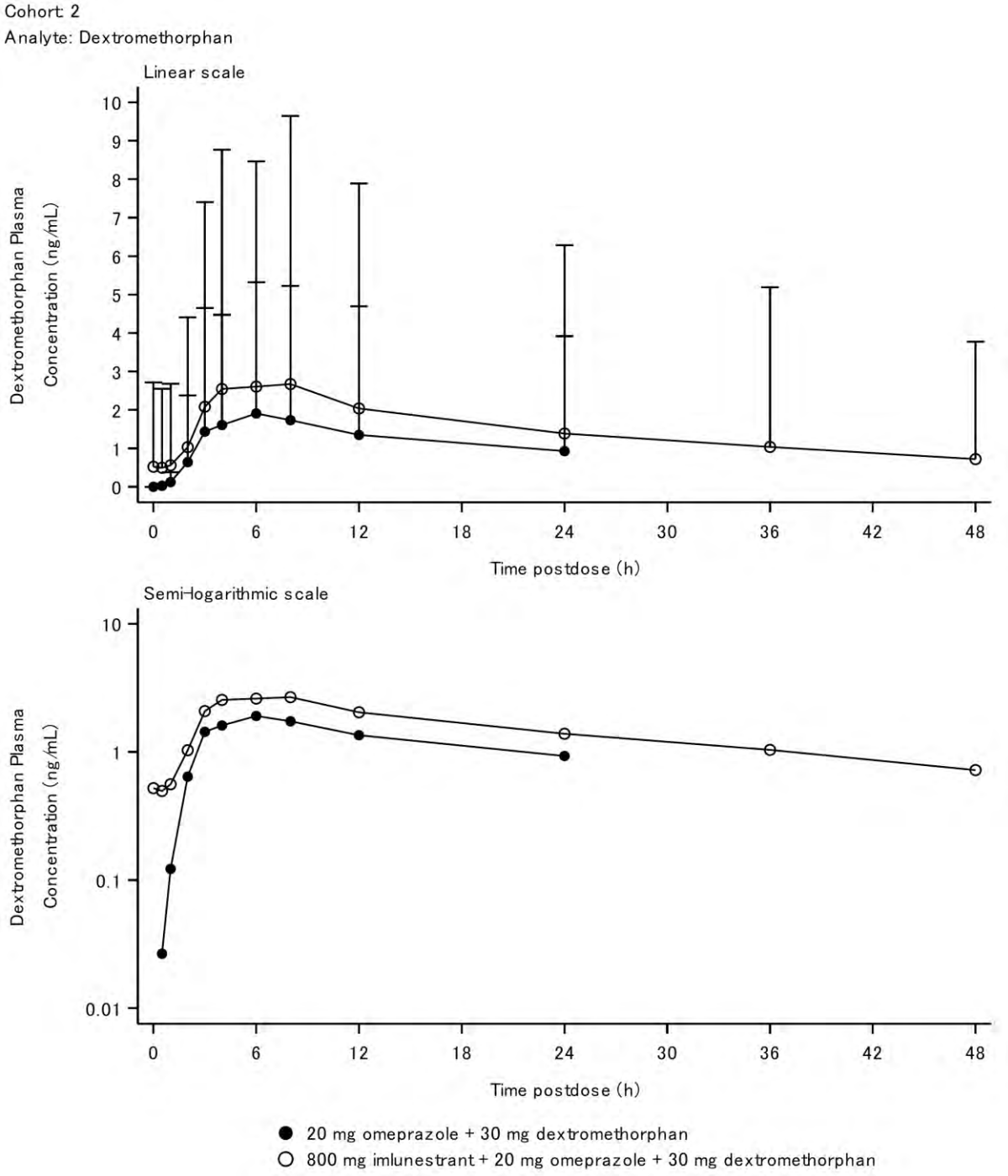


図 2.7.2.2-12　オメプラゾール 20 mg+デキストロメトルファン 30 mg 単独又はイムルネストラント 800 mg と併用投与したときの血漿中デキストロメトルファン濃度推移：感度分析（上図：均等目盛［算術平均値 + 標準偏差］、下図：片対数目盛［算術平均値］）（JZLI 試験、コホート 2）

表 2.7.2.2-20 オメプラゾール 20 mg+デキストロメトルファン 30 mg 単独又はイムルネストラント 800 mg と併用投与したときのデキストロメトルファンの PK パラメータの要約（JZLI 試験、コホート 2）

Analyte: Dextromethorphan

	Geometric mean (Geometric CV%) [n]	
Parameter	20 mg omeprazole + 30 mg dextromethorphan (N=27)	800 mg imlunestrant + 20 mg omeprazole + 30 mg dextromethorphan (N=27)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	14.7 (127%) [25]	16.1 (111%) [12]
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	13.5 (124%) [26]	15.3 (114%) [12]
%AUC(tlast-∞) (%)	6.03 (45%) [25]	4.85 (40%) [12]
Cmax (ng/mL)	0.864 (124%) [26]	1.13 (124%) [12]
tmax (h)#	6.00 (3.00-8.00) [26]	5.00 (3.00-8.00) [12]
t1/2 (h)~	11.4 (6.79-24.1) [26]	10.4 (8.70-12.2) [12]
CL/F (L/h)	2040 (127%) [25]	1860 (111%) [12]
Vz/F (L)	32400 (117%) [25]	27800 (122%) [12]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; n = number of observations; t1/2 = half-life associated with the terminal rate constant (λz) in noncompartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration
Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)
Page 1 of 2

表 2.7.2.2-21 オメプラゾール 20 mg+デキストロメトルファン 30 mg 単独又はイムルネストラント 800 mg と併用投与したときのデキストロメトルファンの PK パラメータの比較（JZLI 試験、コホート 2）

Analyte: Dextromethorphan

Parameter	Treatment	n	Geometric least squares mean	Ratio of geometric least squares mean (Test:Reference)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	20 mg omeprazole + 30 mg dextromethorphan (Reference)	25	14.7		
	800 mg imlunestrant + 20 mg omeprazole + 30 mg dextromethorphan (Test)	12	19.6	1.33	(1.22, 1.46)
Cmax (ng/mL)	20 mg omeprazole + 30 mg dextromethorphan (Reference)	26	0.864		
	800 mg imlunestrant + 20 mg omeprazole + 30 mg dextromethorphan (Test)	12	1.24	1.43	(1.24, 1.65)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed drug concentration; n = number of observations
Model: Log(PK) = Treatment + Participant + Random Error, where Participant is fitted as a random effect
Dextromethorphan PK predose sample concentration is > 5% of the corresponding Cmax value. Participants [redacted] on Day 3 and [redacted] on Day 1 were excluded from analysis
Page 5 of 8

Analyte: Dextromethorphan

Parameter	Treatment	n	Median	Median of differences (Test-Reference)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (h)	20 mg omeprazole + 30 mg dextromethorphan (Reference)	12	6.00			
	800 mg imlunestrant + 20 mg omeprazole + 30 mg dextromethorphan (Test)	12	5.00	-1.98	(-2.00, 2.00)	0.2910

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of observations; tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values reported from the Wilcoxon signed rank test
Dextromethorphan PK predose sample concentration is > 5% of the corresponding Cmax value. Participants [redacted] on Day 3 and [redacted] on Day 1 were excluded from analysis
Page 6 of 8

2.7.2.2.2.5.4 JZLK 試験：イムルネストラントがミダゾラム（CYP3A4 基質）の PK に及ぼす影響

JZLK 試験は妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象とした非盲検、固定シークエンス、クロスオーバー試験であった。

JZLK 試験の PK の目的は、イムルネストラントがミダゾラム（CYP3A4 に感受性の高い基質）及びその代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムの PK に及ぼす影響を評価することであった。

治験薬の用量及び投与方法は以下のとおりとした。

- 1 日目にミダゾラム 0.5 mg を単剤投与
- 3～8 日目にイムルネストラント 400 mg 1 日 1 回を単剤投与
- 9 日目にミダゾラム 0.5 mg とイムルネストラント 400 mg を併用投与

2 回のミダゾラム投与の間に 8 日間のウオッシュアウト期間を設定した。

イムルネストラントの PK を評価するための血液検体は投与前及び投与後 24 時間まで採取し、ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの PK を評価するための血液検体は投与前及び投与後 48 時間まで採取した。

結果及び結論

20 例が組み入れられ、計画されたすべての治験薬の投与を受けた。

ミダゾラム（図 2.7.2.2-13、 表 2.7.2.2-22、表 2.7.2.2-23）

ミダゾラム 0.5 mg をイムルネストラント 400 mg と併用投与したとき、ミダゾラムを単剤投与したときに対するミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は、それぞれ 0.929（0.849～1.02）及び 1.07（0.989～1.16）であり、統計学的に有意な差は認められなかった。ミダゾラムを単剤投与したときとイムルネストラントと併用投与したときのミダゾラムの t_{max}（中央値）に差は認められなかった。ミダゾラムの $t_{1/2}$ は、ミダゾラムを単剤投与したときとイムルネストラントと併用投与したときで同程度であった。

1-ヒドロキシミダゾラム（図 2.7.2.2-14、 表 2.7.2.2-24、表 2.7.2.2-25）

ミダゾラム 0.5 mg をイムルネストラント 400 mg と併用投与したとき、ミダゾラムを単剤投与したときに対する 1-ヒドロキシミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は 0.821（0.777～0.868）であり、90% CI に基づく有意な差が認められた。ミダゾラムを単剤投与したときとイムルネストラントと併用投与したときの 1-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} に統計学的に有意な差は認められなかった。ミダゾラムを単剤投与したときとイムルネストラントと併用投与したときの 1-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は 0.964（0.82～1.12）であった。ミダゾラムを単剤投与したときとイムルネストラントと併用投与したときの 1-ヒドロキシミダゾラムの t_{max}（中央値）に差は認められなかった。1-ヒドロキシミダゾラムの $t_{1/2}$ は、ミダゾラムを単剤投与したときとイムルネストラントと併用投与したときで同程度であった。

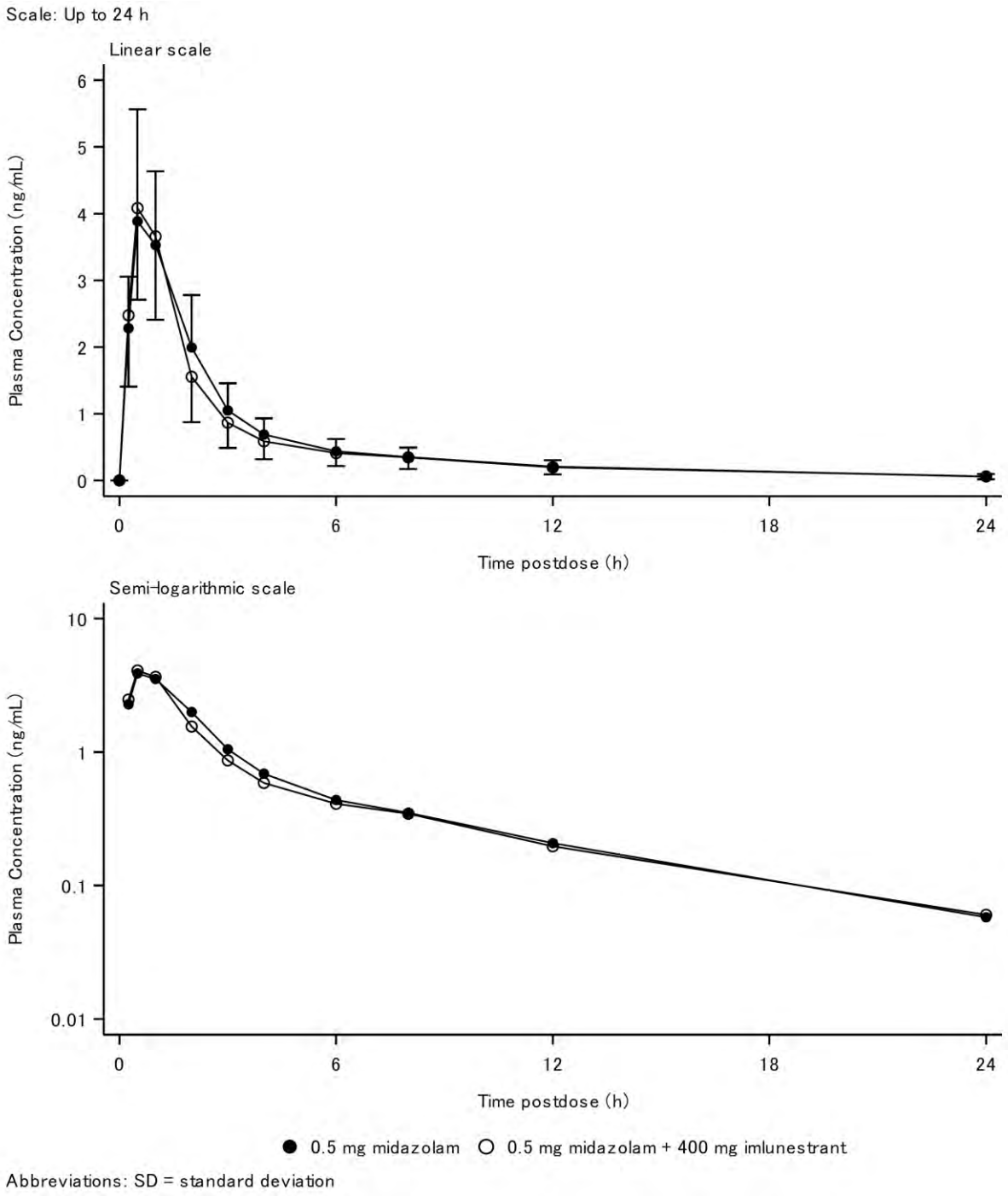


図 2.7.2.2-13 ミダゾラムを単剤又はイムルネストラントと併用投与したときの血漿中ミダゾラム濃度推移（上図：均等目盛［算術平均値 +/- 標準偏差］、下図：片対数目盛［算術平均値］）（JZLK 試験）

表 2.7.2.2-22　ミダゾラムを単剤投与したとき（1 日目）又はイムルネストラントと併用投与したとき（9 日目）のミダゾラムの PK パラメータの要約（JZLK 試験）

Population: Pharmacokinetic

	Geometric mean (Geometric CV%) [n]	
Parameter	0.5 mg midazolam (Day 1)	0.5 mg midazolam + 400 mg imlunestrant (Day 9)
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	11.8 (31%) [20]	11.2 (42%) [20]
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	12.3 (32%) [20]	11.4 (41%) [20]
%AUC(tlast-∞) (%)	3.02 (96%) [20]	1.75 (55%) [20]
Cmax (ng/mL)	3.84 (35%) [20]	4.12 (31%) [20]
tmax (h)#	0.50 (0.42-1.00) [20]	0.50 (0.25-1.00) [20]
t1/2 (h)~	5.76 (3.76-8.98) [20]	6.62 (4.06-9.66) [20]
CL/F (L/h)	40.8 (32%) [20]	43.9 (41%) [20]
Vz/F (L)	339 (34%) [20]	419 (33%) [20]
AR(AUC(0-∞))	NA	0.929 (24%) [20]

Abbreviations: AR(AUC(0-∞)) = accumulation ratio of Day 9 over Day 1 area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance calculated after extravascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; NA = not applicable; t1/2 = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration

Median (minimum-maximum)

~ Geometric mean (minimum-maximum)

Page 1 of 1

表 2.7.2.2-23　ミダゾラムを単剤又はイムルネストラントと併用投与したときのミダゾラムの PK パラメータの比較（JZLK 試験）

Population: Pharmacokinetic
Analyte: Midazolam

Parameter	Treatment	n	Geometric least squares mean (90% CI)	Ratio of geometric least squares mean (Test:Reference) (90% CI)
AUC(0-∞) (h*ng/mL)	0.5 mg midazolam (reference)	20	12.3 (10.7, 14.1)	
	0.5 mg midazolam + 400 mg imlunestrant (test)	20	11.4 (9.95, 13.1)	0.929 (0.849, 1.02)
Cmax (ng/mL)	0.5 mg midazolam (reference)	20	3.84 (3.39, 4.34)	
	0.5 mg midazolam + 400 mg imlunestrant (test)	20	4.12 (3.64, 4.66)	1.07 (0.989, 1.16)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval;
Cmax = maximum observed drug concentration; n = number of observations
Model: Log(PK) = Treatment + Participant + Random Error, where Participant is fitted as a random effect
Page 1 of 2

Population: Pharmacokinetic
Analyte: Midazolam

Parameter	Treatment	n	Median	Median of differences (Test-Reference) (90% CI) [P-value]
tmax (h)	0.5 mg midazolam (reference)	20	0.50	
	0.5 mg midazolam + 400 mg imlunestrant (test)	20	0.50	0.00 (0.00, 0.08) [0.7927]

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of observations; tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values reported from the Wilcoxon signed rank test
Page 2 of 2

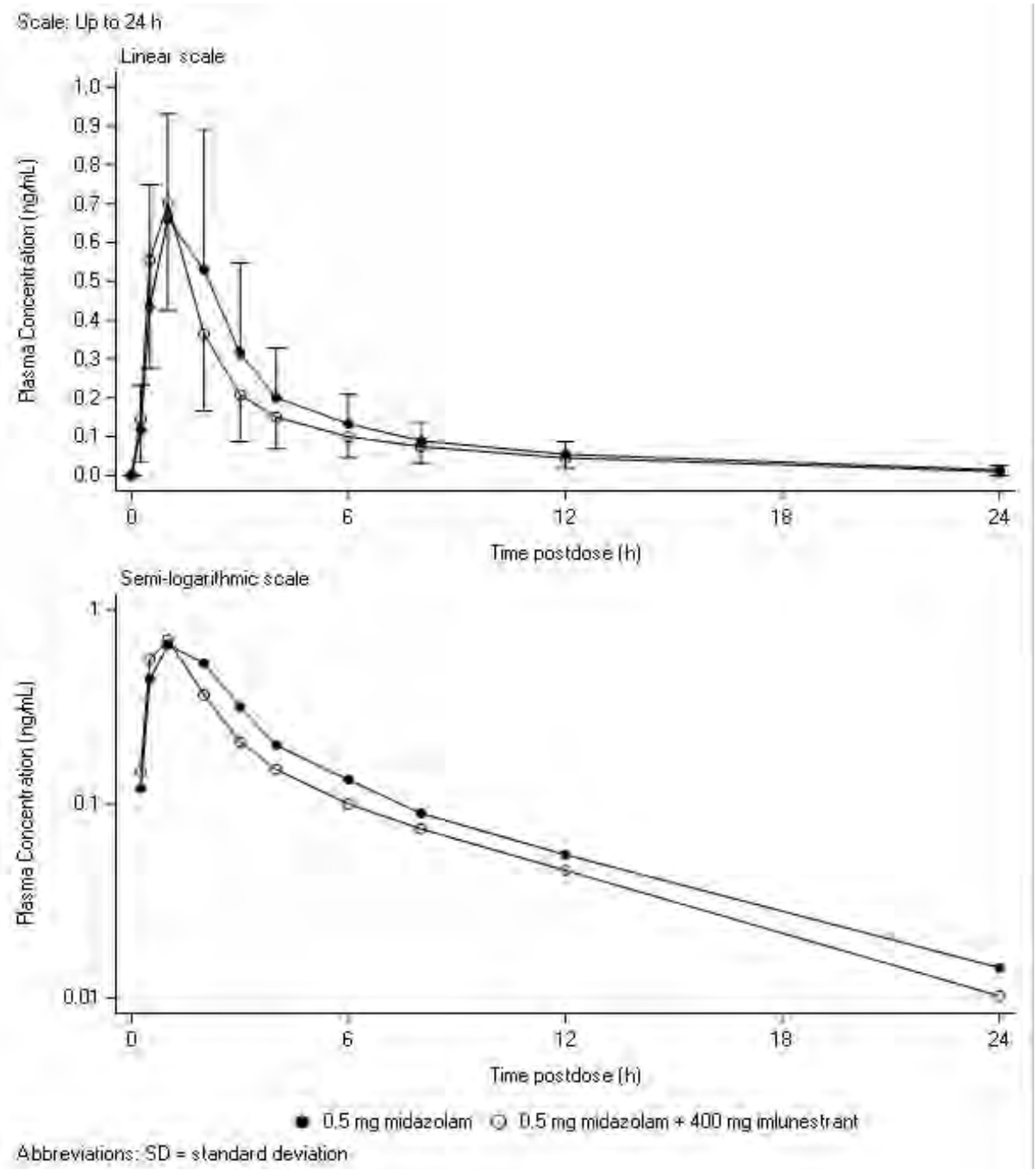


図 2.7.2.2-14 ミダゾラムを単剤又はイムルネストラントと併用投与したときの血漿中 1-ヒドロキシミダゾラム濃度推移（上図：均等目盛［算術平均値 +/- 標準偏差］、下図：片対数目盛［算術平均値］）（JZLK 試験）

表 2.7.2.2-24　ミダゾラムを単剤投与したとき（1 日目）又はイムルネストラントと併用投与したとき（9 日目）の 1-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメータの要約（JZLK 試験）

Population: Pharmacokinetic

	Geometric mean (Geometric CV%) [n]	
Parameter	0.5 mg midazolam (Day 1)	0.5 mg midazolam + 400 mg imlunestrant (Day 9)
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	2.55 (41%) [20]	2.09 (42%) [20]
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	2.75 (40%) [20]	2.26 (40%) [20]
%AUC(tlast-∞) (%)	6.12 (62%) [20]	6.79 (50%) [20]
Cmax (ng/mL)	0.748 (40%) [20]	0.722 (35%) [20]
tmax (h)#	1.00 (0.42-3.00) [20]	1.00 (0.50-2.00) [20]
t1/2 (h)~	6.07 (2.93-15.7) [20]	5.48 (3.30-8.92) [20]
AR(AUC(0-∞))	NA	0.821 (14%) [20]
MR(AUC(0-∞))	0.225 (38%) [20]	0.198 (34%) [20]
MR(AUC(0-tlast))	0.217 (36%) [20]	0.187 (36%) [20]
MR(Cmax)	0.195 (39%) [20]	0.175 (36%) [20]
AR	NA	0.884 (24%) [20]

Abbreviations: AR = accumulation ratio of 1'- hydroxymidazolam / accumulation ratio of midazolam;
AR(AUC(0-∞)) = accumulation ratio of Day 9 over Day 1 area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; NA = not applicable; MR(AUC(0-∞)) = metabolite ratio calculated for parameter AUC(0-∞) of metabolite/parent drug; MR(AUC(0-tlast)) = metabolite ratio calculated for parameter AUC(0-tlast) of metabolite/parent drug; MR(Cmax) = metabolite ratio for parameter Cmax of metabolite/parent drug;
t1/2 = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration
Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)
Page 1 of 1

表 2.7.2.2-25　ミダゾラムを単剤又はイムルネストラントと併用投与したときの 1-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメータの比較（JZLK 試験）

Population: Pharmacokinetic
Analyte: 1'-hydroxymidazolam

Parameter	Treatment	n	Geometric least squares mean (90% CI)	Ratio of geometric least squares mean (Test:Reference) (90% CI)
AUC(0-∞) (h*ng/mL)	0.5 mg midazolam (reference)	20	2.75 (2.37, 3.20)	
	0.5 mg midazolam + 400 mg imlunestrant (test)	20	2.26 (1.95, 2.63)	0.821 (0.777, 0.868)
Cmax (ng/mL)	0.5 mg midazolam (reference)	20	0.748 (0.653, 0.858)	
	0.5 mg midazolam + 400 mg imlunestrant (test)	20	0.722 (0.629, 0.828)	0.964 (0.828, 1.12)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity;
CI = confidence interval; Cmax = maximum observed drug concentration; n = number of observations
Model: Log(PK) = Treatment + Participant + Random Error, where Participant is fitted as a random effect
Page 1 of 2

Population: Pharmacokinetic
Analyte: 1'-hydroxymidazolam

Parameter	Treatment	n	Median	Median of differences (Test-Reference) (90% CI) [P-value]
tmax (h)	0.5 mg midazolam (reference)	20	1.00	
	0.5 mg midazolam + 400 mg imlunestrant (test)	20	1.00	0.00 (-0.50, 0.08) [0.1214]

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of observations; tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values reported from the Wilcoxon signed rank test
Page 2 of 2

2.7.2.2.2.5.5　JZLI 試験コホート 4：イムルネストラントがロスバスタチン（BCRP 基質）の PK に及ぼす影響（図 2.7.2.2-15、 表 2.7.2.2-26、表 2.7.2.2-27）

JZLI 試験のコホート 4 の PK の目的は、イムルネストラントがロスバスタチン（BCRP 基質）及びジゴキシン（P-gp 基質）の PK に及ぼす影響を評価することであった。

治験薬の用量及び投与方法は下以下のとおりとした。

- 1 日目にロスバスタチン 10 mg 及びジゴキシン 0.25 mg を投与
- 10 日目にロスバスタチン 10 mg 及びジゴキシン 0.25 mg とイムルネストラント 400 mg を併用投与

消化管壁に発現する P-gp（ジゴキシン）及び BCRP（ロスバスタチン）の阻害を評価することを目的として、予測される消化管内濃度を再現するためにイムルネストラント 400 mg を単回投与した。

ロスバスタチン及びジゴキシンは、それぞれ BCRP 及び P-gp との相互作用を評価する試験で、単剤又はカクテルとして一般的に使用される（FDA 2020; Ishii et al. 2018）。

2 回のロスバスタチン及びジゴキシン投与の間に 9 日間のウオッシュアウト期間を設定した。

血液検体は、1 日目は投与前及び投与後 96 時間まで、10 日目は投与前及び投与後 12 時間まで採取した。

結果及び結論

27 例が組み入れられ、治験薬の投与を受けた。

- 1 例が治験継続の同意を撤回し、10 日目に計画されたイムルネストラントとロスバスタチン及びジゴキシンの併用投与を受けなかった。

ロスバスタチン

ロスバスタチン 10 mg をイムルネストラント 400 mg と併用投与したとき、イムルネストラント非併用時に対するロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 1.49（1.14～1.97）及び 1.65（1.28～2.13）であり、90% CI に基づく有意な差が認められた。ロスバスタチンをイムルネストラントと併用又は非併用で投与したときのロスバスタチンの t_{max}（中央値）に差は認められなかった。ロスバスタチンの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、ロスバスタチンをイムルネストラントと併用又は非併用で投与したときで同程度であった。

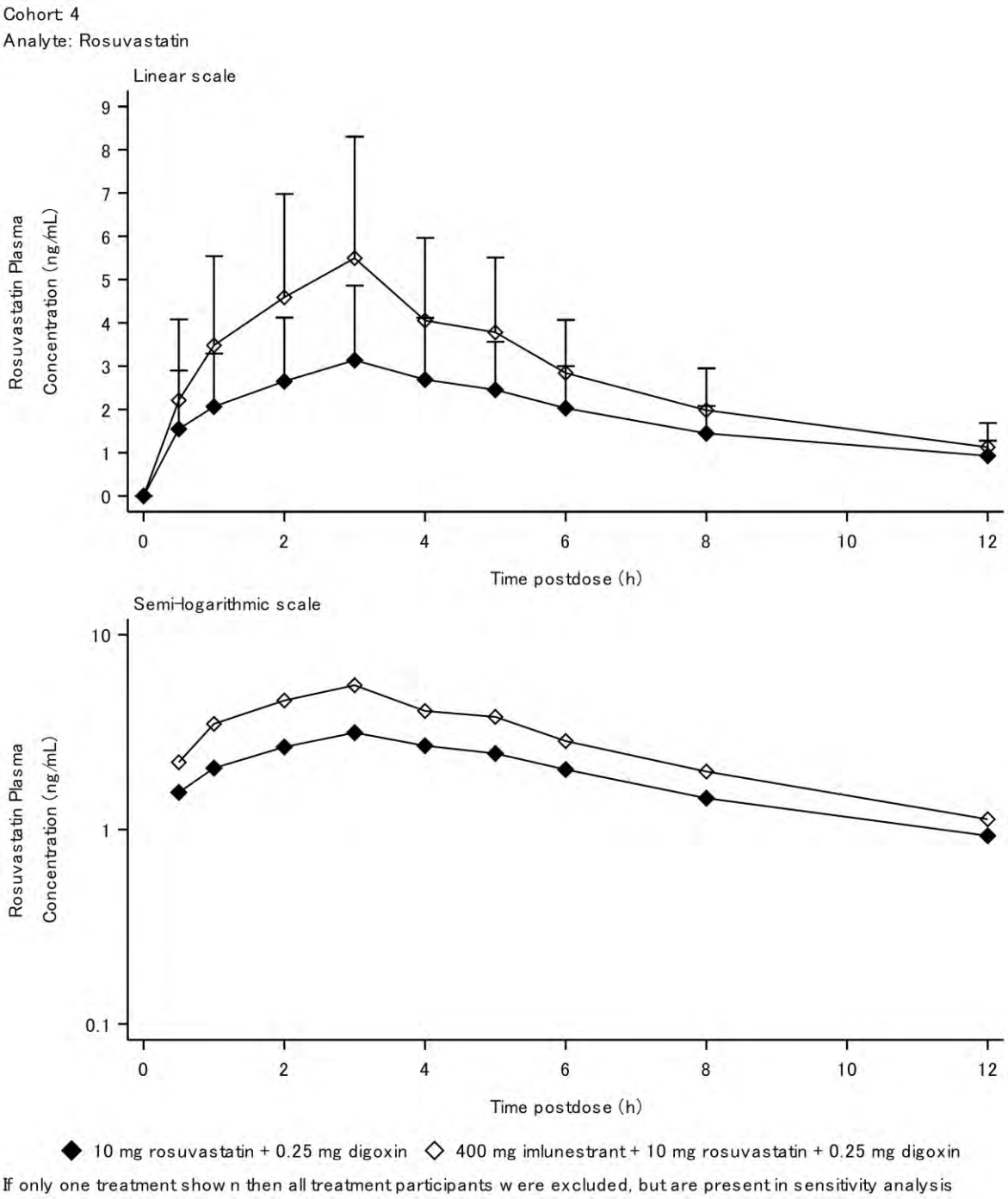


図 2.7.2.2-15　ロスバスタチン 10 mg+ジゴキシン 0.25 mg を単独又はイムルネストラント 400 mg と併用投与したときの血漿中ロスバスタチン濃度推移（上図：均等目盛［算術平均値 + 標準偏差］、下図：片対数目盛［算術平均値］）（JZLI 試験、コホート 4）

表 2.7.2.2-26 ロスバスタチン 10 mg+ジゴキシン 0.25 mg を単独又はイムルネストラント 400 mg と併用投与したときのロスバスタチンの PK パラメータの要約（JZLI 試験、コホート 4）

Analyte: Rosuvastatin

	Geometric mean (Geometric CV%) [n]	
Parameter	10 mg rosuvastatin + 0.25 mg digoxin (N=27)	400 mg imlunestrant + 10 mg rosuvastatin + 0.25 mg digoxin (N=26)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	29.0 (47%) [14]	44.9 (51%) [20]
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	19.6 (65%) [26]	33.2 (67%) [25]
%AUC(tlast-∞) (%)	13.6 (32%) [14]	10.8 (35%) [20]
Cmax (ng/mL)	2.99 (53%) [26]	5.08 (59%) [25]
tmax (h)#	3.00 (0.50-5.03) [26]	3.00 (0.50-5.00) [25]
t1/2 (h)~	4.39 (2.11-13.1) [25]	4.98 (2.49-11.4) [25]
CL/F (L/h)	344 (47%) [14]	223 (51%) [20]
Vz/F (L)	1990 (39%) [14]	1660 (30%) [20]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; n = number of observations; t1/2 = half-life associated with the terminal rate constant (λz) in noncompartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration
Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)
Page 1 of 1

表 2.7.2.2-27　ロスバスタチン 10 mg+ジゴキシン 0.25 mg を単独又はイムルネストラント 400 mg と併用投与したときのロスバスタチンの PK パラメータの比較（JZLI 試験、コホート 4）

Analyte: Rosuvastatin

Parameter	Treatment	n	Geometric least squares mean	Ratio of geometric least squares mean (Test:Reference)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	10 mg rosuvastatin + 0.25 mg digoxin (Reference)	14	29.0		
	400 mg imlunestrant + 10 mg rosuvastatin + 0.25 mg digoxin (Test)	19	43.4	1.49	(1.14, 1.97)
Cmax (ng/mL)	10 mg rosuvastatin + 0.25 mg digoxin (Reference)	25	3.05		
	400 mg imlunestrant + 10 mg rosuvastatin + 0.25 mg digoxin (Test)	24	5.03	1.65	(1.28, 2.13)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed drug concentration; n = number of observations
Rosuvastatin PK predose sample concentration is > 5% of the corresponding Cmax value. Participant [redacted] on Days 1 and 10 was excluded from this analysis
Model: Log(PK)= Treatment + Random Error
Page 1 of 4

Analyte: Rosuvastatin

Parameter	Treatment	n	Median	Median of differences (Test-Reference)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-Value
tmax (h)	10 mg rosuvastatin + 0.25 mg digoxin (Reference)	24	3.00			
	400 mg imlunestrant + 10 mg rosuvastatin + 0.25 mg digoxin (Test)	24	3.00	0.00	(-0.98, 0.00)	0.7970

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of observations; tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values reported from the Wilcoxon signed rank test
Rosuvastatin PK predose sample concentration is > 5% of the corresponding Cmax value. Participant [redacted] on Days 1 and 10 was excluded from this analysis
Page 2 of 4

2.7.2.2.2.5.6　JZLI 試験コホート 4 ：イムルネストラントがジゴキシン（P-gp 基質）の PK に及ぼす影響（図 2.7.2.2-16、 表 2.7.2.2-28、表 2.7.2.2-29）

JZLI 試験のコホート 4 での治験薬の用量及び投与方法は、2.7.2.2.2.5.5 項に示す。

結果及び結論

27 例が組み入れられた。

- 1 例が治験継続の同意を撤回し、10 日目に計画されたイムルネストラントとロスバスタチン及びジゴキシンの併用投与を受けなかった。

ジゴキシン

ジゴキシン 0.25 mg をイムルネストラント 400 mg と併用投与したとき、イムルネストラント非併用時に対するジゴキシンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 1.39（1.22～1.59）及び 1.60（1.34～1.91）であり、90% CI に基づく統計学的に有意な差が認められた。ジゴキシンをイムルネストラントと併用又は非併用で投与したときのジゴキシンの t_{max}（中央値）に差は認められなかった。ジゴキシンの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、イムルネストラントと併用又は非併用で投与したときで同程度であった。

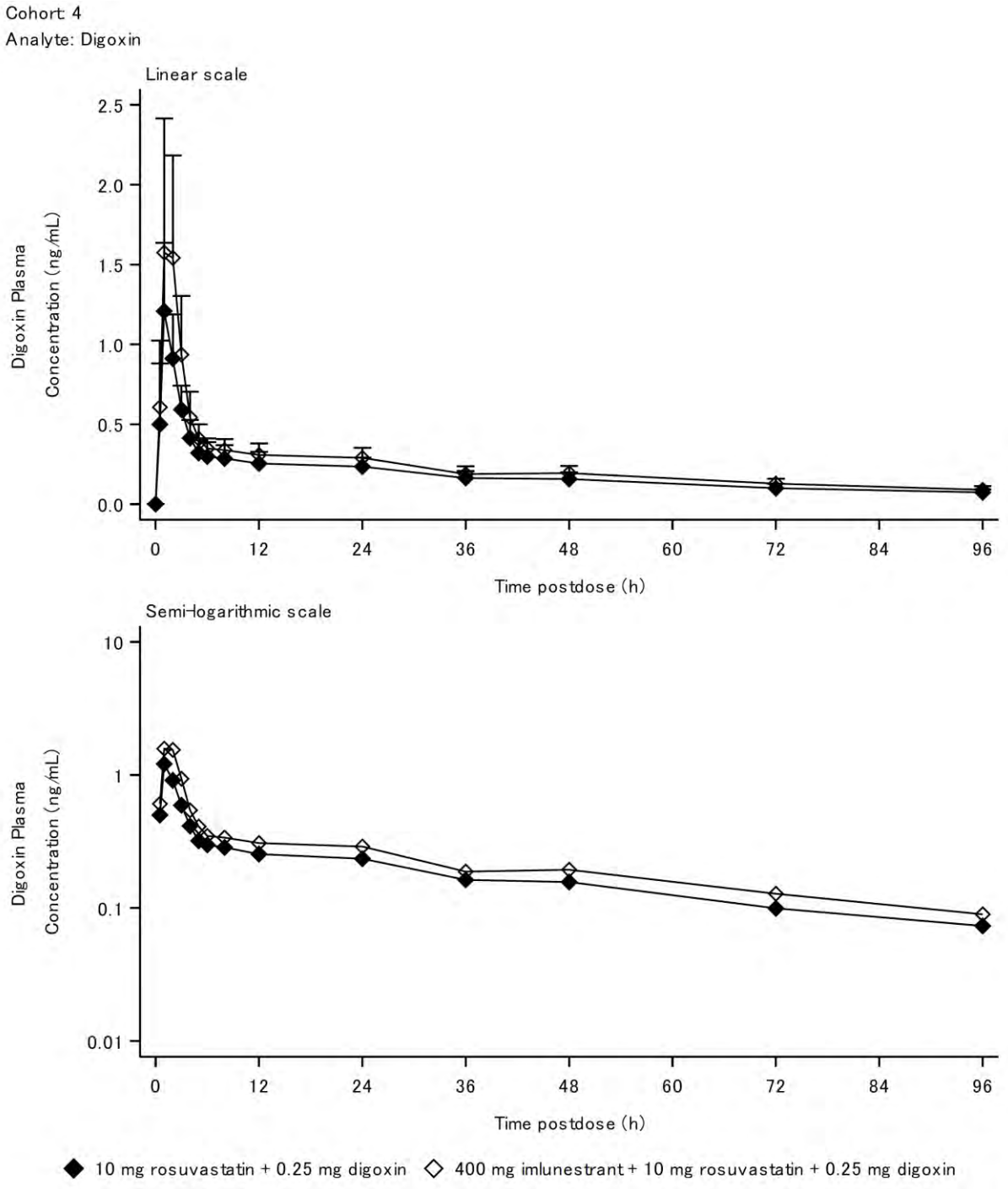


図 2.7.2.2-16　ロスバスタチン 10 mg+ジゴキシン 0.25 mg を単独又はイムルネストラント 400 mg と併用投与したときの血漿中ジゴキシン濃度推移（上図：［算術平均値 + 標準偏差］、下図：片対数目盛［算術平均値］）（JZLI 試験、コホート 4）

表 2.7.2.2-28　ロスバスタチン 10 mg+ジゴキシン 0.25 mg を単独又はイムルネストラント 400 mg と併用投与したときのジゴキシンの PK パラメータの比較（JZLI 試験、コホート 4）

Analyte: Digoxin

Parameter	Geometric mean (Geometric CV%) [n]	
	10 mg rosuvastatin + 0.25 mg digoxin (N=27)	400 mg imlunestrant + 10 mg rosuvastatin + 0.25 mg digoxin (N=26)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	20.2 (23%) [11]	28.0 (19%) [18]
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	15.7 (48%) [25]	22.2 (26%) [25]
AUC(0-12) (ng.h/mL)	4.96 (35%) [25]	6.83 (21%) [25]
%AUC(tlast-∞) (%)	15.3 (20%) [11]	15.2 (23%) [18]
Cmax (ng/mL)	1.17 (39%) [25]	1.88 (38%) [25]
tmax (h)#	1.00 (1.00-2.00) [26]	1.50 (0.50-3.00) [26]
t1/2 (h)~	41.8 (25.3-59.7) [24]	44.2 (31.9-58.4) [24]
CL/F (L/h)	12.4 (23%) [11]	8.93 (19%) [18]
Vz/F (L)	623 (14%) [11]	554 (18%) [18]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-12) = area under the concentration versus time curve from time zero to time 12h; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; n = number of observations; t1/2 = half-life associated with the terminal rate constant (λz) in noncompartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration
Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)
Page 1 of 1

表 2.7.2.2-29　ロスバスタチン 10 mg+ジゴキシン 0.25 mg を単独又はイムルネストラント 400 mg と併用投与したときのジゴキシンの PK パラメータの比較（JZLI 試験、コホート 4）

Analyte: Digoxin

Parameter	Treatment	n	Geometric least squares mean	Ratio of geometric least squares mean (Test:Reference)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	10 mg rosuvastatin + 0.25 mg digoxin (Reference)	11	20.2		
	400 mg imlunestrant + 10 mg rosuvastatin + 0.25 mg digoxin (Test)	18	28.0	1.39	(1.22, 1.59)
Cmax (ng/mL)	10 mg rosuvastatin + 0.25 mg digoxin (Reference)	25	1.17		
	400 mg imlunestrant + 10 mg rosuvastatin + 0.25 mg digoxin (Test)	25	1.88	1.60	(1.34, 1.91)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed drug concentration; n = number of observations
Model: Log(PK) = Treatment + Random Error
Page 3 of 4

Analyte: Digoxin

Parameter	Treatment	n	Median	Median of differences (Test-Reference)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-Value
tmax (h)	10 mg rosuvastatin + 0.25 mg digoxin (Reference)	25	1.00			
	400 mg imlunestrant + 10 mg rosuvastatin + 0.25 mg digoxin (Test)	25	2.00	0.00	(0.00, 1.00)	0.0151

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of observations; tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values reported from the Wilcoxon signed rank test
Page 4 of 4

2.7.2.2.2.6 QT/QTc 評価試験

2.7.2.2.2.6.1 イムルネストラントが QTc に及ぼす影響

JZLA 試験は、ER+局所進行もしくは転移・再発乳癌患者又は ER+再発・治療抵抗性もしくは転移性子宮類内膜癌患者を対象としてイムルネストラントを単剤投与又は他の抗がん剤と併用投与する多施設共同、第 1 相、非盲検試験であり、イムルネストラントをヒトに初めて投与した第 1a 相及び第 1b 相試験であった。本試験の詳細は 2.7.2.2.2.2.1 項に示す。QTcF 間隔の濃度-反応解析は、第 1a 相及び第 1b 相でイムルネストラントの単剤投与を受けた ER+、HER2 陰性、転移・再発乳癌患者（コホート E3）及び ER+、子宮類内膜癌患者（コホート E8）を対象とした。

結果及び結論

イムルネストラントを単剤投与された第 1a 相並びに第 1b 相のコホート E3 及び E8 の測定時刻を一致させた PK 及び QTcF データを有する被験者 79 例を対象に、濃度-QTcF 解析を実施した。その結果、イムルネストラント 200～1200 mg の用量範囲で、イムルネストラント濃度と QTc 間隔の間に臨床的に意味のある関連性は認められなかった。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）。血漿中イムルネストラント濃度と QTcF の関係を図 2.7.2.2-17 に示す。

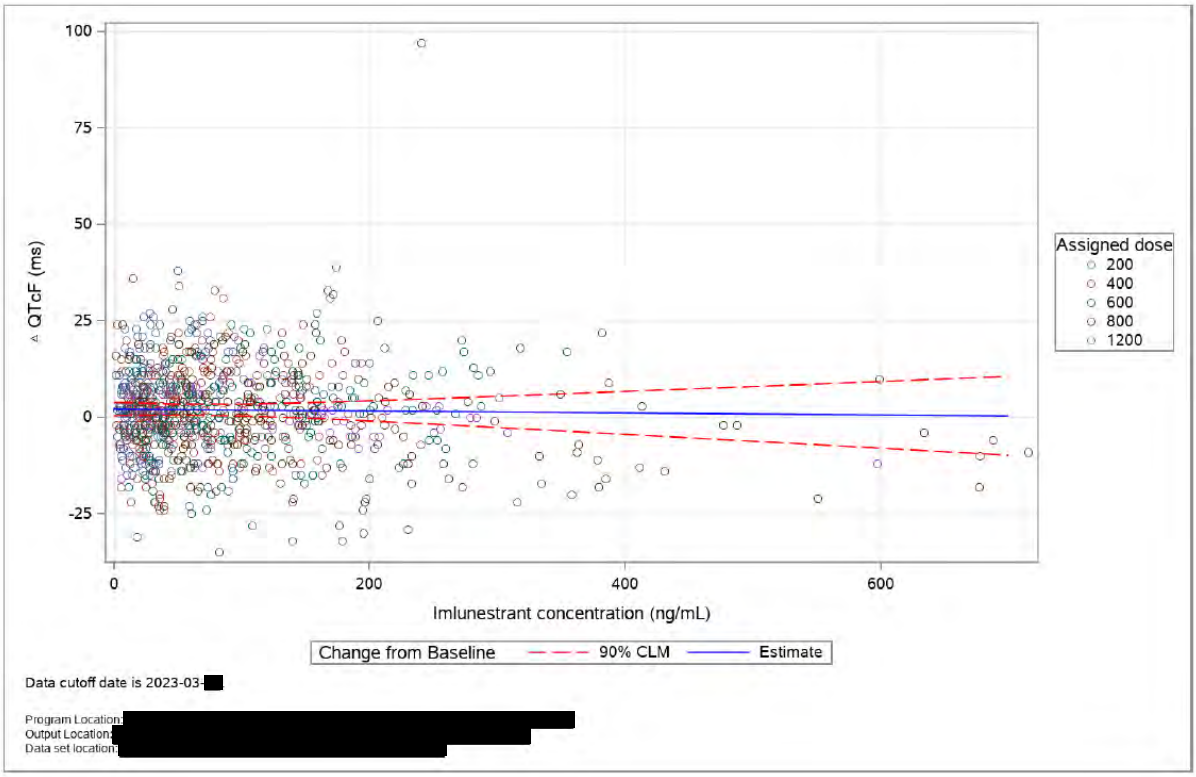


図 2.7.2.2-17 血漿中イムルネストラント濃度と QTcF の関係

2022 年にステップ 4 となった ICH ガイドラインの ICH E14 Q&A 6.1（R4）に従った QT の統合的リスク評価を付録 1 に示す。この新たな Q&A ガイダンスにより、非臨床試験及び臨床試験の統合的な QT/QTc 評価の結果に基づく全体的なエビデンスの議論が可能となる。

統合的リスク評価：

- イムルネストラントの非臨床試験及び臨床的試験のエビデンスが ICH E14 Q&A 6.1（R4）の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。
- ICH E14 Q&A 6.1 に基づく統合的リスク評価を裏付けるため、イムルネストラントの申請データパッケージは FDA の推奨に従う。
- 本申請での非臨床試験及び臨床試験の QT/QTc 評価データとして、推奨される ICH E14 Q&A 6.1（R4）のテンプレートを使用する。

JZLA 試験の結果からイムルネストラントが QTc 間隔に影響を及ぼさないことが示唆されたこと、また、付録 1 に示す評価が ICH E14 Q&A 6.1 の基準を満たすことから、QTc 評価を目的とした臨床薬理試験は計画していない。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 健康被験者及び癌患者のイムルネストラントの PK 特性

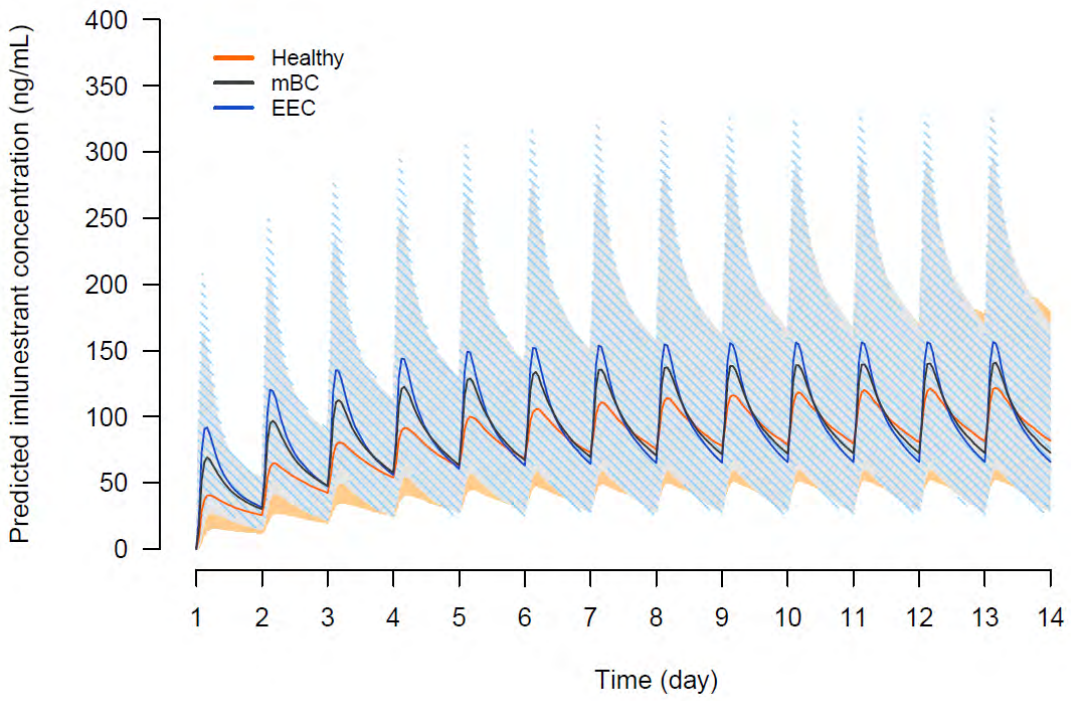
イムルネストラントの PK は、健康被験者及び癌患者を対象として 200～1200 mg 1 日 1 回の用量範囲で検討されている。JZLA、JZLB、JZLC、及び JZLD 試験を通して、局所進行又は転移・再発乳癌患者での PK 特性は、母集団 PK 解析に基づき以下のとおりであった。

- 経口 CL/F の平均値は 166 L/h であった。
- 見かけの経口分布容積の平均値は 4310 L であった。
- $t_{1/2}$ の幾何平均値は 30.1 時間と推定された。
- 血漿中濃度は 6 日間の 1 日 1 回反復投与でほぼ定常状態に達した。

臨床での投与量及び曝露範囲では、イムルネストラントの PK は用量線形であると考えられる。

2.7.2.3.2 健康被験者と癌患者でのイムルネストラントの PK 比較

JZLD 試験の健康被験者（64 例）と JZLA、JZLB、及び JZLC 試験の転移・再発乳癌患者（914 例）及び子宮類内膜癌患者（72 例）とのイムルネストラントの PK を比較した。母集団 PK モデルでは、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、子宮類膜内癌患者又は健康被験者）が特定された。本結果の臨床的な影響を評価するため、被験者集団に基づく患者及び健康被験者でのシミュレーションを実施した（図 2.7.2.3-1）。患者と健康被験者間の PK プロファイルの重なりの程度から、被験者集団での PK の変動の大きさを考慮すると、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る。



Abbreviations: EEC = endometrial endometroid cancer; mBC = metastatic breast cancer; PK = pharmacokinetic; QD = once daily.
Note: Solid lines represent the median prediction, with shaded or hashed areas corresponding to 90th prediction intervals based on interindividual variability.

図 2.7.2.3-1　患者及び健康被験者に対してイムルネストラント 400 mg 1 日 1 回投与したときの PK プロファイルのシミュレーション結果

2.7.2.3.3　吸収

イムルネストラント 400 mg 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の平均値（CV%）は 10.5%（32%）であり、t_{max} の中央値は約 4 時間である。

2.7.2.3.4　分布

開発初期のパイロット in vitro 試験（LY3484356-fu 試験）では、1 µM のイムルネストラントを添加したヒト血漿中でのタンパク結合率は、99.89%であった。JZLG 試験の健康被験者及び肝機能障害を有する被験者から採取した血漿検体を用いたイムルネストラントのタンパク結合は 99.93%～99.96%の範囲であった。

イムルネストラントの血液／血漿中濃度比は約 0.99 である。

JZLE 試験では、イムルネストラント 400 mg を単回経口投与し、その 4 時間後に[^{14}C]-イムルネストラント 100 µg 未満（放射能として 1 µCi 含有）を単回静脈内投与したときのイムルネストラントの V_{ss} は、739 L であった。

母集団 PK 解析に基づく進行又は転移・再発乳癌患者でのイムルネストラントの V_c/F の平均値（CV%）は 4310 L（69%）であり、V_p/F の平均値は 2280 L であった。

2.7.2.3.5 代謝

ヒトでは、イムルネストラントは硫酸抱合、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。

JZLE 試験では、妊娠の可能性がない女性被験者に対して放射標識したイムルネストラント 400 mg を単回経口投与したとき、プールした血漿検体の AUC_{0-264} に基づき、イムルネストラント（未変化体）及び主要な代謝物であるグルクロン酸抱合体 M1（LSN3517019）が、それぞれ血漿中総放射能 AUC の 19.8%及び 19.9%を占めた。硫酸抱合体 M2（LSN3527840）及び硫酸抱合体 M12 が 2 つの微量代謝物として認められ、それぞれ血漿中総放射能 AUC の 4.47%及び 4.64%を占めた。

イムルネストラントのヒトでの推定代謝経路を図 2.7.2.2-1 に示す。

JZLA 試験では、イムルネストラント 200 mg を投与した被験者から採取した検体を用いた探索的な解析によって、ヒト血漿中で M1 及び M2 が確認された。Day 15 での AUC_{0-24} に基づき、M1 及び M2 はそれぞれイムルネストラント関連物質の総曝露量の 85%及び 10%を占めた。ラット及びサルの毒性試験では、これらの代謝物の十分な曝露が認められた。

一方、消化管壁及び肝臓での各代謝経路の相対的な寄与は不明である。放射標識体を投与した後の回収率に基づき、投与量の約 20%が硫酸抱合体、約 13%が酸化的代謝物として排泄される。投与量に対してグルクロン酸抱合を受ける割合は推定できない。[^{14}C]-イムルネストラントを胆管カニューレ処置ラットに単回経口投与したときの胆汁中の放射能プロファイルでは、イムルネストラントは微量（放射標識体の投与量の 0.5%）であり、M1 が主要成分であった。雄性胆管カニューレ処置ラットの胆汁中に M1 が認められたこと、胆管カニューレ処置をしていない雄性ラットの糞便中に M1 が認められなかったことから、M1 は糞便中に排泄される前に腸で加水分解されてイムルネストラントに変換されたことが示唆された。

M1 及び M2 の IC_{50} 値は、in vitro アッセイでそれぞれ 211.0 ± 69 及び 115.0 ± 18.4 nM 超であった。イムルネストラントの IC_{50} 値が、同じアッセイで 3.2 ± 1.3 nM であったことと比較すると、M1 及び M2 は in vitro での活性は低かった。

2.7.2.3.6 排泄

JZLE 試験では、健康被験者に放射標識したイムルネストラント 400 mg を単回投与したとき、投与量の約 97.3%が糞便中（未変化体は 61.8%）、0.278%が尿中から回収された。尿及び糞便中の放射能の総回収率の平均値は 97.5%であった。

母集団 PK 解析の結果、局所進行又は転移・再発乳癌患者では、イムルネストラントの CL/F の平均値（CV%）は 166 L/h（51%）であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 30.1 時間と推定された。

2.7.2.3.7 用量比例性

JZLA 試験（用量漸増試験）のノンコンパートメント解析の結果、200～1200 mg 1 日 1 回の用量範囲で、イムルネストラントの t_{max} は約 4 時間であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値は約 25～30 時間であった。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。

また、吸収及びクリアランスに線形プロセスを有する母集団 PK モデルがデータによく適合していた。したがって、用量は吸収速度及び吸収量に影響せず、イムルネストラント濃度は分布及びクリアランスに影響しなかった。

2.7.2.3.8 内因性要因がイムルネストラントの PK に及ぼす影響

内因性要因がイムルネストラントの PK に及ぼす影響を、以下のいずれかによって評価した。

- 個々の要因を評価するためにデザインした各臨床薬理試験
- イムルネストラントの PK に影響を及ぼす共変量を評価する母集団 PK 解析

これらの解析結果を以下で考察する。

2.7.2.3.8.1 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、V_c/F の推定値は転移・再発乳癌患者又は子宮類内膜癌患者と比較して健康被験者で大きかった。これは主に健康被験者と患者の間で PK 検体の採取時間に違いがあるためと考えられる。健康被験者では、投与後 120 時間までの長時間にわたり PK 評価用血液検体を経時的に採取した。患者対象の試験では、長時間にわたる PK 検体の採取は困難であり、転移・再発乳癌患者又は子宮類内膜癌患者では定常状態での投与前及び最高血漿中濃度付近（投与後約 3～5 時間）に PK 評価用血液検体をスパースサンプリングにより採取した。

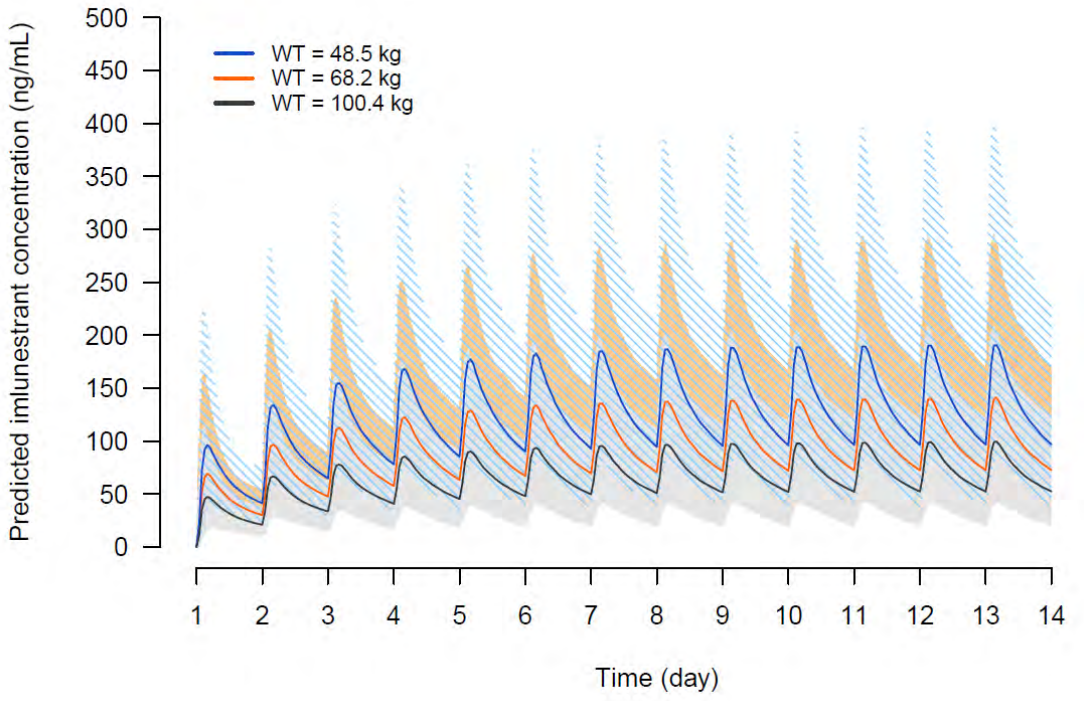
患者及び健康被験者の PK のシミュレーションでは、患者と健康被験者とで PK プロファイルは大きく重なっており、被験者集団での PK の変動の大きさ（CL/F の個体間変動は 51%）を考慮すると、被験者集団が PK プロファイルに及ぼす影響は小さいと考えられた。したがって、健康被験者で実施した臨床薬理試験の結果を、転移・再発乳癌患者又は子宮類内膜癌患者に外挿することが可能と考えられる。

2.7.2.3.8.2 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（図 2.7.2.3-2）。

したがって、これらのデータに基づき、体重に基づく用量調整は不要である。



Abbreviations: PK = pharmacokinetic; QD = once daily; WT = body weight.
Note: Solid lines represent the median prediction, with shaded or hashed areas corresponding to 90th prediction intervals based on interindividual variability.

図 2.7.2.3-2　体重が併合解析対象集団の 5 パーセンタイル値、50 パーセンタイル値、及び 95 パーセンタイル値の患者に対してイムルネストラント 400 mg を 1 日 1 回投与したときの PK プロファイルのシミュレーション結果

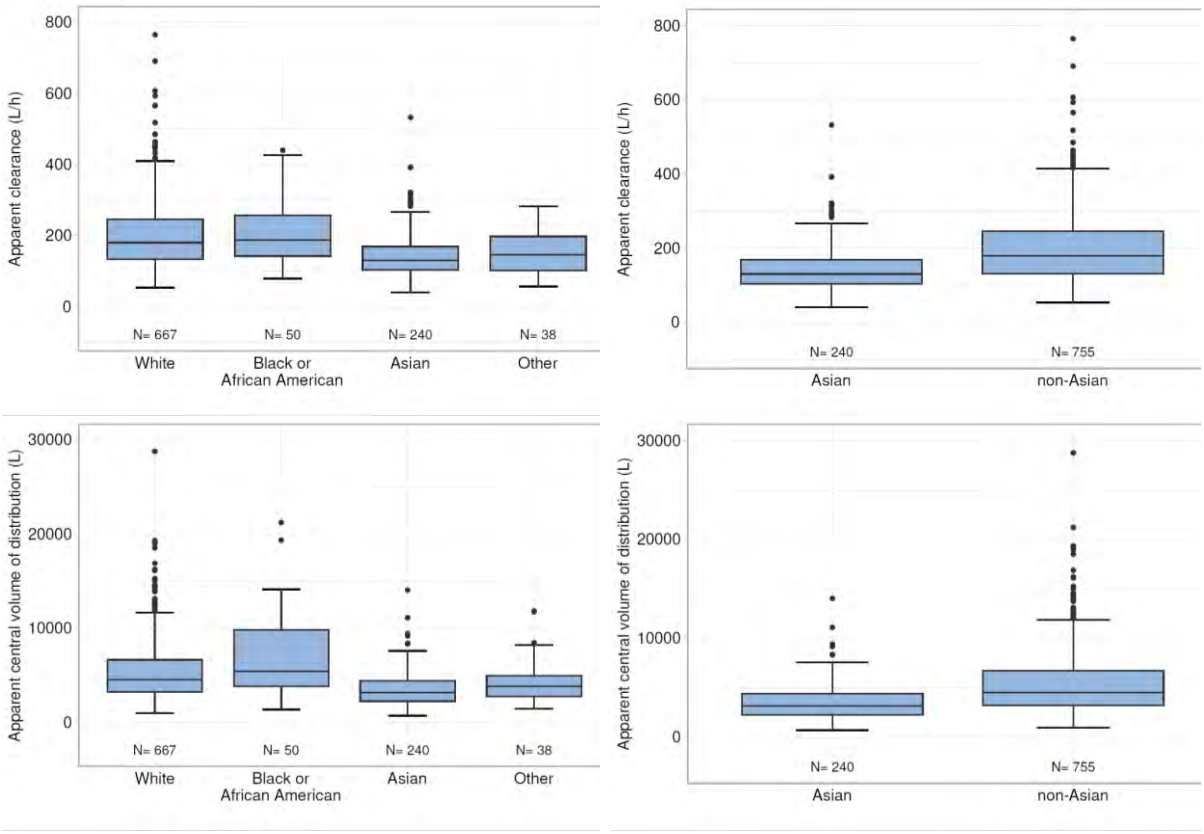
2.7.2.3.8.3　年齢

母集団 PK 解析では、ベースライン時の年齢がイムルネストラントの PK に及ぼす影響を評価した。PK 解析対象集団での年齢の中央値は 60 歳で、最小値～最大値は 28～95 歳であった。65～74 歳が 272 例、75～84 歳が 94 例、85 歳以上が 14 例であった。年齢は、イムルネストラントの PK 並びに PK と有効性及び安全性との関係に統計学的に有意な関連性は認められなかった。したがって、年齢に基づく用量調整は不要である。

2.7.2.3.8.4　人種及び民族

母集団 PK 解析では、白人が 667 例、非白人が 328 例含まれた。非白人のうち黒人又はアフリカ系アメリカ人が 50 例（全体の 5%）、アジア人が 240 例（全体の 23%）、その他が 38 例、情報なしが 55 例であった。ヒスパニック系は 180 例であった。

イムルネストラントの PK に人種間又は民族間で統計学的に有意な差は認められなかった（図 2.7.2.3-3）。したがって、人種又は民族に基づく用量調整は不要である。



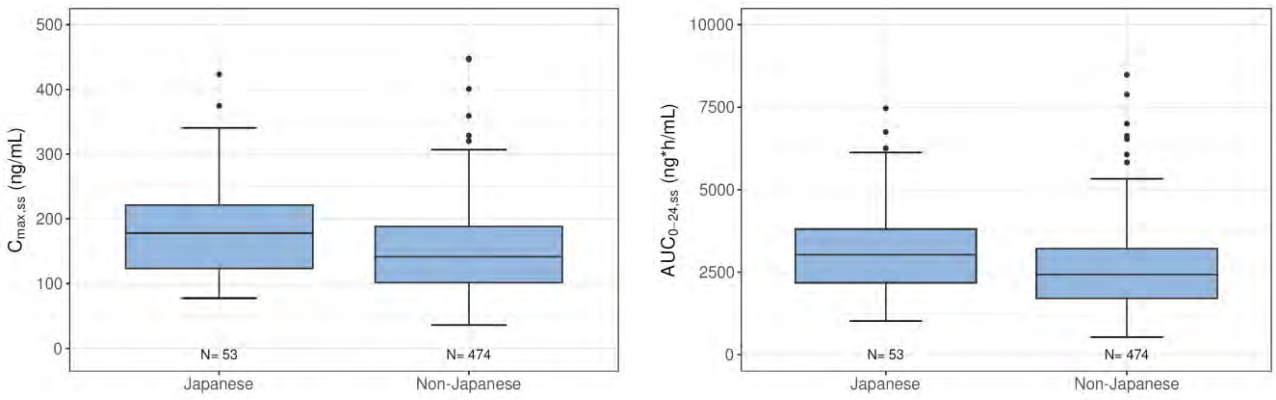
Abbreviation: N = number of participants.
Note: Box plots depict the 25th, 50th, and 75th percentiles. Whiskers represent 1.5 times the interquartile range. Other includes: Native Hawaiian or other Pacific Islander, American Indian, or Alaska Native, and Mixed race or multiple races. Race is missing for 55 patients.

図 2.7.2.3-3　人種別の見かけのクリアランス及び見かけの分布容積

2.7.2.3.8.4.1　　日本人と外国人の PK 比較

JZLC 試験でイムルネストラント 400 mg を 1 日 1 回の投与された被験者について、母集団 PK 解析に基づいて推定した $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24,ss}$ を日本人（53 例）及び外国人（474 例）で比較した（図 2.7.2.3-4、表 2.7.2.3-1）。

日本人の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24,ss}$ の幾何平均値は、外国人と比べてわずかに高かったものの、その範囲は外国人の分布の範囲内であった。日本人、外国人ともに PK のばらつきが大きいことを考慮に入れると、両集団で明らかな差はないと考えられる。



Abbreviations: $AUC_{0-24,ss}$ = area under the concentration versus time curve from hour 0 to 24 hours postdose at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed drug concentration during a dosing interval at steady state; popPK = population pharmacokinetics.
Note: Box plots depict the 25th, 50th, and 75th percentiles. Whiskers represent 1.5 times the inter-quartile range.
Source: PopPK report Figure ATT.6.1

図 2.7.2.3-4　母集団 PK モデルに基づいて推定した日本人及び外国人での C_{max} 及び AUC のボックスプロット（JZLC 試験）

表 2.7.2.3-1　母集団 PK モデルに基づいて推定した日本人及び外国人での C_{max} 及び AUC（JZLC 試験）

	Japanese (N = 53)	**Non-Japanese** (N = 474)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	171 (41)	138 (44)
$AUC_{0-24,ss}$ (ng*h/mL)	2950 (43)	2350 (46)

Abbreviations: $AUC_{0-24,ss}$ = area under the concentration versus time curve from hour 0 to 24 hours postdose at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed drug concentration during a dosing interval at steady state; CV% = percent coefficient of variation; N = number of participants; popPK = population pharmacokinetics.
Source: PopPK report Table ATT.6.1

JZLA 試験で、イムルネストラント 400 mg を 1 日 1 回投与され、経時的に採血された日本人被験者（3 例）について、血漿中濃度推移及び PK パラメータの要約を図 2.7.2.3-5 及び表 2.7.2.3-2 に示す。

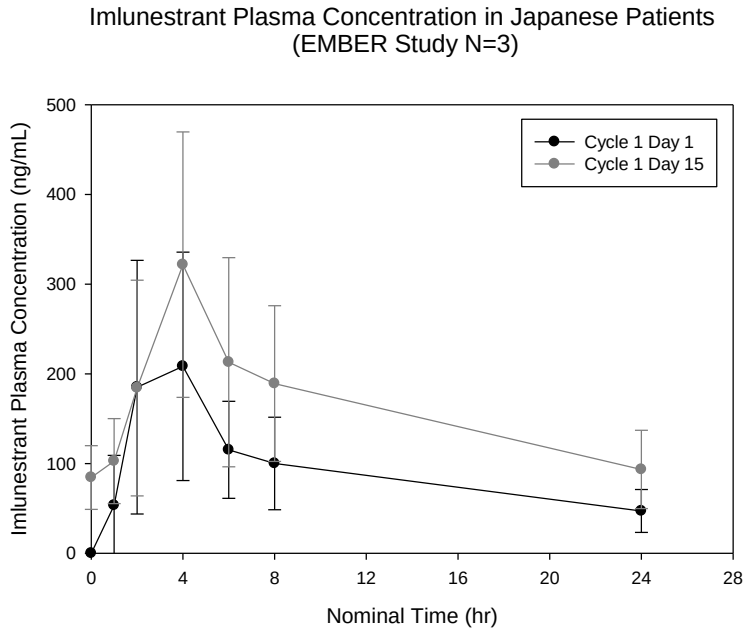


図 2.7.2.3-5 日本人にイムルネストラント 400 mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中イムルネストラント濃度推移（JZLA 試験）

表 2.7.2.3-2 日本人にイムルネストラント 400 mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中イムルネストラント濃度推移（JZLA 試験）

	Cycle 1 Day 1	**Cycle 1 Day 15**
N	3	3
C_{max} (ng/mL)	186 (61)	300 (48)
t_{max} (hr)	4.08 (4.02-4.15)	4.13 (3.93-4.20)
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	1980 (58)	3520 (53)

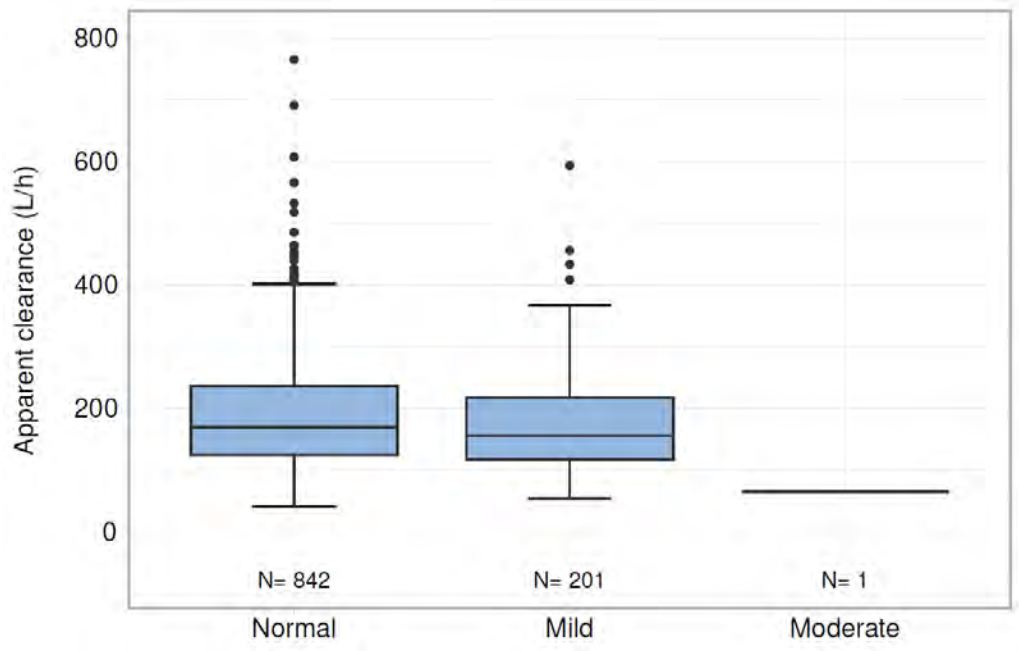
2.7.2.3.8.5 肝機能

JZLG 試験で、軽度肝機能障害はイムルネストラントの曝露量に有意な影響を及ぼさなかった。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。中等度及び重度の肝機能障害はイムルネストラントの曝露が高くなる可能性があるため、中等度及び重度肝機能障害を有する患者には 200 mg への減量が推奨される。

母集団 PK 解析では、ベースライン時の肝機能がイムルネストラントの PK に及ぼす影響を、米国国立癌研究所（NCI）分類基準を用いて評価した。被験者の内訳は以下のとおりであった。

- 肝機能が正常な被験者 842 例
- 軽度肝機能障害を有する被験者 201 例
- 中等度肝機能障害を有する被験者 1 例
- 重度肝機能障害を有する被験者 0 例

軽度肝機能障害はイムルネストラントの CL/F に影響を及ぼさなかった（図 2.7.2.3-6）。中等度及び重度肝機能障害を有する被験者数は少ないため、母集団 PK 解析ではこれらの被験者集団での CL/F の変化を、信頼性高く評価することはできない。



Abbreviations: AST = aspartate transaminase; TBL = total bilirubin; ULN = upper limit of normal.
Note: Box plots depict the 25th, 50th, and 75th percentiles. Whiskers represent 1.5 times the interquartile range.
Normal = (TBL ≤ ULN and AST ≤ ULN)
Mild impairment = (TBL ≤ 1.5 × ULN and AST > ULN) or (ULN < TBL ≤ 1.5 × ULN)
Moderate impairment = (1.5 × ULN < TBL ≤ 3 × ULN)
Severe impairment = (TBL > 3 × ULN)
Hepatic function classification was missing for 6 patients.

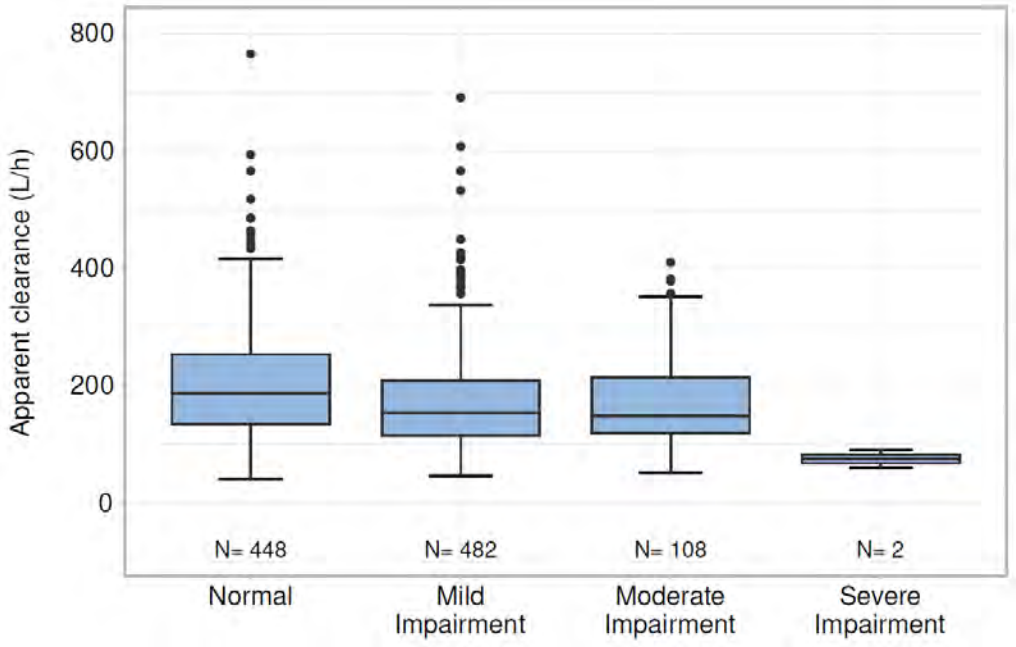
図 2.7.2.3-6　ベースライン時の肝機能検査値によって層別した CL/F（L/h）のボックスプロット

2.7.2.3.8.6　腎機能

母集団 PK 解析では、被験者の内訳は以下のとおりであった。

- 腎機能が正常な被験者 448 例（eGFR が 90 mL/min 以上）
- 軽度腎機能障害を有する被験者 482 例（eGFR が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）
- 中等度腎機能障害を有する被験者 108 例（eGFR が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）
- 重度腎機能障害を有する被験者 2 例（eGFR が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）

軽度及び中等度の腎機能障害は、イムルネストラントの CL/F に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった（図 2.7.2.3-7）。重度腎臓機能障害を有する被験者数は少ないため、母集団 PK モデルではこれらの被験者集団での CL/F の変化を、信頼性高く評価することはできない。



Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; N = number of participants.
Note: Box plots depict the 25th, 50th, and 75th percentiles. Whiskers represent 1.5 times the interquartile range.
Normal = eGFR ≥ 90 mL/minute/1.73 m^2.
Mild impairment = 60 mL/min ≤ eGFR < 90 mL/min
Moderate impairment = 30 mL/min ≤ eGFR < 60 mL/min
Severe impairment = 15 mL/min ≤ eGFR < 30 mL/min.
Renal function classification was missing for 10 patients.

図 2.7.2.3-7　ベースライン時の腎機能検査値によって層別した CL/F（L/h）のボックスプロット

イムルネストラントの尿中排泄は無視できるほど少なく（排泄される総放射能の 0.278%）、eGFR はクリアランスに影響を及ぼさないと予想された。

2.7.2.3.8.7　血清アルブミン

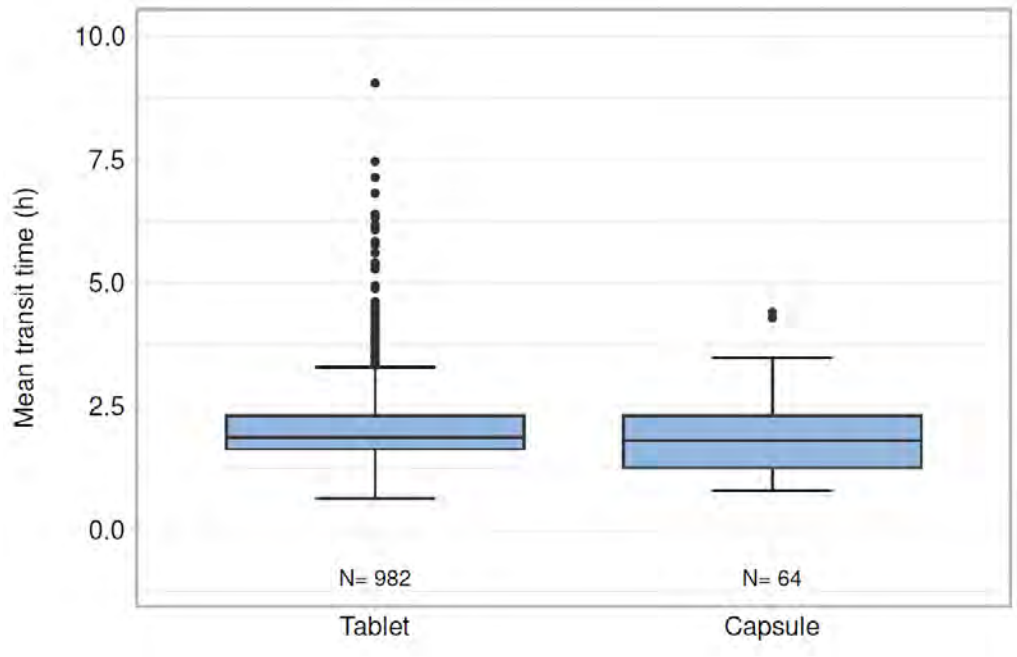
母集団 PK 解析で、イムルネストラントの PK に及ぼす血清アルブミンの影響を評価した。PK 解析対象集団の血清アルブミンの中央値は 43.5 g/L で、最小値～最大値は 22.0～55.0 g/L であり、血清アルブミンはイムルネストラントの PK に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。

2.7.2.3.9 外因性要因がイムルネストラントの PK に及ぼす影響

外因性要因がイムルネストラントの PK に及ぼす影響の可能性について、複数の in vitro 試験で評価し、さらに、臨床薬理試験でイムルネストラントと他剤との薬物相互作用を評価した。外因性要因の影響を以下で考察する。

2.7.2.3.9.1 製剤

母集団 PK 解析では、製剤（カプセル［C1 及び C2］と錠剤［T1］）はイムルネストラントのクリアランスに統計学的に有意な影響を及ぼさなかった（図 2.7.2.3-8）。



Abbreviation: N = number of participants.
Note: Box plots depict the 25th, 50th, and 75th percentiles. Whiskers represent 1.5 times the interquartile range. Formulation is missing for 4 patients.

図 2.7.2.3-8 製剤によって層別した移行時間の平均値（h）のボックスプロット

2.7.2.3.9.2 イムルネストラントが他の薬剤の PK に及ぼす影響

2.7.2.3.9.2.1 代謝を介した薬物相互作用の可能性

イムルネストラントが CYP450 の基質の PK に及ぼす影響

JZLI 試験では、イムルネストラントはレパグリニド（CYP2C8 の基質）の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。また、イムルネストラント併用時の、非併用時に対するオメプラゾール（CYP2C19 の基質）の C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は 1.28 で、90% CI に基づく有意な差が認められたが、$AUC_{0-\infty}$は増加しなかった。したがって、イムルネストラントは CYP2C8 及び CYP2C19 の基質の PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられる。

JZLI 試験では、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 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 1.33 及び 1.43 であ

り 90% CI に基づく有意な差が認められ、イムルネストラントが CYP2D6 活性に対する阻害作用を有することが示された。

JZLK 試験では、イムルネストラントはミダゾラム（CYP3A4 の基質）の $AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。したがって、イムルネストラントは CYP3A4 の基質の PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないと予想される。

2.7.2.3.9.2.2 トランスポーターを介する薬物相互作用の可能性

イムルネストラントが BCRP の基質の PK に及ぼす影響

JZLI 試験では、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 の基質）の $AUC_{0\text{-}\infty}$ 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、90% CI に基づく有意な差が認められ、イムルネストラントが BCRP 活性に対する阻害作用を有することが示された。

イムルネストラントが P-gp の基質の PK に及ぼす影響

JZLI 試験では、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 $AUC_{0\text{-}\infty}$ 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、90% CI に基づく有意な差が認められ、イムルネストラントが P-gp 活性に対する阻害作用を有することが示された。

2.7.2.3.9.3 他の薬剤がイムルネストラントの PK に及ぼす影響

2.7.2.3.9.3.1 代謝を介する薬物相互作用の可能性

CYP3A 阻害薬がイムルネストラントの PK に及ぼす影響

JZLD 試験では、強い CYP3A4 阻害薬（イトラコナゾール）併用時の、非併用時に対するイムルネストラントの健康被験者での $AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 2.11 及び 1.87 で、90% CI に基づく有意な差が認められた。CYP3A を強く阻害する薬剤との併用に注意し、他の薬剤への変更を検討すること。

CYP3A 誘導薬がイムルネストラントの PK に及ぼす影響

JZLD 試験では、強い CYP3A4 誘導薬（カルバマゼピン）併用時の、非併用時に対するイムルネストラントの健康被験者での $AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 0.578 及び 0.710 で、90% CI に基づく有意な差が認められた。CYP3A を強く誘導する薬剤との併用は避け、他の薬剤への変更を検討すること。

2.7.2.3.9.3.2 トランスポーターを介する薬物相互作用の可能性

P-gp 阻害薬がイムルネストラントの PK に及ぼす影響

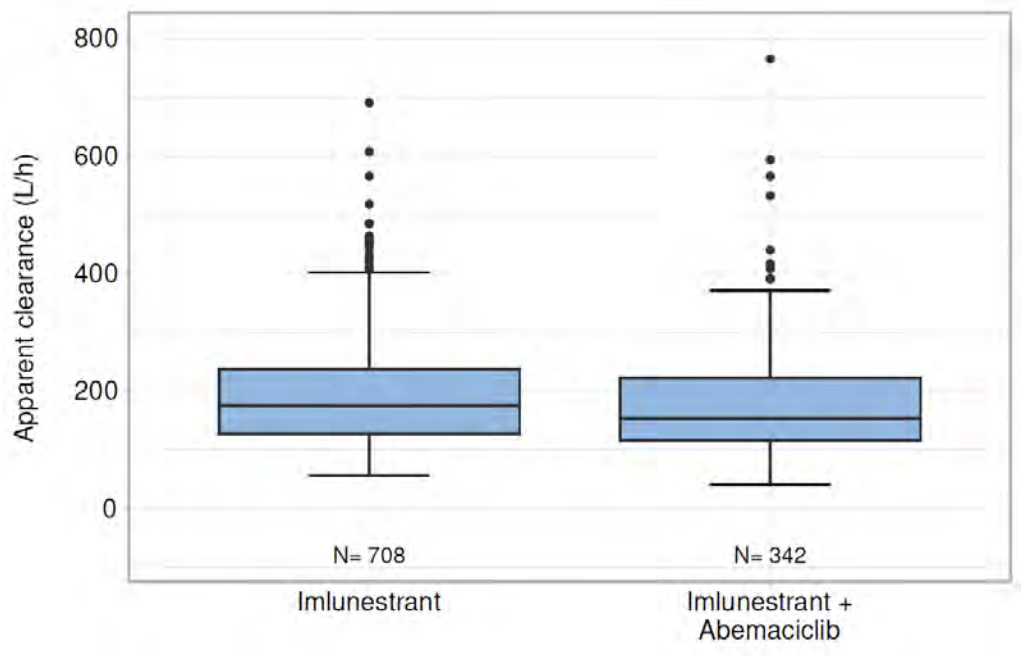
JZLI 試験では、キニジン（P-gp 阻害薬）併用時の、非併用時に対するイムルネストラントの $AUC_{0\text{-}\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比は 0.869 で、90% CI に基づく有意な差が認められ、C_{max} には影響を及ぼさなかった。したがって、P-gp 阻害薬はイムルネストラントの PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられる。

2.7.2.3.9.3.3 胃酸抑制剤がイムルネストラントの PK に及ぼす影響

JZLD 試験では、オメプラゾール（プロトンポンプ阻害薬）との併用は、イムルネストラントの $AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。したがって、胃内 pH の変化はイムルネストラントの PK に臨床的に重要な影響を及ぼさず、イムルネストラントは胃酸抑制剤と併用可能であると考えられる。

2.7.2.3.9.3.4 アベマシクリブとの併用

母集団 PK 解析では、アベマシクリブの併用はイムルネストラントの CL/F に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった（図 2.7.2.3-9）。



Abbreviation: N = number of participants.
Note: Box plots depict the 25th, 50th, and 75th percentiles. Whiskers represent 1.5 times the interquartile range.

図 2.7.2.3-9 アベマシクリブとの併用の有無によって層別したイムルネストラントの CL/F（L/h）のボックスプロット

2.7.2.3.10 曝露量-反応関係

2.7.2.3.10.1 有効性

- 有効性についての曝露量-反応関係を評価した曝露量範囲（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。
- 有効性についての曝露量-反応解析では、イムルネストラントの曝露量は PFS に対する有意な共変量ではなかった。

2.7.2.3.10.2 安全性

- 安全性についての曝露量-反応関係を評価した曝露量範囲（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。
- 安全性についての曝露量-反応解析では、イムルネストラント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。

2.7.2.3.11 推奨用法・用量

臨床薬理プログラムの目的の一つは、用量-曝露量-反応関係に基づいて、イムルネストラントの適切な用法・用量の選択をサポートし、最適なリスク・ベネフィットプロファイルに資することである。推奨用法・用量をサポートする PK 及び曝露量-反応関係の要約を 2.7.2.3.11.1 項に記載する。

2.7.2.3.11.1 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 例で部分奏効が認められ、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。

その後実施した母集団 PK 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。

2.7.2.3.11.2 内因性又は外因性要因に基づく用量調整

生物薬剤学試験、臨床薬理試験及び臨床試験の結果に基づいて、以下に示す内因性又は外因性要因に基づく用量調整が推奨される。

- **食事**：イムルネストラントは空腹時に投与することが推奨される。イムルネストラント投与 1 時間前から投与 2 時間後までは食事をしないこと
- **肝機能**：軽度肝障害患者では用量調整を必要としない。中等度及び重度肝障害患者では 200 mg に減量すること
- **CYP3A 阻害薬との併用**：CYP3A を強く阻害する薬剤との併用に注意し、他の薬剤への変更を検討すること
- **CYP3A 誘導薬との併用**：CYP3A を強く誘導する薬剤との併用は避け、他の薬剤への変更を検討すること。併用が避けられない場合には、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こと

2.7.2.3.11.3 イムルネストラントの併用が他剤に与える影響

CYP 又はトランスポーターの基質である薬剤との併用について、以下のように考察する。

- **CYP2D6 基質**：イムルネストラントは CYP2D6 を阻害するため、相互作用を受けやすい CYP2D6 基質の血中濃度を上昇させる可能性がある。
- **P-gp 基質**：イムルネストラントは P-gp を阻害するため、相互作用を受けやすい P-gp 基質の血中濃度を上昇させる可能性がある。P-gp 基質とイムルネストラントとの併用についての一般的注意をイムルネストラントの添付文書に含める。
- **BCRP 基質**：イムルネストラントは BCRP を阻害するため、相互作用を受けやすい BCRP 基質の血中濃度を上昇させる可能性がある。BCRP 基質をイムルネストラントとの併用についての一般的注意をイムルネストラントの添付文書に含める。

2.7.2.3.11.4　日本人での推奨用法・用量

イムルネストラントの PK に日本人と外国人とで明らかな差はなく、日本人でも 400 mg の 1 日 1 回投与が推奨される。

2.7.2.4　特別な試験

該当なし。

【参考文献】

Chen S, Zhuang K, Sun K, et al. Itraconazole induces regression of infantile hemangioma via downregulation of the platelet-derived growth factor-D/PI3K/Akt/mTOR pathway. J Invest. Dermatol. 2019;139(7):1574-1582. https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.12.028

[FDA] United States Food and Drug Administration. Clinical drug interaction studies – cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions. Guidance for industry. January 2020. Accessed October 09, 2024. https://www.fda.gov/media/134581/download.

[ICH] International Council for Harmonisation. International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use. ICH harmonized guideline. Drug interaction studies. M12. May 21, 2024. Accessed October 09, 2024. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M12_Step4_Guideline_2024_0521.pdf.

Ishii Y, Ito Y, Matsuki S, et al. Clinical drug-drug interaction potential of BFE1224, prodrug of antifungal ravuconazole, using two types of cocktails in healthy subjects. Clin Transl Sci. 2018;11(5):477-486. https://doi.org/10.1111/cts.12557

Kirschbrown WP, Wynne C, Kågedal M, et al. Development of a subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab: results from the phase Ib dose-finding study. J Clin Pharmacol. 2019;59(5):702-716. https://doi:org/10.1002/jcph.1362

Mauras N, Lima J, Patel D, et al. Pharmacokinetics and dose finding of a potent aromatase inhibitor, aromasin (exemestane), in young males. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(12):5951-5956. https://doi.org/10.1210/jc.2003-031279

Pfister CU, Martoni A, Zamagni C, et al. Effect of age and single versus multiple dose pharmacokinetics of letrozole (Femara) in breast cancer patients. Biopharm Drug Dispos. 2001;22(5):191-197. https://doi.org/10.1002/bdd.273

Yates RA, Dowsett M, Fisher GV, et al. Arimidex (ZD1033): a selective, potent inhibitor of aromatase in postmenopausal female volunteers. Br J Cancer. 1996;73(4):543-548. https://doi.org/10.1038/bjc.1996.94

イムルリオ錠 200mg

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 2
2.7.3.1　背景及び概観 2
2.7.3.1.1　臨床開発プログラムの概観 2
2.7.3.1.1.1　臨床開発プログラムの重要な計画変更 3
2.7.3.1.1.2　JZLC 試験のデザインに関する考察 3
2.7.3.1.2　有効性評価項目及び解析（JZLC 試験） 5
2.7.3.1.2.1　解析対象集団 8
2.7.3.1.2.2　部分集団解析 8
2.7.3.1.3　有効性評価項目（JZLA 試験） 9
2.7.3.1.4　COVID-19 世界的流行による影響 9
2.7.3.2　個々の試験の要約 9
2.7.3.2.1　JZLC 試験 9
2.7.3.2.1.1　多重性調整のためのグラフィカルアプローチ 9
2.7.3.2.2　JZLA 試験 10
2.7.3.2.2.1　第 1a 相 10
2.7.3.2.2.2　第 1b 相 10
2.7.3.2.2.3　併合解析 14
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.3.3.1　試験対象集団 15
2.7.3.3.1.1　被験者の内訳及び中止（JZLC 試験） 15
2.7.3.3.1.1.1　日本人集団 16
2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（JZLC 試験） 17
2.7.3.3.1.2.1　日本人集団 17
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 18
2.7.3.3.2.1　イムルネストラント単剤投与の結果（JZLC 試験） 18
2.7.3.3.2.1.1　ITT 集団での投与群 A と投与群 B の比較 18
2.7.3.3.2.1.1.1　主要評価項目：治験担当医師評価による PFS（ITT 集団、投与群 A と投与群 B の比較） 18
2.7.3.3.2.1.1.1.1　治験担当医師評価による PFS の妥当性（ITT 集団、投与群 A と投与群 B の比較） 21
2.7.3.3.2.1.1.1.2　PFS の部分集団解析（ITT 集団、投与群 A と投与群 B の比較） 22
2.7.3.3.2.1.1.2　主な副次評価項目：OS（ITT 集団、投与群 A と投与群 B の比較） 22
2.7.3.3.2.1.1.3　その他の評価項目 23
2.7.3.3.2.1.1.4　補足データ：JZLA 試験でのイムルネストラント単剤投与の結果 24
2.7.3.3.2.1.2　*ESR1* 変異検出集団での投与群 A と投与群 B の比較 25
2.7.3.3.2.1.2.1　主要評価項目：治験担当医師評価による PFS（*ESR1* 変異検出集団、投与群 A と投与群 B の比較） 25
2.7.3.3.2.1.2.1.1　治験担当医師評価による PFS の妥当性（*ESR1* 変異検出集団、投与群 A と投与群 B の比較） 27
2.7.3.3.2.1.2.1.2　PFS の部分集団解析（*ESR1* 変異検出集団、投与群 A と投与群 B の比較） 28
2.7.3.3.2.1.2.1.3　日本人 *ESR1* 変異検出集団（投与群 A と投与群 B の PFS の比較） 31

2.7.3.3.2.1.2.2 主な副次評価項目：OS（*ESR1* 変異検出集団、投与群 A と投与群 B の比較）.....32
2.7.3.3.2.1.2.2.1 日本人 *ESR1* 変異検出集団（投与群 A と投与群 B の OS の比較）.....34
2.7.3.3.2.1.2.3 その他の評価項目（*ESR1* 変異検出集団、投与群 A と投与群 B の比較）.....35
2.7.3.3.2.1.2.3.1 日本人 *ESR1* 変異検出集団（投与群 A 及び投与群 B の ORR、CBR、DCR、及び DoR 比較）.....36
2.7.3.3.2.2 アベマシクリブとの併用投与の結果（JZLC 試験）.....37
2.7.3.3.2.2.1 ITT 集団での投与群 C と投与群 A の比較.....37
2.7.3.3.2.2.1.1 主要評価項目：治験担当医師評価による PFS（ITT 集団、投与群 C と投与群 A の比較）.....37
2.7.3.3.2.2.1.2 治験担当医師評価による PFS の妥当性（ITT 集団、投与群 C と投与群 A の比較）.....40
2.7.3.3.2.2.1.3 PFS の部分集団解析（ITT 集団、投与群 C と投与群 A の比較）.....41
2.7.3.3.2.2.1.3.1 日本人集団（投与群 C と投与群 A の PFS の比較）.....45
2.7.3.3.2.2.1.4 主な副次評価項目：OS（ITT 集団、投与群 C と投与群 A の比較）.....46
2.7.3.3.2.2.1.4.1 日本人集団（投与群 C と投与群 A の OS の比較）.....48
2.7.3.3.2.2.1.5 その他の評価項目（ITT 集団、投与群 C と A の比較）.....49
2.7.3.3.2.2.1.5.1 日本人集団（投与群 C と投与群 A の ORR、CBR、DCR、及び DoR の比較）.....50
2.7.3.3.2.2.1.6 補足データ：JZLA 試験でのアベマシクリブとの併用投与の結果.....51
2.7.3.3.2.2.2 *ESR1* 変異検出集団での投与群 C と投与群 A の比較.....51
2.7.3.3.2.2.2.1 治験担当医師評価による PFS（*ESR1* 変異検出集団、投与群 C と投与群 A の比較）.....52
2.7.3.3.2.2.2.1.1 日本人 *ESR1* 変異検出集団（投与群 C と投与群 A の PFS の比較）.....54
2.7.3.3.2.2.2.2 OS（*ESR1* 変異検出集団、投与群 C と投与群 A の OS の比較）.....55
2.7.3.3.2.2.2.2.1 日本人 *ESR1* 変異検出集団（投与群 C と投与群 A の OS の比較）.....57
2.7.3.3.2.2.2.3 ORR、CBR、及び DoR（*ESR1* 変異検出集団、投与群 C と投与群 A の比較）.....58
2.7.3.3.2.2.2.3.1 日本人集団（*ESR1* 変異検出集団、投与群 C と投与群 A の比較）.....59
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....60
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性.....61

略語一覧

略語	定義
AI	アロマターゼ阻害剤（aromatase inhibitor）
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）
CDK4/6 阻害剤	サイクリン依存性キナーゼ 4 及び 6 阻害剤（cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitor）
CI	信頼区間（confidence interval）
CNS	中枢神経系（central nerve system）
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019）
CR	完全奏効（complete response）
ctDNA	血中腫瘍 DNA（circulating tumor DNA）
DCR	病勢コントロール率（disease control rate）
DMC	データモニタリング委員会（Data Monitoring Committee）
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）
EDR	early discordance rate
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）
ESR1	エストロゲン受容体 1（estrogen receptor 1）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
HER2-	抗ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 陰性（human epidermal growth factor receptor 2 negative）
ITT	intent to treat
LDR	late discordance rate
MTD	最大耐用量（maximum tolerated dose）
NE	not estimable
ORR	奏効率（objective response rate）
OS	全生存期間、全生存率（overall survival）
PFS	無増悪生存期間、無増悪生存率（progression-free survival）
PK	薬物動態（pharmacokinetic(s)）
PR	部分奏効（partial response）
PS	患者の一般状態を表す指標（performance status）
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）
SD	安定（stable disease）
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）

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
JZLC	J2J-OX-JZLC（別名 EMBER-3）	5.3.5.1.1 項

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　臨床開発プログラムの概観

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 試験で評価した。さらに、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（表 2.7.3.1-1）。本項では、JZLC 試験の結果を中心に、JZLA 試験の結果を補足的に述べる。

表 2.7.3.1-1　有効性の評価に用いた試験一覧

試験名	JZLC 試験	JZLA 試験
試験の相	第 3 相	第 1 相
試験デザイン	無作為化、非盲検、並行群間試験	［第 1a 相］非盲検、イムルネストラント単剤投与による用量漸増試験 ［第 1b 相］非盲検、イムルネストラント単剤投与又は標準治療の抗がん剤との併用投与による用量拡大試験
試験の目的	有効性、安全性、PK、PRO	用量設定、安全性、有効性、PK
主要評価項目	治験担当医師が評価する PFS	DLT
副次評価項目	主な有効性副次評価項目：OS その他の有効性副次評価項目： ORR、DoR、CBR、BIRC が評価する PFS	有効性：PFS、ORR、DoR、CBR、DCR 安全性：TEAE、SAE、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見 PK：血漿中イムルネストラント濃度
対象患者	ER+/HER2-の局所進行又は転移・再発乳癌患者	ER+の局所進行又は転移・再発乳癌患者 ER+の再発・治療抵抗性又は転移性子宮類内膜癌患者
投与群構成	投与群 A：イムルネストラント単剤投与 投与群 B：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	［第 1a 相］ ◦　200 mg（コホート A1） ◦　400 mg（コホート A2） ◦　600 mg（コホート A6） ◦　800 mg（コホート A3） ◦　1200 mg（コホート A4） ◦　1600 mg（コホート A5） ただし、1600 mg は実施せず。 ［第 1b 相］2.7.3.2.2.2 項参照
用法及び用量	イムルネストラント：28 日間を 1 サイクルとして、400 mg を QD 経口投与 フルベストラント：500 mg を Q2W で 3 回 IM 投与し、その後 Q4W で IM 投与 エキセメスタン：28 日間を 1 サイクルとして、25 mg を QD 経口投与 アベマシクリブ：28 日間を 1 サイクルとして、150 mg を BID 経口投与	［第 1a 相］ イムルネストラント：28 日間を 1 サイクルとして、200～1200 mg を QD 経口投与 ［第 1b 相］ イムルネストラント：28 日間を 1 サイクルとして、400 mg を QD 経口投与 併用する標準治療：各国添付文書の用法・用量に従い投与
登録被験者数	874 例 （2024 年 6 月 24 日時点）	［第 1a 相］81 例 ［第 1b 相］304 例 （2023 年 3 月 ■ 日時点）

略号：BID = 1 日 2 回、CBR = 臨床的有用率、DCR = 病勢コントロール率、DLT = 用量制限毒性、DoR = 奏効期間、ER+ = エストロゲン受容体陽性、HER2- = 抗ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 陰性、IM = 筋肉内、ORR = 奏効率、OS = 全生存期間、PFS = 無増悪生存期間、PK = 薬物動態、QD = 1 日 1 回、QXW = X 週 1 回、TEAE = treatment emergent adverse event、SAE =重篤な有害事象

両試験ともに進行中であり、以下の時点のカットオフデータを用いた。

- JZLA 試験：2023 年 3 月 [redacted] 日（中間解析）
- JZLC 試験：2024 年 6 月 24 日（PFS の最終解析）

2.7.3.1.1.1 臨床開発プログラムの重要な計画変更

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）。

2.7.3.1.1.2 JZLC 試験のデザインに関する考察

<u>*ESR1* 変異検出集団での投与群 A と投与群 B の PFS の比較</u>

以下の知見に基づき、本試験の主要目的を見直し、特にアンメットニーズの高い *ESR1* 変異検出集団についても本剤の有効性を検証できるように治験実施計画書 b 版への改訂を行った。

- HR+の転移・再発乳癌に対して既存の内分泌療法を受けた患者でしばしば *ESR1* 遺伝子変異が認められ、これが内分泌療法への耐性に寄与する可能性が示唆されている（Jeselsohn et al. 2015）。
- 経口 SERD である elacestrant が、*ESR1* 変異を有する ER+かつ HER2-の転移・再発乳癌患者の PFS を延長することが、第 3 相試験で検証された（Bidard et al. 2022）。

本改訂は最初の中間解析を行う前に実施された変更であり、また、適切に多重性の調整を行っていることからも、本改訂が主要目的の検証に与えるバイアスは生じていないと考える。

<u>投与群 C と投与群 A の PFS の比較</u>

[redacted]に関する FDA [redacted] Meeting での助言を受け、本試験でイムルネストラントに対するアベマシクリブの上乗せの有用性を検討するため、治験実施計画書 a 版への改訂を以て投与群 C を追加した。本改訂は最初の中間解析を行う前に実施された変更であり、また、適切に多重性の調整を行っていることからも、本改訂が主要目的の検証に与えるバイアスは生じていないと考える。

対象被験者の前治療歴

- AI：本試験は AI 治療歴を有する被験者を対象とした。AI は一次内分泌療法で使用される標準療法であり、腫瘍が *ESR1* 遺伝子の変異を獲得することで AI に対する耐性を生じることが知られている。したがって、AI への耐性を克服可能な治療法へのアンメットニーズが高まっている。
- CDK4/6 阻害剤：本試験は CDK4/6 阻害剤による治療歴の有無を選択除外基準として設定しなかった。診療ガイドラインに準じ、多くの被験者は CDK4/6 阻害剤による前治療を受けていることが予想されたが、一次治療での CDK4/6 阻害剤の世界的な使用状況を反映するため、CDK4/6 治療歴のない患者も本試験の対象に含めた。

イムルネストラント用量

単剤投与

JZLC 試験のイムルネストラント用量として 400 mg 1 日 1 回を選択した経緯は 2.7.3.4 項を参照のこと。

併用療法

内分泌療法と併用するアベマシクリブの承認されている用量は 150 mg 1 日 2 回投与である。JZLA 試験では、イムルネストラント 400 mg 1 日 1 回とアベマシクリブ 150 mg 1 日 2 回の併用により、個々の薬剤の結果と一致する許容可能な安全性プロファイルが示された。さらに、アベマシクリブの PK データから、アベマシクリブ濃度は単剤投与試験（Patnaik et al. 2016）で予測された範囲内であることが示され、イムルネストラントとアベマシクリブには薬物間相互作用が認められなかった。したがって、併用投与群の用量としてアベマシクリブ 150 mg 1 日 2 回とイムルネストラント 400 mg 1 日 1 回を選択した。

主要評価項目としての治験担当医師評価による **PFS**

- **PFS：**PFS は、ER+、HER2-の進行乳癌患者に対する薬剤承認を支持する主要評価項目として国際的に認知されている（Arora et al. 2022）。OS は理想的な主要評価項目とされるが、ER+かつ HER2-の進行乳癌は増悪後の生存期間が長いため、OS の評価に時間を要し、その結果、患者が有効な治療を利用可能となるまでに長い期間が必要となる可能性がある。さらに、OS は進行後の生存期間が延長されている間、試験後の介入によって交絡されるリスクがある（Seidman et al. 2020）。
- **治験担当医師評価による PFS：**治験担当医師が評価する PFS は、ER+かつ HER2-の進行乳癌に対する薬剤承認を支持した最近の試験で示されているように、適切な評価項目である（FDA, 2019）。過去のメタアナリシス研究では、治験担当医師が評価する PFS によって、試験治療の効果について信頼性の高い推定値が得られることが示されている（Amit et al. 2011）。なお、第三者評価による PFS を用いる場合、情報のある打ち切り（informative censoring）が生じ得ることが知られる（Eisenhauer et al. 2009）。本試験では、BICR により評価した PFS を、治験担当医師の評価におけるバイアスの可能性を評価するための副次評価項目として含めた（Dello Russo and Navarra 2022）。不一致率（すなわち、治験担当医師と BIRC 間の PD 評価

の差）を投与群別に要約した（Amit et al. 2011）。具体的には、EDR と LDR の差を用いて不一致を記述した。EDR は、各投与群内で治験担当医師が PD と判断した時点が BIRC と比較して早かった頻度を定量化した指標であった。LDR は、各投与群内で治験担当医師が PD と判断した時点が BIRC と比較して遅かった頻度を定量化した指標であった。EDR 及び LDR を投与群ごとに要約し、各測定値に関する不一致の差を、実薬群の割合から対照群の割合を引いた値と定義した EDR の不一致の差が負の値、又は LDR の不一致の差が正の値の場合、治験担当医師評価による PFS のバイアスが実薬群に有利に働くことを示唆している。

<u>盲検化</u>

各治験薬の投与経路及び安全性プロファイルが異なることから、JZLC 試験は非盲検試験として実施した。

治験依頼者及び全実施医療機関に対しては、PFS の最終解析のデータベース固定まで蓄積データベースの投与群割り付けの盲検性が維持された。

安全性及び有効性の中間解析は、独立した DMC のガイダンスに従って実施された。

<u>治験薬の無作為割り付け方法</u>

被験者を以下の層別因子を用いて無作為に割り付けた。

- CDK4/6 阻害剤による前治療の有無
- 内臓転移の有無（内臓には肺、肝臓、脳、胸膜、及び腹膜の浸潤が含まれる）
- 地域（東アジア、北米又は西欧、その他）

これらの層別因子は、PFS の主要目的に影響を与える可能性のある既知の予後因子であり、潜在的なバイアスを抑え、本試験の解析の妥当性を確保するために用いた。

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% ; 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と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。

無作為化により、被験者の選択及び投与群の割り付けでの系統的バイアスを最小限に抑え、本試験で得られたデータに統計的推論を用いる正当性が得られた。治験薬の割り付け方法は、治験実施計画書 6.3 項（5.3.5.1.1 項）に示した。

2.7.3.1.2 有効性評価項目及び解析（JZLC 試験）

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

JZLC 試験の有効性評価項目の定義及び解析方法を以下に示す（表 2.7.3.1-2）。

表 2.7.3.1-2　有効性評価項目の定義と解析方法

評価項目		定義	解析方法
主要評価項目	**治験担当医師評価による PFS**	無作為割り付けから、以下のいずれか早い時点までの期間： • RECIST version 1.1 を用いた判定に基づく原疾患の最初の増悪 • 原疾患の増悪を伴わないすべての理由による死亡 ※上記以外の理由で追跡終了となった場合は打ち切りとした。 ※その他の詳細な定義については（治験実施計画書（d）9.4.3.1 項）を参照	Kaplan-Meier 法（Kaplan and Meier 1958）を用いて無増悪生存曲線を推定した。各投与群の PFS の中央値及び種々の時点での PFS（%）とそれぞれの 95% CI を推定した。 主要解析として、無作為化に用いた層別因子に基づく層別ログランク検定により PFS を投与群間で比較した。 治療を唯一の共変量とし、無作為化に用いた層別因子に基づく層別 Cox 比例ハザードモデル（Cox 1972）より得られたハザード比及びその 95% CI により、治療効果を推定した。
主な副次評価項目	**OS**	無作為割り付けから、理由を問わないすべての死亡までの期間 ※解析時に生存又は追跡不能の場合、生存が確認された最後の日の時点で OS データを打ち切りとした	Kaplan-Meier 法を用いて全生存曲線を推定した。各投与群の OS の中央値、並びに 1、2、及び 3 年目の OS（%）とそれぞれの 95% CI を推定した。 PFS と同一因子による層別ログランク検定により OS を投与群間で比較した。対応する投与群間のハザード比は、層別 Cox 回帰モデルを用いて推定した。 OS の解析対象集団は PFS と同一であった。OS をグラフィカルアプローチに基づいて階層的に検定した。
その他の副次評価項目	**ORR**	RECIST version 1.1 を用いた判定に基づく最良総合効果が CR 又は PR である被験者の割合	ORR 評価可能集団を対象に解析を実施した。各投与群の ORR と 95% CI を要約し、無作為化に用いた層別因子に基づく Cochran-Mantel-Haenszel 検定により投与群間で比較した。また、ORR の 2 群間の共通リスク差の Mantel-Haenszel 推定量と 95% CI を算出した。
	DoR	RECIST version 1.1 を用いた判定に基づく CR 又は PR のいずれか早い方を最初に達成した日から、以下のいずれか早い時点までの期間： • RECIST version 1.1 を用いた判定に基づく原疾患の最初の増悪又は再発 • 原疾患の増悪及び再発を伴わないすべての理由による死亡	DoR の解析は、客観的腫瘍縮小効果（CR 又は PR）を達成した被験者を対象として実施した。DoR は PFS と同一の規則に従って、打ち切りとした。Kaplan-Meier 法を用いて DoR の曲線を推定した。各投与群の DoR の中央値と 95% CI を推定した。

評価項目		定義	解析方法
	CBR	以下のいずれかを満たす被験者の割合： • RECIST version 1.1 を用いた判定に基づく最良総合効果が CR 又は PR である被験者 • RECIST version 1.1 を用いた判定に基づく最良総合効果 SD を 24 週間以上継続した被験者	各投与群の CBR 及び 95% CI を要約し、無作為化に用いた層別因子に基づく Cochran-Mantel-Haenszel 検定により投与群間で比較した。また、CBR の 2 群間の共通リスク差の Mantel-Haenszel 推定量と 95% CI を算出した。
	BIRC 評価による PFS	治験担当医師の評価による PFS と同様の定義	BIRC 評価による PFS の解析では、無作為割り付けされたすべての被験者の画像検査結果を収集し、RECIST version 1.1 に基づき評価した。 治験担当医師評価による PFS に基づく治療効果の信頼性を評価するため、BIRC が PFS を評価した。BIRC 評価による PFS は、治験担当医師評価による PFS と同一の方法で解析した。

略号：BIRC = 盲検下独立評価委員会、CBR = 臨床的有用率、CR = 完全奏効、DoR = 奏効期間、ORR = 奏効率、OS = 全生存期間、PFS = 無増悪生存期間、PR = 部分奏効、RECIST = 固形がんの治療効果判定のためのガイドライン、SD = 安定

2.7.3.1.2.1 解析対象集団

解析対象集団	説明
ITT 集団	治験薬の投与有無、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）。割り付けられた投与群に従って被験者を解析した。
解析対象集団：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
解析対象集団：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
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
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

略号：ctDNA = 血中腫瘍 DNA、*ESR1* = estrogen receptor 1、ITT = intent to treat、ORR = 奏効率、RECIST = 固形がんの治療効果判定のためのガイドライン

2.7.3.1.2.2 部分集団解析

以下の部分集団解析を実施した。

部分集団	パラメータ			
年齢	65 歳未満		65 歳以上	
人種	白人	アジア人	その他	
層別因子に用いた地域	北米／欧州	東アジア	その他	
地域	北米	欧州	アジア	その他
ベースラインの ECOG PS	0		1	
転移部位の数	1	2	3 以上	
対照群で治験担当医師が選択した内分泌療法	フルベストラント		エキセメスタン	
ESR1 遺伝子の状態	変異検出		変異非検出	
プロゲステロン受容体の状態	陰性		陽性	
HER2 の状態	低発現（IHC 1+又は 2+）		陰性（IHC=0）	
内臓転移（肺、肝臓、脳、胸膜、腹膜を含む）	有		無	
ベースラインでの測定可能病変	有		無	
ベースラインで骨病変のみ	有		無	
治験実施計画書の選択基準 3 の規定による前治療の実施状況	· 3a：（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。 · 3b：（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。 · 3c：初回診断時に転移性病変を有し、AI 単剤もし			

部分集団	パラメータ		
	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。		
内分泌療法抵抗性	一次 a		二次 b
CDK4/6 阻害剤による前治療歴	あり		なし
前治療歴「あり」の場合、CDK4/6 阻害剤の治療期間	12 ヵ月未満		12 ヵ月以上
前治療歴「あり」の場合、CDK4/6 阻害剤の種類	パルボシクリブ	ribociclib	アベマシクリブ

略号：AI = アロマターゼ阻害剤、CDK4/6 = サイクリン依存性キナーゼ 4 及び 6、ECOG = 米国東海岸癌臨床試験グループ、HER2 = ヒト上皮増殖因子受容体 2、IHC = 免疫組織化学、PS = performance status
a 一次内分泌療法抵抗性（Primary Endocrine Resistance）：術後内分泌療法開始 2 年以内の再発
b 二次内分泌療法抵抗性（Secondary Endocrine Resistance）：術後内分泌療法開始 2 年以降の再発

2.7.3.1.3 有効性評価項目（JZLA 試験）

ヒトに始めてイムルネストラントを投与した第 1a/b 相試験である JZLA 試験では以下の有効性評価項目を評価した。

- ORR、DoR、DCR、CBR、及び PFS

DCR は、RECIST version 1.1 を用いた判定に基づく最良総合効果が CR、PR、又は SD である被験者の割合と定義した。JZLA 試験の詳細は治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）を参照する。

2.7.3.1.4 COVID-19 世界的流行による影響

JZLC 試験への被験者登録は COVID-19 のパンデミック期であった 2021 年に開始した。COVID-19 の流行は、本試験の有効性及び安全性の結果に影響しなかったと考える。データカットオフ時点での COVID-19 の世界的流行による JZLC 試験への影響の概要を治験総括報告書 Appendix 02（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

2.7.3.2 個々の試験の要約

2.7.3.2.1 JZLC 試験

本項では JZLC 試験のグラフィカルアプローチにより決定された有意水準の計画及び結果について説明する。なお、試験結果の詳細は第 2.7.3.3 項に示した。

2.7.3.2.1.1 多重性調整のためのグラフィカルアプローチ

多重性を調整し、全体のファミリーワイズ第 1 種過誤率を片側 0.025 又は両側 0.05 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、PFS に関する 3 つの主要仮説及び OS に関する 3 つの主な副次仮説を検定した。グラフィカルアプローチの詳細は第 2.7.6.8.1 項を参照する。

最初に各評価項目に割り振られた有意水準及び、実際に各評価項目に割り振られた有意水準は以下のとおりであった（表 2.7.3.2-1）。

表 2.7.3.2-1 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: Abema = abemaciclib; *ESR*1m = *ESR*1 mutation; Imlun = imlunestrant; ITT = intention to treat; NA = not available; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care.
Source: CSR JZLC Table.5.1

2.7.3.2.2 JZLA 試験

2.7.3.2.2.1 第 1a 相

第 1a 相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の ORR は 21.4%、200～1200 mg 全体では 7.1%であった。CBR は 200～1200 mg で 19%～65%であった。

2.7.3.2.2.2 第 1b 相

第 1b 相のコホートごとの結果を表 2.7.3.2-2、表 2.7.3.2-3 に示す。

JZLA 試験第 1b 相の構成

対象被験者	コホート	投与した治験薬
パート A： ER+、HER2- MBC	コホート E1	イムルネストラント
		アベマシクリブ
	コホート E2	イムルネストラント
		治験担当医師が選択した 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+、HER2- MBC	コホート E3	イムルネストラント
	コホート E4	イムルネストラント
		エベロリムス
	コホート E5	イムルネストラント
		Alpelisib [a]
パート C： ER+、HER2+ MBC	コホート E6	イムルネストラント
		トラスツズマブ
	コホート 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+ EEC	コホート E8	イムルネストラント
	コホート E9	イムルネストラント
		アベマシクリブ
パート E： ER+、HER2+ MBC	コホート E10	イムルネストラント
		トラスツズマブ
		ペルツズマブ

略号：AI = アロマターゼ阻害剤、EEC = 子宮類内膜癌、ER+ = エストロゲン受容体陽性、HER2- = ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 陰性、HER2+ = ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 陽性、MBC = 転移・再発乳癌

a　日本では未承認

表 2.7.3.2-2　ORR、CBR、DoR の結果（JZLA 試験、第 1b 相、各有効性評価可能集団、転移・再発乳癌患者のみ）

	Part A		Part B			Part C		Part E
	Cohort E1	Cohort E2	Cohort E3	Cohort E4	Cohort E5	Cohort E6	Cohort E7	Cohort E10
	Imlunestrant + Abemaciclib	Imlunestrant + Abemaciclib + AI	Imlunestrant	Imlunestrant + Everolimus	Imlunestrant + Alpelisib	Imlunestrant + Trastuzumab	Imlunestrant + Trastuzumab + Abemaciclib	Imlunestrant + Trastuzumab + Pertuzmab
Treated patients, N	**42**	**43**	**40**	**42**	**21**	**18**	**21**	**6**
ORR evaluable population [a], N	28	34	27	28	12	14	20	3
ORR (CR+PR), n (%)	9 (32.1)	21 (61.8)	3 (11.1)	6 (21.4)	7 (58.3)	1 (7.1)	5 (25.0)	0
CBR evaluable population [b], N	42	43	40	42	21	18	21	6
CBR (CR+PR+SD≥24 weeks), n (%)	30 (71.4)	34 (79.1)	21 (52.5)	26 (61.9)	13 (61.9)	8 (44.4)	9 (42.9)	6 (100.0)
DCR evaluable population, N	42	43	40	42	21	18	21	3
DCR (CR+PR+SD), n (%)	38 (90.5)	38 (88.4)	27 (67.5)	34 (81.0)	17 (81.0)	11 (61.1)	13 (61.9)	3
DoR evaluable population, N	9	21	3	6	7	1	5	0
Median DoR, months [c]	13.9	9.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
DoR Range, months (min-max)	8.5-21.5	3.7-21.4	1.9-8.7	5.5-14.7	1.9-10.2	1.7	3.8-9.4	NA
Median treatment duration [d], months (min-max)	13.9 (0.2-26.3)	14.0 (1.8-23.0)	5.8 (0.3-24.0)	11.8 (0.5-23.0)	6.1 (1.5-14.7)	5.8 (1.4-16.6)	5.7 (0.3-19.1)	7.1 (5.8-11.1)

Abbreviations: AI = aromatase inhibitor; CBR = clinical benefit rate; CR = complete response; DCR = disease control rate; DoR = duration of response; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; NA = not available (sample size too small to calculate); ORR = objective response rate; PR = partial response; SD = stable disease

a　ORR evaluable population: patients who have measurable disease at baseline and have at least 1 postbaseline scan or discontinued due to progression before the first postbaseline scan

b　CBR evaluable population: included patients who enrolled in the study for at least 24 weeks prior to the data cutoff

c　The median DoR for Cohort E3-E10 are not provided as the sample size did not reach the cutoff of 8 responders.

d　Treatment duration in discontinued and in ongoing patients.

Source: JZLA CSR Table 5.1.

表 2.7.3.2-3　PFS の結果（JZLA 試験、第 1b 相、安全性解析対象集団、転移・再発乳癌患者のみ）

	Part A		Part B			Part C		Part E
	Cohort E1 N=42	**Cohort E2 N=43**	**Cohort E3 N=40**	**Cohort E4 N=42**	**Cohort E5 N=21**	**Cohort E6 N=18**	**Cohort E7 N=21**	**Cohort E10 N=6**
	Imlunestrant +Abemaciclib	**Imlunestrant +Abemaciclib + AI**	**Imlunestrant**	**Imlunestrant +Everolimus**	**Imlunestrant +Alpelisib**	**Imlunestrant +Trastuzumab**	**Imlunestrant +Trastuzumab +Abemaciclib**	**Imlunestrant +Trastuzumab +Pertuzmab**
6- month PFS, % (95% CI)	80.4 (63.2, 90.1)	83.3 (68.2, 91.7)	51.5 (34.5, 66.2)	73.4 (56.2, 84.7)	69.1 (43.5, 84.9)	38.9 (17.5, 60.0)	48.6 (24.1, 69.3)	100 (100, 100)
12- month PFS, % (95% CI)	74.2 (56.2, 85.7)	80.7 (65.1, 89.9)	12.1 (3.9, 25.4)	63.7 (45.5, 77.2)	17.8 (3.0, 42.8)	13.9 (2.5, 34.7)	27.8 (9.0, 50.5)	NA
18- month PFS, % (95% CI)	60.7 (39.6, 76.5)	73.4 (55.5, 85.0)	12.1 (3.9, 25.4)	37.5 (20.2, 54.9)	NA	0	NA	NA
Median PFS, months (95% CI)	19.19 (13.83, NA)	NA (18.92, NA)	7.06 (3.48, 8.28)	15.93 (11.30, 19.12)	9.20 (3.71, 11.14)	5.26 (1.87, 6.57)	5.68 (2.66, 12.39)	NA

Abbreviations: AI = aromatase inhibitor; CI = confidence interval; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; NA = not available (not reached); PFS = progressive-free survival

Source: JZLA CSR Table 5.2.

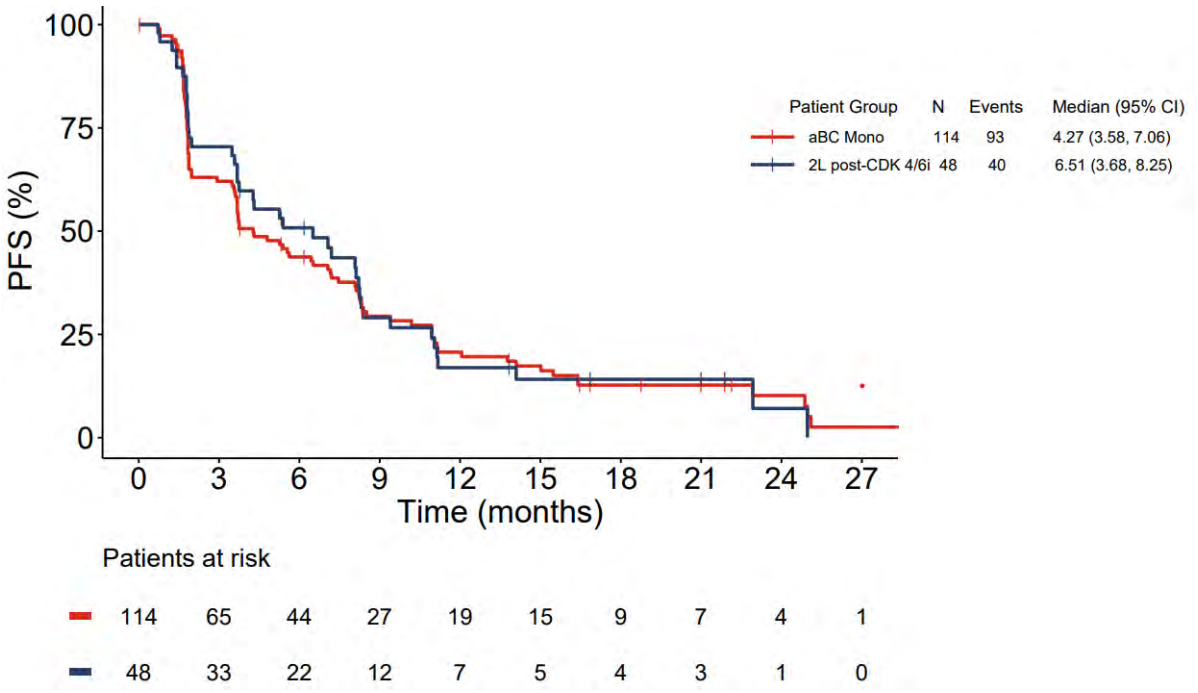
2.7.3.2.2.3　　併合解析

第 1a 相及び 1b 相でイムルネストラント単剤投与を受けた被験者の結果を併合した。イムルネストラント 400 mg 単剤投与時の PFS の中央値は 7.16 ヵ月、12 ヵ月時点での PFS（%）は 22.2%（95% CI：11.3%～35.3%）であった（表 2.7.3.2-4、図 2.7.3.2-1）。

表 2.7.3.2-4　イムルネストラント単剤投与時の PFS（JZLA 試験、第 1a 相及び第 1b 相併合、安全性解析対象集団）

	Study JZLA, Safety Population		
	Imlunestrant 200 mg N=21	**Imlunestrant 400 mg N=51**	**Imlunestrant ≥600 mg N=42**
Median PFS, months (95% CI)	1.87 (1.68, 3.75)	7.16 (3.68, 8.28)	3.75 (1.97, 9.40)
12 month PFS, % (95% CI)	11 (1.9, 29.4)	22.2 (11.3, 35.3)	23.6 (11.4, 38.2)
18 month PFS, % (95% CI)	5.5 (0.4, 22.2)	12.3 (4.6, 24.1)	16.8 (6.6, 31.1)

Abbreviations: CI = confidence interval; MBC = metastatic breast cancer; N = number of patients; PFS = progression-free survival
Data cutoff: [redacted] March 2023
Source: JZLA CSR Table 5.5.



Abbreviations: aBC = advanced breast cancer; CDK 4/6i = cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor; CI = confidence interval; MBC = metastatic breast cancer; Mono = monotherapy; N = number of patients; PFS = progression-free survival
Source: JZLA CSR Figure 8.6.

図 2.7.3.2-1　イムルネストラント単剤投与時の PFS の Kaplan-Meier 曲線（JZLA 試験、第 1a 相及び第 1b 相併合、PFS 評価可能集団）

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

本項では、JZLC 試験の被験者背景を投与群間、並びに ITT 集団及び *ESR1* 変異検出集団間で比較検討する。

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳及び中止（JZLC 試験）

＜ITT 集団＞

本試験には 22 ヵ国 195 施設が参加し、1172 例の被験者から試験参加の同意を得て、874 例が無作為に割り付けられた。

	無作為割付け例数	治験薬投与例数
投与群 A	331 例	326 例
投与群 B	330 例	324 例（フルベストラント 292 例、エキセメスタン 32 例）
投与群 C	213 例	209 例

122 例がイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）又は標準内分泌療法群（投与群 B）に 1：1 の比で無作為に割り付けられた。その後、治験実施計画書 a 版の改訂を以て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 A、投与群 B、又は投与群 C のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付けられた。

投与群 B の被験者のほとんどはフルベストラントを投与された（292 例）。

投与状況

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 65 例（20%）、投与群 B で 43 例（13%）、投与群 C で 75 例（35%）であった。投与群 C では、忍容性の問題でイムルネストラント又はアベマシクリブのいずれか一方の治験薬の投与を中止した場合でも、治験薬の投与中止とみなさなかった。主な投与中止理由は原疾患の増悪であった。

投与中止後追跡調査

投与中止後追跡調査期間に移行した被験者の内訳を以下に示す。

- 投与群 A：253 例（追跡調査継続中 158 例、追跡調査中止 95 例）
- 投与群 B：269 例（追跡調査継続中 161 例、追跡調査中止 108 例）
- 投与群 C：125 例（追跡調査継続中 77 例、追跡調査中止 48 例）

＜*ESR1* 変異検出集団＞

JZLC 試験では *ESR1* 変異の有無を層別因子としなかった。被験者の組み入れ後、ITT 集団 874 例のうち 853 例の被験者が、検体の ctDNA を中央検査機関での測定で、*ESR1* 変異の評価が可能であった。残り 21 例では、提出した検体の分析失敗（12 例）又は検体の不足（9 例）により、*ESR1* 変異の有無を評価できなかった。

ESR1 評価可能集団 853 例のうち、*ESR1* 変異検出集団は 323 例（37.9%）、*ESR1* 変異非検出集団は 530 例（62.1%）であった。

ESR1 変異が検出された被験者の割合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%、138/331 例）	137 例
投与群 B	118 例（36%、118/330 例）	117 例
投与群 C	67 例（31%、67/213 例）	66 例

投与状況

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。

投与中止後追跡調査

ESR1 変異検出集団のうち、投与中止後追跡調査期間に移行した被験者の内訳を以下に示す。

- 投与群 A：115 例（追跡調査継続中 72 例、追跡調査中止 43 例）
- 投与群 B：108 例（追跡調査継続中 55 例、追跡調査中止 53 例）
- 投与群 C：36 例（追跡調査継続中 20 例、追跡調査中止 16 例）

2.7.3.3.1.1.1 日本人集団

日本人集団の被験者の内訳を付録表 2.7.3.6-1 に示す。

本試験には日本から 19 施設が参加し、79 例が無作為化された。

日本人集団

被験者の内訳は、投与群 A が 31 例（31/331 例、9.4%）、投与群 B が 24 例（24/330 例、7.3%）、投与群 C が 24 例（24/213 例、11.3%）であった。なお、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の被験者は、投与群 A で 7 例（22.6%）、投与群 B で 7 例（29.2%）、投与群 C で 5 例（20.8%）であった。主な投与中止理由は、投与群 A 及び投与群 C では原疾患の増悪及び有害事象、投与群 B では原疾患の増悪及び被験者の希望であった。

治療継続中の ITT 集団の被験者の割合は、投与群 A では、日本人集団と全体集団で大きな差はなかったが、投与群 B では全体集団（13%）と比較して日本人集団（29.2%）で高く、投与群 C では全体集団（35%）と比較して日本人集団（20.8%）で低かった。各投与群の投与中止理由は、全体集団と日本人集団で大きな違いはなかった。

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（11/138 例、8.0%）、投与群 B が 6 例（6/118 例、5.1%）、投与群 C が 4 例（4/67 例、6.0%）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（25.0%）であった。投与中止理由は、投与群 A 及び投与群 C では原疾患の増悪及び有害事象、投与群 B では原疾患の増悪であった。

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（JZLC 試験）

＜ITT 集団＞

全体として、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（第 2.7.6.8.2.2 項、第 2.7.6.8.2.3 項参照）。

JZLC 試験のすべての層別因子（CDK4/6 阻害剤による前治療歴、内臓転移の有無、及び地域）は、すべての投与群及び *ESR1* 変異部分集団内で均等に分布していた。なお、CDK4/6 阻害剤による前治療を受けた被験者は ITT 集団全体の約 60%であった。

＜*ESR1* 変異検出集団＞

ESR1 変異の有無は JZLC 試験では層別因子としなかったが、投与前の血漿検体で *ESR1* 変異陽性が確認された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類似していた。試験に組み入れられた 874 例の 37%が *ESR1* 変異陽性であった（*ESR1* 変異陽性率：イムルネストラント群 42%、標準内分泌療法群 36%、イムルネストラントとアベマシクリブの併用投与群 31%）。

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。

2.7.3.3.1.2.1　日本人集団

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を、それぞれ付録表 2.7.3.6-2、付録表 2.7.3.6-3、及び付録表 2.7.3.6-4 に示す。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によるものと考えられる。

- *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。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

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）

各対象集団及び評価項目に対する結果をそれぞれ以下の項に示す。

投与群 A と投与群 B の比較：

	ITT 集団		*ESR1* 変異検出集団	
	全体	日本人	全体	日本人
主要評価項目：PFS	2.7.3.3.2.1.1.1 項	5.3.5.1.1 項	2.7.3.3.2.1.2.1 項	2.7.3.3.2.1.2.1.3 項
主な副次評価項目：OS	2.7.3.3.2.1.1.2 項	5.3.5.1.1 項	2.7.3.3.2.1.2.2 項	2.7.3.3.2.1.2.2.1 項
その他の副次評価項目	2.7.3.3.2.1.1.3 項	5.3.5.1.1 項	2.7.3.3.2.1.2.3 項	2.7.3.3.2.1.2.3.1 項

投与群 C と投与群 A の比較：

	ITT 集団		*ESR1* 変異検出集団	
	全体	日本人	全体	日本人
主要評価項目：PFS	2.7.3.3.2.2.1.1 項	2.7.3.3.2.2.1.3.1 項	2.7.3.3.2.2.2.1 項	2.7.3.3.2.2.2.1.1 項
主な副次評価項目：OS	2.7.3.3.2.2.1.4 項	2.7.3.3.2.2.1.4.1 項	2.7.3.3.2.2.2.2 項	2.7.3.3.2.2.2.2.1 項
その他の副次評価項目	2.7.3.3.2.2.1.5 項	2.7.3.3.2.2.1.5.1 項	2.7.3.3.2.2.2.3 項	2.7.3.3.2.2.2.3.1 項

2.7.3.3.2.1　イムルネストラント単剤投与の結果（JZLC 試験）

2.7.3.3.2.1.1　ITT 集団での投与群 A と投与群 B の比較

2.7.3.3.2.1.1.1　主要評価項目：治験担当医師評価による PFS（ITT 集団、投与群 A と投与群 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 2.7.3.2-1 を参照）（表 2.7.3.3-1）。投与群 B に対する投与群 A の PFS のハザード比は 0.867（95% CI：0.724～1.039）であった。投与群 A 及び投与群 B の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 に示した。

全体として、打ち切りとなった被験者数は投与群間で均衡がとれていた（表 2.7.3.3-2）。

表 2.7.3.3-1 投与群 A 及び投与群 B の治験担当医師評価による PFS の比較（JZLC 試験、ITT 集団）

	Arm A Imlunestrant N=331	**Arm B SOC N=330**
Number of events, n (%)	237 (71.6)	253 (76.7)
Disease progression	231 (69.8)	244 (73.9)
Death without disease progression	6 (1.8)	9 (2.7)
Number of patients censored, n (%)	94 (28.4)	77 (23.3)
Progression-free survival (months)		
Median PFS, months (95% CI) [a, b]	5.55 (5.32, 7.26)	5.52 (4.60, 5.62)
HR (95% CI) stratified [c]	0.867 (0.724, 1.039)	
p-value (2 sided) Log-rank stratified [c]	0.1158	
Duration of follow-up (months)		
Median, months (95% CI)	16.62 (13.77, 19.38)	16.76 (13.93, 22.08)
Rate (%) of progression-free survival [d]		
6 months (95% CI)	45.3 (39.7, 50.8)	42.6 (37.0, 48.2)
12 months (95% CI)	29.5 (24.2, 34.9)	21.5 (16.9, 26.5)

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intention to treat; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; NE = not estimable; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care.

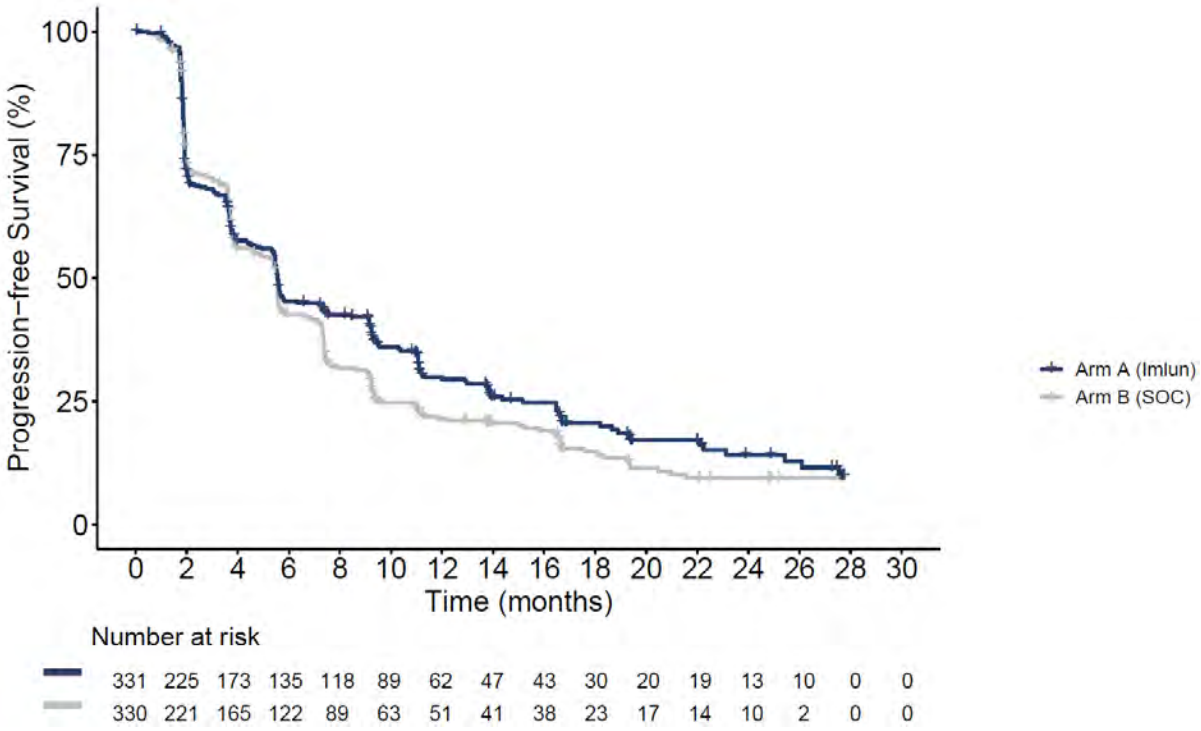
a Estimate based on the Kaplan-Meier method.

b 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

c Stratified by visceral metastases status from IWRS, prior CDK6/4i treatment from IWRS, geographic region.

d 95% CI and 2-sided p-value for the difference between rates were calculated based on normal approximation.

Source: CSR Table JZLC.5.2



Abbreviations: Imlun = imlunestrant; PFS = progression-free survival; SOC = investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.
Source: CSR Figure JZLC.5.1.

図 2.7.3.3-1　投与群 A（青）と投与群 B（灰）の PFS の Kaplan-Meier 曲線（JZLC 試験、ITT 集団）

表 2.7.3.3-2　投与群 A 及び投与群 B の打ち切りとなった被験者と打ち切り理由の要約（JZLC 試験、ITT 集団）

	Arm A Imlunestrant N=331	**Arm B SOC N=330**
Number of patients censored, n (%)	94 (28.4)	77 (23.3)
Reason censored, n (%)		
No post-baseline tumor assessment	9 (2.7)	11 (3.3)
Start of new anti-cancer therapy	17 (5.1)	20 (6.1)
No documented PD with regular assessment	66 (19.9)	42 (12.7)
PD or death after two or more missed tumor assessments	0	4 (1.2)
Withdrawal by subject	2 (0.6)	0

Abbreviations: ITT = intention to treat; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; PD = progressive disease; SOC = standard of care.
Source: CSR Table JZLC.5.3.

2.7.3.3.2.1.1.1.1　治験担当医師評価による PFS の妥当性（ITT 集団、投与群 A と投与群 B の比較）

＜BIRC 評価による PFS（副次評価項目）＞

BIRC は無作為割り付けされた 661 例全例（投与群 A：331 例、投与群 B：330 例）の PFS を評価した。投与群 A の PFS の中央値は 9.23 ヵ月、投与群 B の PFS の中央値は 7.36 ヵ月であり、投与群 B に対する投与群 A の PFS のハザード比は 0.928（95% CI：0.742～1.160）であった。これらの結果は、治験担当医師評価による PFS の結果と一貫していた。

BIRC と治験担当医師による評価の一致率は、投与群 A で 69.5%、投与群 B で 65.5%であり、BIRC と治験担当医師による評価がおおむね一致していたことが示された。

投与群間の EDR 及び LDR から、治験担当医師の評価に対するバイアスが無視できる程度であったことが示唆された。投与群 A 及び投与群 B の治験担当医師による PFS と BIRC 評価による PFS の一致状況を表 2.7.3.3-3 に示す。

表 2.7.3.3-3　投与群 A 及び投与群 B の治験担当医師による PFS と BIRC 評価による PFS の一致状況の要約（JZLC 試験、ITT 集団）

	Arm A Imlunestrant N=331	**Arm B SOC N=330**
PFS event by both Investigator and BIRC, n (%)	148 (44.7)	149 (45.2)
PFS event at the same time [a]	96 (29.0)	105 (31.8)
Investigator event date later than BIRC event date	40 (12.1)	39 (11.8)
Investigator event date earlier than BIRC event date	12 (3.6)	5 (1.5)
Censored by both Investigator and BIRC, n (%)	82 (24.8)	67 (20.3)
Event by Investigator but censored by BIRC, n (%)	89 (26.9)	104 (31.5)
Censored by Investigator but event by BIRC, n (%)	12 (3.6)	10 (3.0)
Early discordance rate [b], %	42.6	43.1
Differential discordance (EDR of imlunestrant-EDR of SOC)	-0.5	
Late discordance rate [c], %	34.0	31.0
Differential discordance (LDR of imlunestrant -LDR of SOC)	3.0	

Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; EDR = early discordance rate; ITT = intention to treat; LDR = late discordance rate; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; NE = not estimable; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care.

a Absolute difference in progression call times between investigator and BIRC <=3 days was considered concordant

b EDR: early discrepancy rate quantifies the frequency with which the investigator assessment declares progression early relative to BIRC within each treatment arm

c LDR; late discrepancy rate quantifies the frequency with which the investigator assessment declares progression later relative to BIRC within each treatment arm

Source: CSR Table JZLC.5.5

2.7.3.3.2.1.1.1.2 PFS の部分集団解析（ITT 集団、投与群 A と投与群 B の比較）

事前に規定した部分集団解析の結果は、JZLC 試験の治験総括報告書（5.3.5.1.1 項）を参照のこと。日本人 ITT 集団の投与群 A と投与群 B の比較の結果は、5.3.5.1.1 項を参照のこと。

2.7.3.3.2.1.1.1.2 主な副次評価項目：OS（ITT 集団、投与群 A と投与群 B の比較）

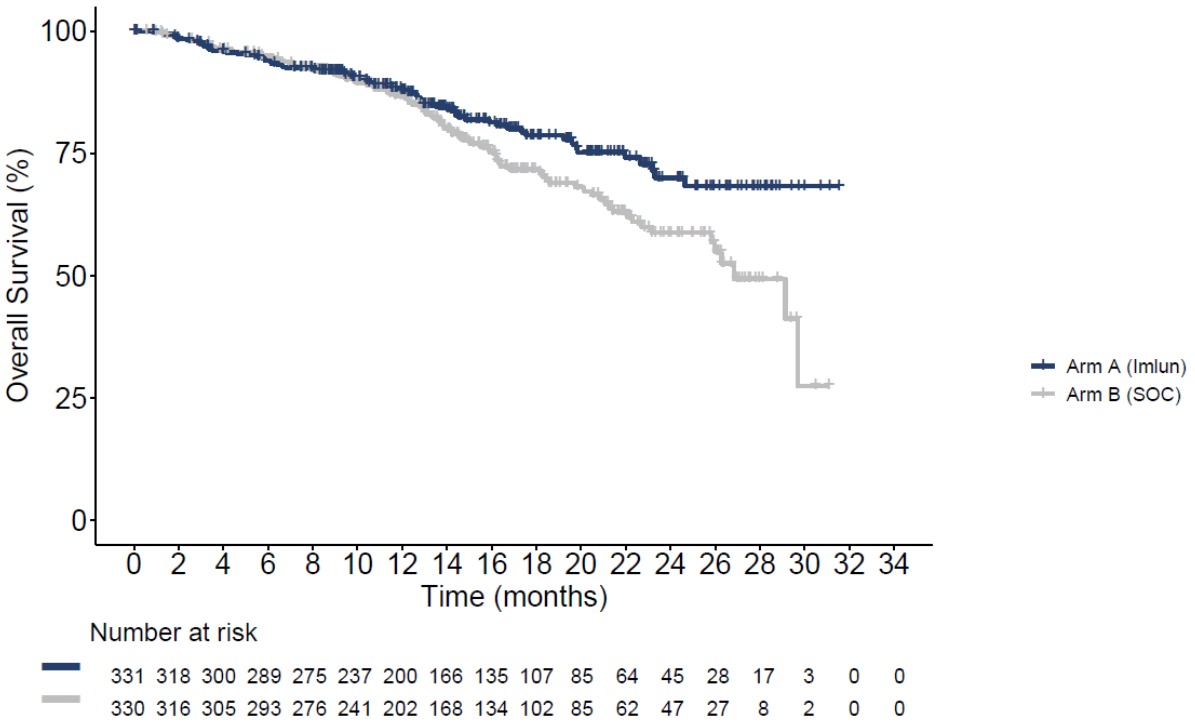
データカットオフ時点では OS のイベントが十分集積されていないが、OS の中間結果は、投与群 A では死亡 62 例（18.7%）、打ち切り率 81.3%、投与群 B では死亡 90 例（27.3%）、打ち切り率 72.7%であった。投与群 B に対する投与群 A の OS の層別ハザード比（95% CI）は 0.690（0.498～0.956）であった（表 2.7.3.3-4）。PFS の投与群間比較で統計学的有意差が認められなかったため、OS の統計学的仮説検定を実施しなかった。投与群 A 及び投与群 B の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-2 に示した。

表 2.7.3.3-4 OS：投与群 A と投与群 B の比較（JZLC 試験、ITT 集団）

	Arm A Imlunestrant N=331	**Arm B SOC N=330**
Survival status, n (%)		
Died	62 (18.7)	90 (27.3)
Censored	269 (81.3)	240 (72.7)
Reason censored, n (%)		
Alive	229 (69.2)	216 (65.5)
Lost to follow-up	11 (3.3)	4 (1.2)
Withdrawal	29 (8.8)	20 (6.1)
Overall survival (months)		
Median, months (95% CI)	NR (NE, NE)	26.84 (25.82, NE)
HR (95% CI) stratified	0.690 (0.498, 0.956)	
Nominal p-value (2 sided) Log-rank stratified	0.025	
Rate (%) of overall survival		
12 months (95% CI)	87.8 (83.4, 91.0)	86.7 (82.2, 90.1)
24 months (95% CI)	70.0 (61.7, 76.8)	58.7 (50.5, 66.0)

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intention to treat; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; NE = not estimable; NR = not reached; OS = overall survival; SOC = standard of care.

Source: CSR Table JZLC.5.7



Abbreviations: Imlun = imlunestrant; ITT = intention to treat; OS = overall survival; SOC = investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.
Source: CSR Figure JZLC.5.4.

図 2.7.3.3-2　OS の Kaplan-Meier 曲線：投与群 A（青）と投与群 B（灰）（JZLC 試験、ITT 集団）

2.7.3.3.2.1.1.3　　その他の評価項目

ベースラインで測定可能病変を有し、ORR の評価が可能であった被験者は、投与群 A が 262 例、投与群 B が 251 例であった。投与群 A 及び投与群 B の ORR 及び DoR の結果を表 2.7.3.3-5、CBR の結果を表 2.7.3.3-6 に示す。

表 2.7.3.3-5 ORR 及び DoR の投与群 A と投与群 B の比較（JZLC 試験、ORR 評価可能集団）

Number of ORR-evaluable [a] patients	**Arm A Imlunestrant N=262**	**Arm B SOC N=251**
ORR, n (%)	32 (12.2)	21 (8.4)
95% CI for ORR	8.2-16.2	4.9-11.8
Stratified risk difference (95% CI)[b]	3.8 (-1.5, -9.0)	
Nominal p-value[c]	0.1869	
Median DoR, months (95% CI)	11.10 (7.43, 23.92)	7.39 (5.59, 15.67)

Abbreviations: CI = confidence interval; DoR = duration of response; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; ORR = objective response rate; SOC = standard of care.

a per RECIST v1.1

b Risk difference is defined as the incidence rate in Arm A (Imlun) minus that in Arm B (SOC), stratified by visceral metastases status from IWRS, prior CDK 4/6i treatment from IWRS, region

c p-value is calculated by Exact Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the randomization strata visceral metastases status from IWRS, prior CDK 4/6i treatment from IWRS, region.

Source: CSR Table JZLC.5.8

表 2.7.3.3-6 CBR の投与群 A と投与群 B の比較（JZLC 試験、ITT 集団）

	Arm A Imlunestrant N=331	**Arm B SOC N=330**
BOR in all patients, n (%)		
CR	5 (1.5)	1 (0.3)
PR	29 (8.8)	20 (6.1)
SD	125 (37.8)	139 (42.1)
Non-CR/Non-PD [a]	59 (17.8)	67 (20.3)
PD	98 (29.6)	85 (25.8)
NE	15 (4.5)	18 (5.5)
CBR (CR + PR + SD ≥24 weeks or Non-CR/Non-PD ≥24 weeks), n (%)	155 (46.8)	150 (45.5)

Abbreviations: BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate; CR = complete response; ITT = intention to treat; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; SOC = standard of care.

a for patients without measurable disease at baseline

Source: CSR Table JZLC.5.8

2.7.3.3.2.1.1.4 補足データ：JZLA 試験でのイムルネストラント単剤投与の結果

第 2.7.3.2.2 項を参照のこと。

2.7.3.3.2.1.2 *ESR1* 変異検出集団での投与群 A と投与群 B の比較

2.7.3.3.2.1.2.1 主要評価項目：治験担当医師評価による PFS（*ESR1* 変異検出集団、投与群 A と投与群 B の比較）

JZLC 試験で、*ESR1* 変異検出集団での主要目的を達成した。投与群 A の PFS の中央値は 5.49 ヵ月（95% CI：3.91～7.39 ヵ月）であり、投与群 B の PFS の中央値 3.84 ヵ月（95% CI：3.68～5.52 ヵ月）と比較して長く、群間差は統計学的に有意であった（p=0.0008、実際の有意水準は表 2.7.3.2-1 参照）（表 2.7.3.3-7）。投与群 B に対する投与群 A の PFS のハザード比は 0.617（95% CI：0.464～0.821）であった。投与群 A 及び投与群 B の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-3 に示した。

全体として、打ち切りとなった被験者数は PD となっていない被験者を除き、投与群間で均衡がとれていた（表 2.7.3.3-8）。

表 2.7.3.3-7 投与群 A と投与群 B の治験担当医師評価による PFS の比較（JZLC 試験、*ESR1* 変異検出集団）

Category	**Arm A Imlunestrant N=138**	**Arm B SOC N=118**
Number of events, n (%)	109 (79.0)	102 (86.4)
Disease progression	105 (76.1)	98 (83.1)
Death without disease progression	4 (2.9)	4 (3.4)
Number of patients censored, n (%)	29 (21.0)	16 (13.6)
Progression-free survival (months)		
Median PFS, months (95% CI) [a,b]	5.49 (3.91, 7.39)	3.84 (3.68, 5.52)
HR (95% CI) stratified[c]	0.617 (0.464, 0.821)	
p-value (2 sided) Log-rank stratified [c]	0.0008	
Restricted Mean (95%CI) with restriction time = 19.38 month [d]		
Months (95% CI)	7.93 (6.81, 9.05)	5.37 (4.58, 6.15)
Difference (95% CI)	2.56 (1.19, 3.93)	
Nominal p-value (2-sided) [e]	0.0002	
Duration of follow-up (months)		
Median, months (95% CI)	16.69 (13.70, NE)	13.80 (9.40, NE)
25th, 75th percentiles	9.23, NE	9.4, NE
Rate (%) of progression-free survival [f]		
6 months (95% CI)	44.1 (35.5, 52.4)	32.1 (23.4, 41.1)
12 months (95% CI)	24.5 (16.9, 32.9)	6.6 (2.7, 13.0)

Abbreviations: CI = confidence interval; *ESR1* = estrogen receptor 1; HR = hazard ratio; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; NE = not estimable; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care.

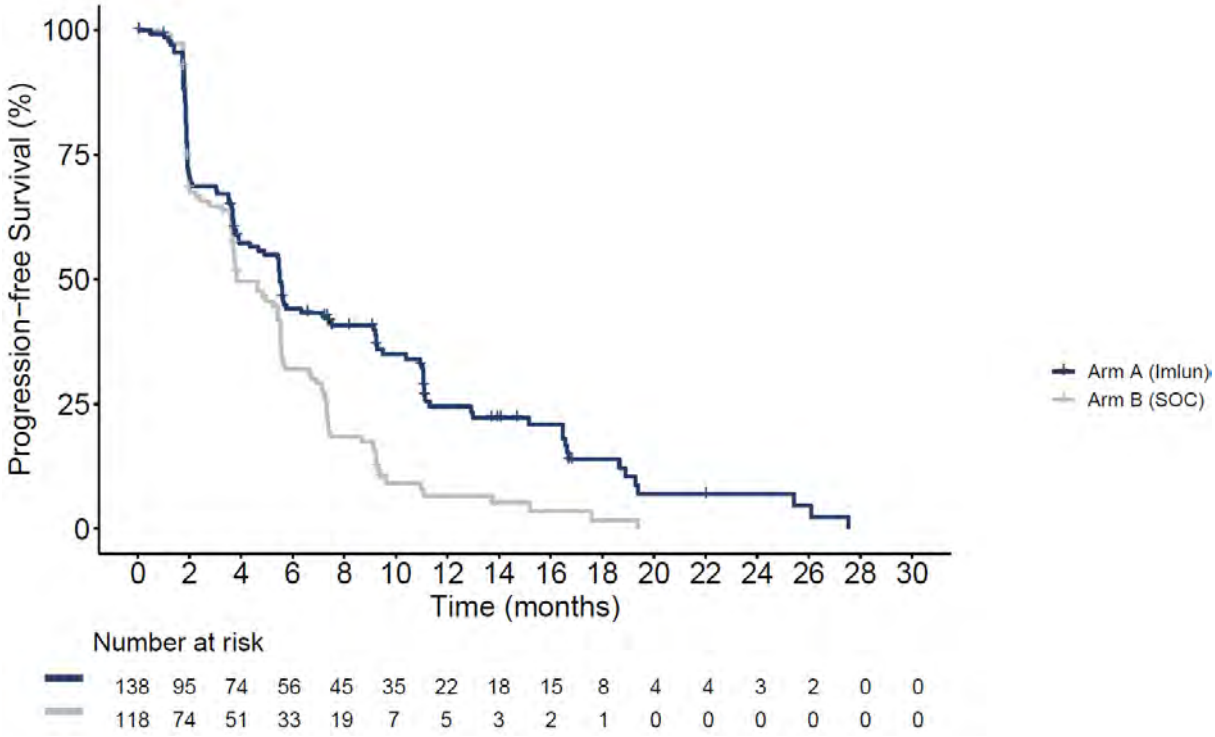
a Estimate based on the Kaplan-Meier method.

b 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

c Stratified by visceral metastases status from IWRS, prior CDK4/6i treatment from IWRS

d Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.

e　2-sided p-value based on normal approximation.
f　95% CI and 2-sided p-value for the difference between rates were calculated based on normal approximation
Source: CSR Table JZLC.5.10, Table JZLC.8.88



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 2.7.3.3-3　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）

表 2.7.3.3-8　打ち切りとなった被験者数及び打ち切り理由の要約（JZLC 試験、*ESR1* 変異検出集団）

	***ESR1*m-detected Population**	
	Arm A Imlunestrant N=138	**Arm B SOC N=118**
Number of patients censored, n (%)	29 (21.0)	16 (13.6)
Reason censored		
No Post-Baseline Tumor Assessment, n (%)	2 (1.4)	4 (3.4)
Start of New Anti-Cancer Therapy, n (%)	9 (6.5)	7 (5.9)
No documented PD with regular assessment, n (%)	17 (12.3)	4 (3.4)
Death or PD after two or more missed tumor Assessments, n (%)	0	1 (0.8)
Withdrawal by Subject, n (%)	1 (0.7)	0

Abbreviations: *ESR1* = estrogen receptor 1; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; PD = progressive disease; SOC = standard of care.
Source: CSR Table JZLC.5.11.

2.7.3.3.2.1.2.1.1 治験担当医師評価による PFS の妥当性（*ESR1* 変異検出集団、投与群 A と投与群 B の比較）

＜BIRC 評価による PFS（副次評価項目）＞

BIRC は *ESR1* 変異検出集団 256 例（投与群 A：138 例、投与群 B：118 例）の PFS を評価した。投与群 A の PFS の中央値は 7.43 ヵ月であり、投与群 B の PFS の中央値 5.49 ヵ月と比較して長く（p=0.0129）、投与群 B に対する投与群 A の PFS のハザード比は 0.657（95% CI：0.469～0.920）であった。これらの結果は、治験担当医師評価による PFS の結果と一貫しており、治験担当医師評価による PFS の結果の頑健性が支持された。

BIRC と治験担当医師の評価の一致率は、投与群 A で 65.9%、投与群 B で 68.6%であり、*ESR1* 変異検出集団についても BIRC と治験担当医師による評価は評価がおおむね一致していたことが示された（表 2.7.3.3-9）。

投与群間の EDR 及び LDR の結果は、治験担当医師による PFS 評価が投与群 A に有利に働いていることはなく、非盲検であった本試験の評価に対するバイアスは無視できる程度であったことが示唆された。

表 2.7.3.3-9 治験担当医師による PFS と BIRC 評価による PFS の一致状況の要約（JZLC 試験、*ESR1* 変異検出集団）

	***ESR1*m-detected Population**	
	Arm A Imlunestrant N=138	**Arm B SOC N=118**
PFS event by both Investigator and BIRC, n (%)	68 (49.3)	68 (57.6)
PFS event at the same time [a]	41 (29.7)	49 (41.5)
Investigator event date later than BIRC event date	20 (14.5)	16 (13.6)
Investigator event date earlier than BIRC event date	7 (5.1)	3 (2.5)
Censored by both Investigator and BIRC, n (%)	23 (16.7)	13 (11.0)
Event by Investigator but censored by BIRC, n (%)	41 (29.7)	34 (28.8)
Censored by Investigator but event by BIRC, n (%)	6 (4.3)	3 (2.5)
Early discordance rate [b], %	44.0	36.3
Differential discordance (EDR of imlunestrant-EDR of SOC)	7.8	
Late discordance rate [c], %	35.1	33.9
Differential discordance (LDR of imlunestrant -LDR of SOC)	1.2	

Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; EDR = early discordance rate; *ESR1* = estrogen receptor 1; LDR = late discordance rate; PD = progressive disease; N = number of patients; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care.
a Absolute difference in progression call times between investigator and BIRC <=3 days was considered concordant
b EDR: early discrepancy rate quantifies the frequency with which the investigator assessment declares progression early relative to BIRC within each treatment arm
c LDR; late discrepancy rate quantifies the frequency with which the investigator assessment declares progression later relative to BIRC within each treatment arm
Sources: CSR Table JZLC.5.13

＜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（表 2.7.3.3-10）。

表 2.7.3.3-10 PFS の感度分析：投与群 A と投与群 B の比較（JZLC 試験、*ESR1* 変異検出集団）

Analysis Description	**Hazard Ratio (95% CI)**
Progression-free survival per Investigator (primary)	0.617 (0.464, 0.821)
Progression-free survival per BIRC (secondary)	0.657 (0.469, 0.920)
Sensitivity analyses per different censoring rules [a]	
Ignoring new anticancer therapy prior to tumor progression or death [b]	0.611 (0.461, 0.809)
Ignoring absence of adequate postbaseline tumor assessment [c]	0.637 (0.481, 0.844)
Ignoring missing tumor assessments [d]	0.637 (0.481, 0.844)
Ignoring all censoring rules defined in the PFS Censoring Scheme tables [e]	0.623 (0.472, 0.822)
Unstratified analysis	0.605 (0.457, 0.801)
Stratified analysis based on CRF data	0.612 (0.460, 0.815)
Stratified analysis including randomization scheme as another stratification factor [f]	0.602 (0.450, 0.805)
Stratified analysis including the same stratification factors as in ITT analysis	0.623 (0.465, 0.833)
Multivariate Cox regression [g]	0.591 (0.445,0.784)
Progression-free survival based on the per-protocol population	0.532 (0.395, 0.716)

Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; CI = confidence interval; CRF = case report form; *ESR1* = estrogen receptor 1; N = number of patients; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care.

a Stratified by Visceral Metastases Status from IWRS, Prior CDK 4/6 Inhibitor Treatment from IWRS.

b Disease progression or death occurred after the start date of the new therapy were counted as events.

c No postbaseline tumor assessment available, but deaths reported after 2-scan intervals were counted as events.

d Disease progression or death documented after 2 or more missing scan intervals following the last adequate tumor assessment were counted as events.

e All disease progression or death were counted as events, unless there was no baseline tumor assessment.

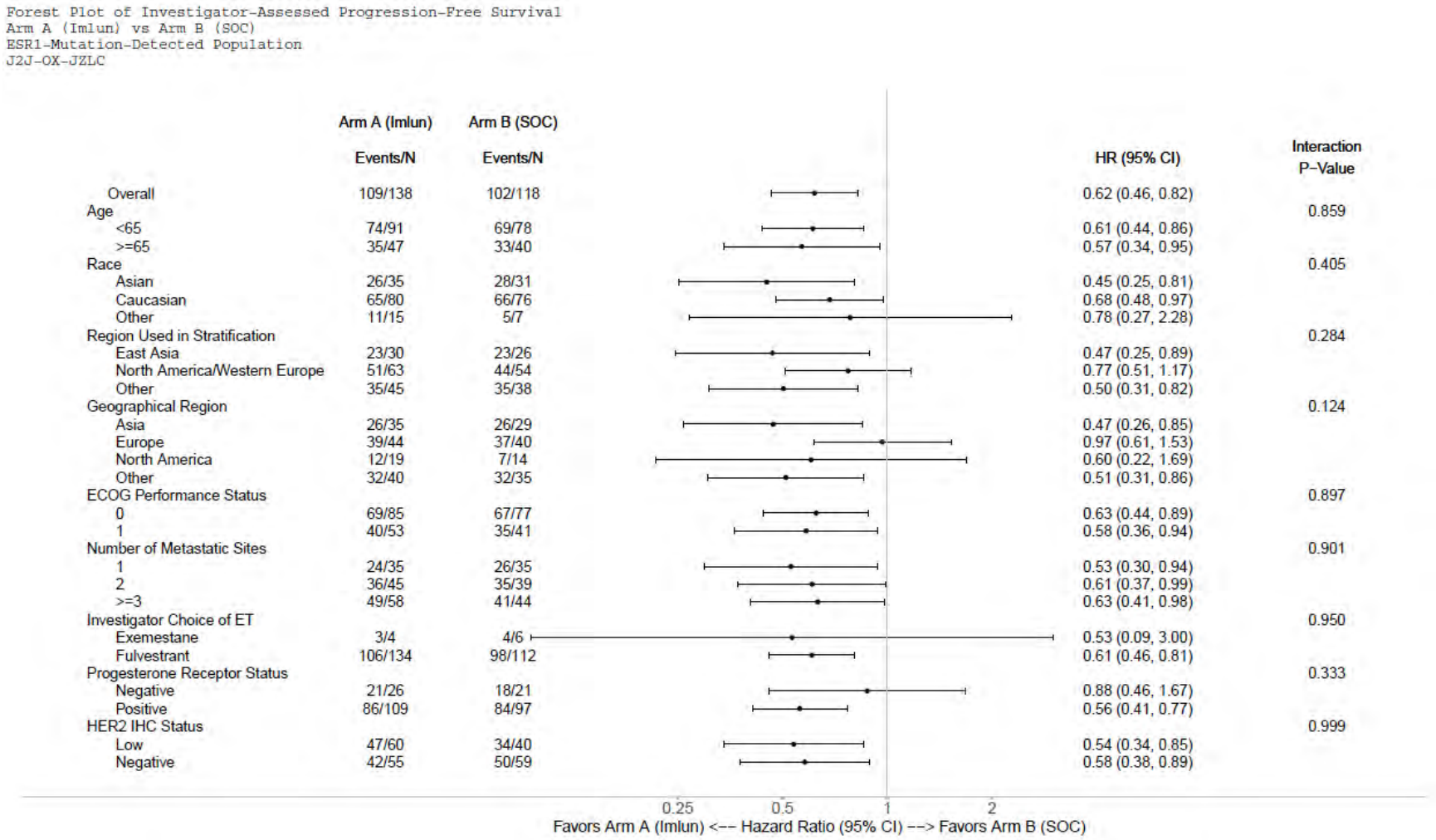
f Stratified analyses by including randomization scheme (patients randomized 1:1 under the original protocol vs 1:1:1 under amendment (a))

g Multivariate Cox regression model adjusting for prior CDK4/6 inhibitor, age group, and bone-only metastasis.

Source: CSR Table JZLC.5.14

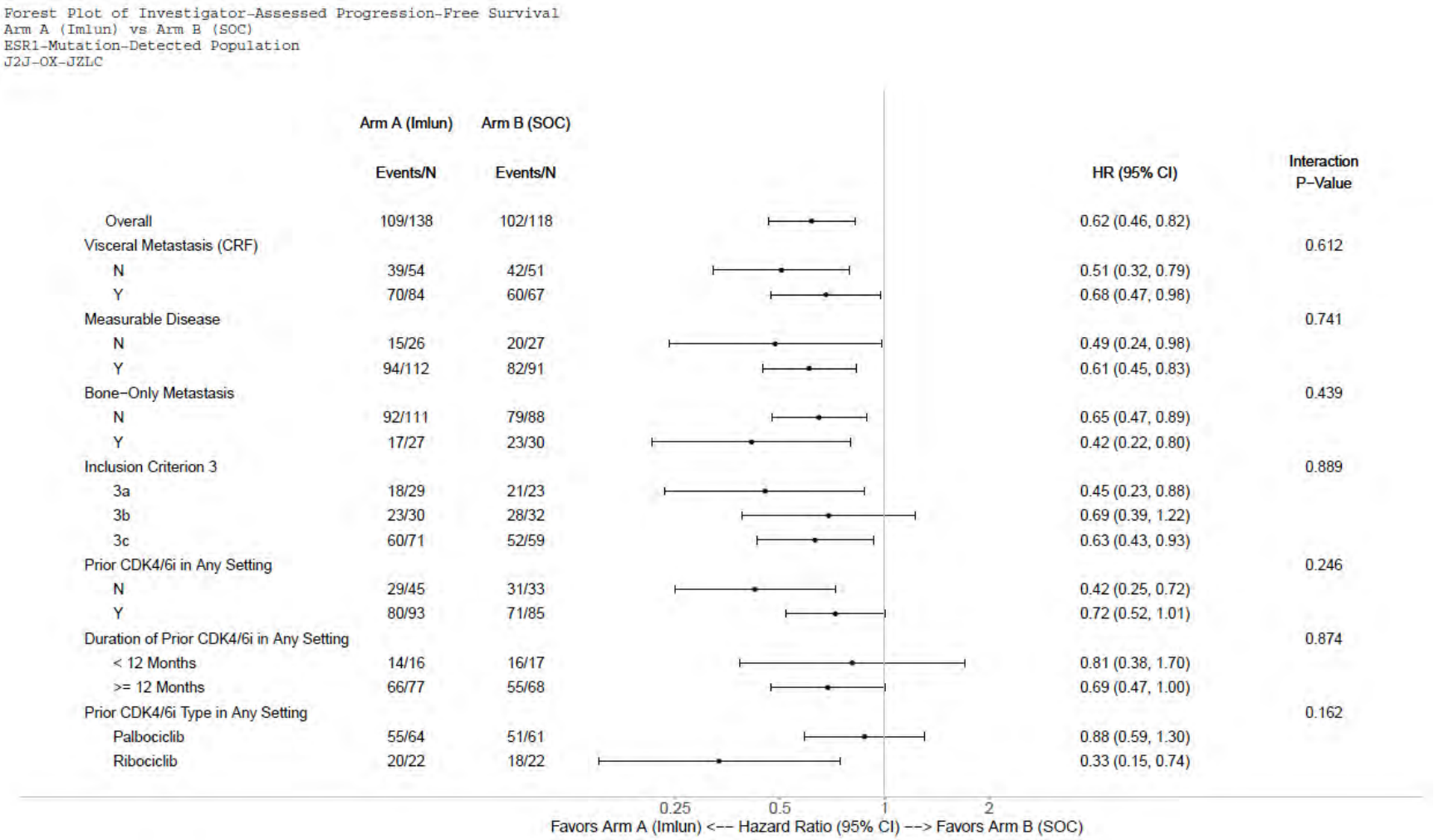
2.7.3.3.2.1.2.1.2 PFS の部分集団解析（*ESR1* 変異検出集団、投与群 A と投与群 B の比較）

PFS について、事前に規定した部分集団解析を実施した。すべての部分集団にわたって一貫した治療効果を示した（図 2.7.3.3-4、図 2.7.3.3-5）。



Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ET = endocrine therapy; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2 negative; HR = hazard ratio; IHC = immunohistochemistry; Imlun = imlunestrant; N = number of patients; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care.
Source: CSR Figure JZLC.5.6

図 2.7.3.3-4　PFS の部分集団解析：投与群 A と投与群 B との Forest プロット（1/2）（JZLC 試験、*ESR1* 変異検出集団）



Abbreviations: CI = confidence interval; CDK4/6i = cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor; CRF = case report form; *ESR1* = estrogen receptor 1; HR = hazard ratio; N = number of patients; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care.
Source: CSR Figure JZLC.5.7.

図 2.7.3.3-5　PFS の部分集団解析：投与群 A と投与群 B との Forest プロット（2/2）（JZLC 試験、*ESR1* 変異検出集団）

2.7.3.3.2.1.2.1.3　日本人 *ESR1* 変異検出集団（投与群 A と投与群 B の PFS の比較）

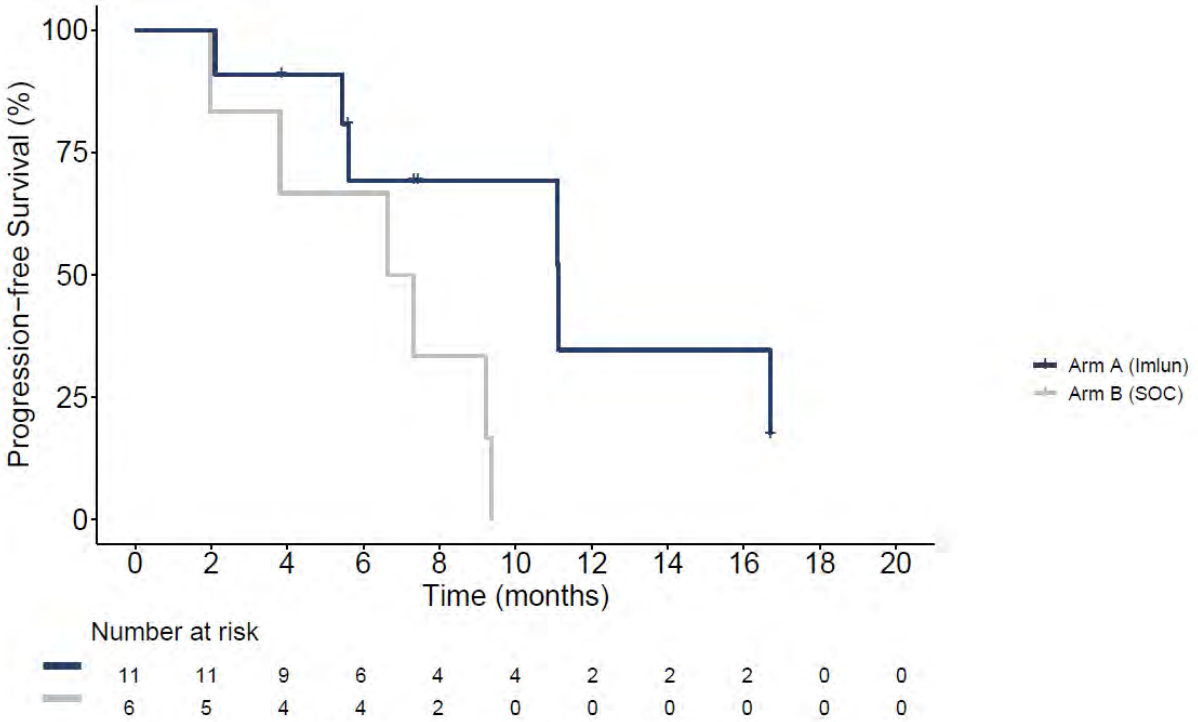
日本人 *ESR1* 変異検出集団の結果は、全体の *ESR1* 変異検出集団の結果と一貫していた。投与群 A の PFS の中央値は 11.14 ヵ月（95% CI：5.45 ヵ月～NE）であり、投与群 B の PFS の中央値 6.98 ヵ月（95% CI：1.97 ヵ月～NE）と比較して、4.16 ヵ月長かった（表 2.7.3.3-11）。投与群 B に対する投与群 A の PFS のハザード比は 0.257（95% CI：0.050～1.307）であった。投与群 A 及び投与群 B の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-6 に示した。

表 2.7.3.3-11　PFS：投与群 A と投与群 B の比較（JZLC 試験、日本人 *ESR1* 変異検出集団）

	Japanese *ESR1*m-detected Population	
	Arm A Imlunestrant N=11	**Arm B SOC N=6**
Number of events, n (%)		
Disease progression	6 (54.5)	6 (100.0)
Number of patients censored, n (%)	5 (45.5)	0
Progression-free survival (months)		
Median PFS, months (95% CI) [a,b]	11.14 (5.45, NE)	6.98 (1.97, NE)
HR (95% CI) stratified	0.257 (0.050, 1.307)	
p-value (2 sided) Log-rank stratified [c]	0.0798	
Restricted Mean (95%CI) with restriction time = 0.00 month [d]		
Months (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)
Difference (95% CI)	- (- , -)	
Nominal p-value (2-sided) [e]	-	
Duration of follow-up (months)		
Median, months (95% CI)	16.69 (3.84, NE)	NR (NE, NE)
25th, 75th percentiles	7.33, NE	NE, NE
Rate (%) of progression-free survival [f]		
6 months (95% CI)	69.3 (31.2, 89.1)	66.7 (19.5, 90.4)
12 months (95% CI)	34.6 (5.5, 67.9)	0.0 (NE, NE)

Abbreviations: CI = confidence interval; *ESR1* = estrogen receptor 1; HR = hazard ratio; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; N/A = not available; NE = not estimable; NR = not reached; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care.

a Estimate based on the Kaplan-Meier method.
b 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.
c Stratified by Visceral Metastases Status (CTS) from IWRS, Prior CDK 4/6 Inhibitor Treatment from IWRS.
d Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
e 2-sided p-value based on normal approximation.
f 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.



Abbreviations: *ESR1* = estrogen receptor 1; Imlun = imlunestrant; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care (investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.)
Data cutoff date: 24 Jun 2024.

図 2.7.3.3-6　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）

2.7.3.3.2.1.2.2　　主な副次評価項目：OS（*ESR1* 変異検出集団、投与群 A と投与群 B の比較）

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 A では死亡 32 例（23.2%）、打ち切り率 76.8%、投与群 B では死亡 48 例（40.7%）、打ち切り率 59.3%であった（表 2.7.3.3-12）。しかし、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。投与群 A 及び投与群 B の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-7 に示した。

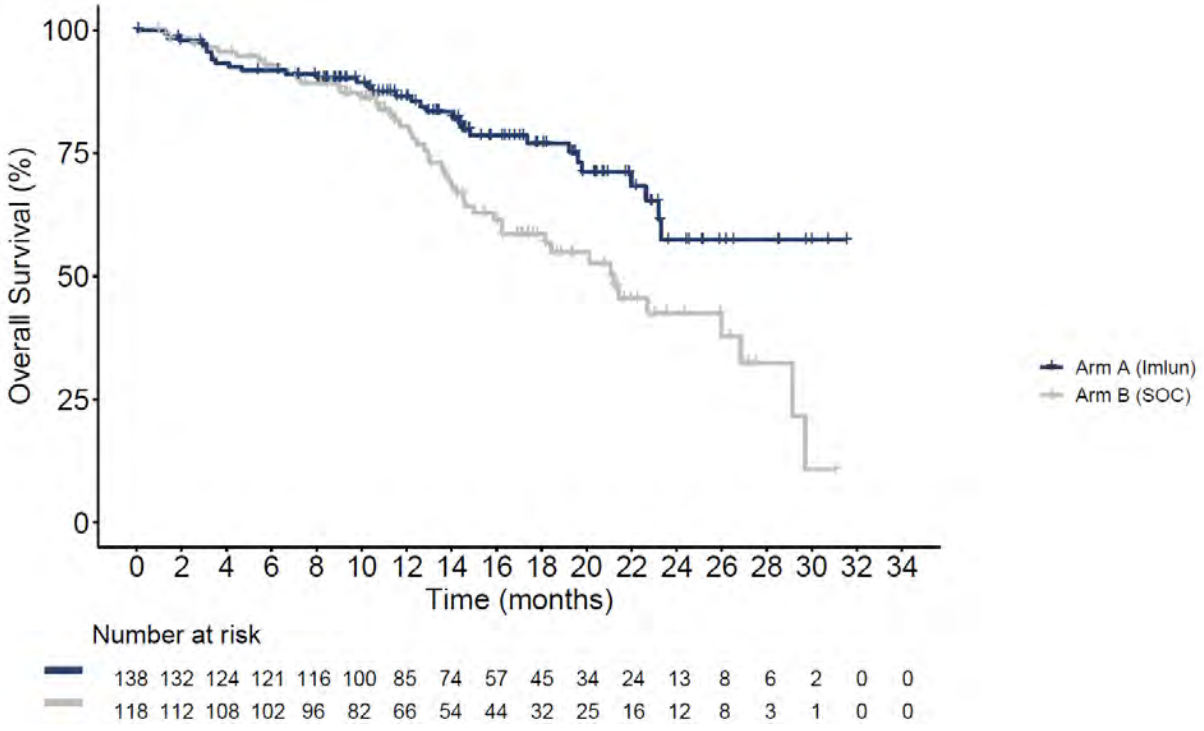
表 2.7.3.3-12　OS：投与群 A と投与群 B の比較（JZLC 試験、*ESR1* 変異検出集団）

	***ESR1*m-detected Population**	
	Arm A Imlunestrant N=138	**Arm B SOC N=118**
Survival status, n (%)		
Died	32 (23.2)	48 (40.7)
Censored	106 (76.8)	70 (59.3)
Reason censored, n (%)		
Alive	91 (65.9)	63 (53.4)
Lost to follow-up	5 (3.6)	0
Withdrawal	10 (7.2)	7 (5.9)
Overall survival (months)		
Median, months (95% CI)	NR (23.20, NE)	21.22 (16.23, 26.84)
HR (95% CI) stratified	0.546 (0.348, 0.856)	
p-value (2 sided) Log-rank stratified [c]	0.0076	
Min-max [a]	0.07+-31.54+	0.10+-31.08+
Rate (%) of overall survival		
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)

Abbreviations: CI = confidence interval; *ESR1* = estrogen receptor 1; HR = hazard ratio; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; NE = not estimable; NR = not reached; OS = overall survival; SOC = standard of care.

a　For minimum and maximum, + indicates a censored observation.

Source: CSR Table JZLC.5.15, Table JZLC.8.109



Abbreviations: *ESR1* = estrogen receptor 1; Imlun = imlunestrant; OS = overall survival; SOC = investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.
Source: CSR Figure JZLC.5.8.

図 2.7.3.3-7 OS 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）

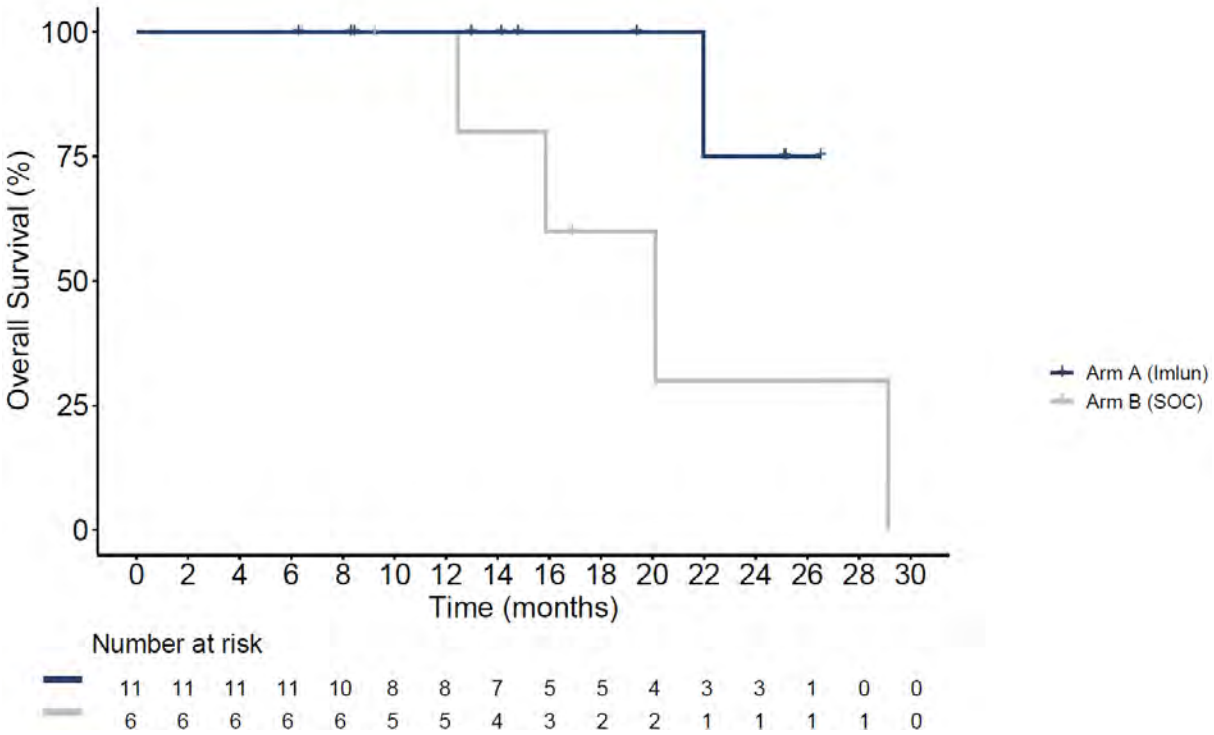
2.7.3.3.2.1.2.2.1 日本人 *ESR1* 変異検出集団（投与群 A と投与群 B の OS の比較）

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 A では死亡 1 例（9.1%）、打ち切り率 90.9%、投与群 B では死亡 4 例（66.7%）、打ち切り率 33.3%であった（表 2.7.3.3-13）。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同様の傾向であった。投与群 A 及び投与群 B の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-8 に示した。

表 2.7.3.3-13 OS：投与群 A と投与群 B の比較（JZLC 試験、日本人 *ESR1* 変異検出集団）

	Japanese *ESR1*m-detected Population	
	Arm A Imlunestrant N=11	**Arm B SOC N=6**
Survival status, n (%)		
Died	1 (9.1)	4 (66.7)
Censored	10 (90.9)	2 (33.3)
Reason censored, n (%)		
Alive	9 (81.8)	2 (33.3)
Withdrawal	1 (9.1)	0
Overall survival (months)		
Median, months (95% CI)	NR (21.98, NE)	20.11 (12.45, NE)
HR (95% CI) stratified	< 0.001 (0, NE)	
p-value (2 sided) Log-rank stratified	0.0833	
Min-max [a]	6.28+, 26.51+	9.23+, 29.14
Rate (%) of overall survival		
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)

Abbreviations: CI = confidence interval; *ESR1* = estrogen receptor 1; HR = hazard ratio; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; NE = not estimable; NR = not reached; OS = overall survival.
a For minimum and maximum, + indicates a censored observation.



Abbreviations: *ESR1* = estrogen receptor 1; Imlun = imlunestrant; OS = overall survival; SOC = investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.
Data cutoff date: 24 Jun 2024.

図 2.7.3.3-8　OS 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）

2.7.3.3.2.1.2.3　その他の評価項目（*ESR1* 変異検出集団、投与群 A と投与群 B の比較）

ベースラインで測定可能病変を有し、ORR の評価が可能であった被験者は、投与群 A が 112 例、投与群 B が 91 例であった。ORR は、投与群 A で 14.3%（95% CI：7.8%～20.8%）、投与群 B で 7.7%（95% CI：2.2%～13.2%）であり、投与群 B と比較して投与群 A で高かった（表 2.7.3.3-14）。DoR の中央値は、投与群 B（6 ヵ月）と比較して投与群 A（10 ヵ月）で長かった（表 2.7.3.3-14）。

CBR は、投与群 B（36.4%）と比較して投与群 A（46.4%）で数値的に高かった（表 2.7.3.3-15）。

表 2.7.3.3-14　ORR 及び DoR の投与群 A と投与群 B の比較（JZLC 試験、ORR 評価可能かつ *ESR1* 変異検出集団）

Number of ORR-evaluable[a] patients	**Arm A Imlunestrant N=112**	**Arm B SOC N=91**
ORR, n (%)	16 (14.3)	7 (7.7)
95% CI for ORR	7.8-20.8	2.2-13.2
Stratified risk difference (95% CI)[b]	6.3 (-2.3, 14.9)	
Nominal p-value[c]	0.1811	
Median DoR, months (95% CI)	10.02 (3.98, 14.59)	5.59 (2.92, 7.79)

Abbreviations: CI = confidence interval; DoR = duration of response; *ESR1* = estrogen receptor 1; N = number

of patients in the population; n = number of patients per category; ORR = objective response rate; SOC = standard of care.
a per RECIST v1.1
b Risk difference is defined as the incidence rate in Arm A (Imlun) minus that in Arm B (SOC), stratified by visceral metastases status from IWRS, prior CDK 4/6i treatment from IWRS
c p-value is calculated by Exact Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the randomization strata visceral metastases status from IWRS, prior CDK 4/6i treatment from IWRS.
Source: CSR Table JZLC.5.17

表 2.7.3.3-15 CBR の投与群 A と投与群 B の比較（JZLC 試験、*ESR1* 変異検出集団）

	Arm A Imlunestrant N=138	**Arm B SOC N=118**
BOR in all patients, n (%)		
CR	1 (0.7)	0
PR	15 (10.9)	7 (5.9)
SD	54 (39.1)	47 (39.8)
Non-CR/Non-PD[a]	22 (15.9)	21 (17.8)
PD	40 (29)	35 (29.7)
NE	6 (4.3)	8 (6.8)
CBR (CR + PR + SD ≥24 weeks or Non-CR/Non-PD ≥24 weeks), n (%)	64 (46.4)	43 (36.4)

Abbreviations: BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate; CR = complete response; *ESR1* = estrogen receptor 1; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; SOC = standard of care.
a For patients without measurable disease at baseline
Source: CSR Table JZLC.5.17

事後解析として、CNS における PD（新規病変の出現又は既存病変の病勢進行）までの時間を解析した。*ESR1* 変異検出集団での CNS 進行の 12 ヵ月累積発現率は、投与群 A で 1.5%（95%CI：0.3～4.8）、投与群 B で 6.7%（95%CI：2.9～12.8）であった。詳細は JZLC 試験の治験総括報告書 Section 5.1.3.9（第 5.3.5.1.1 項）を参照のこと。

2.7.3.3.2.1.2.3.1 日本人 *ESR1* 変異検出集団（投与群 A 及び投与群 B の ORR、CBR、DCR、及び DoR 比較）

ベースラインで測定可能病変を有し、ORR の評価が可能であった被験者は、投与群 A が 7 例、投与群 B が 6 例であった（表 2.7.3.3-16）。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 いずれも認められなかったこと（表 2.7.3.3-17）、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 ヵ月であったことから、ORR 及び DoR は投与群 B と比較して投与群 A で有益な結果であった。

CBR は、投与群 B（66.7%）と比較して投与群 A（72.7%）で数値的に高く、全体の *ESR1* 変異検出集団の結果と一貫していた（表 2.7.3.3-17）。

表 2.7.3.3-16 ORR の投与群 A と投与群 B の比較（JZLC 試験、ORR 評価可能かつ日本人 *ESR1* 変異検出集団）

Number of ORR-evaluable[a] patients	**Arm A Imlunestrant N=7**	**Arm B SOC N=6**
ORR, n (%)	2 (28.6)	0 (0)
95% CI for ORR	0.0-62.0	N/A

Abbreviations: CI = confidence interval; *ESR1* = estrogen receptor 1; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; N/A = Not applicable; ORR = objective response rate; SOC = standard of care.

a per RECIST v1.1

表 2.7.3.3-17 CBR の投与群 A と投与群 B の比較（JZLC 試験、日本人 *ESR1* 変異検出集団）

	Arm A Imlunestrant N=11	**Arm B SOC N=6**
BOR in all patients, n (%)		
CR	0 (0)	0 (0)
PR	2 (18.2)	0 (0)
SD	4 (36.4)	5 (83.3)
Non-CR/Non-PD [a]	4 (36.4)	0 (0)
PD	1 (9.1)	1 (16.7)
NE	0 (0)	0 (0)
CBR (CR + PR + SD ≥24 weeks or Non-CR/Non-PD ≥24 weeks), n (%)	8 (72.7)	4 (66.7)

Abbreviations: BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate; CR = complete response; *ESR1* = estrogen receptor 1; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; SOC = standard of care.

a For patients without measurable disease at baseline

2.7.3.3.2.2 アベマシクリブとの併用投与の結果（JZLC 試験）

2.7.3.3.2.2.1 ITT 集団での投与群 C と投与群 A の比較

2.7.3.3.2.2.1.1 主要評価項目：治験担当医師評価による PFS（ITT 集団、投与群 C と投与群 A の比較）

JZLC 試験では、以下のとおり ITT 集団での主要目的の 1 つを達成した。

投与群 C の PFS の中央値は 9.36 ヵ月（95% CI：7.49～11.86 ヵ月）であり、投与群 A の PFS の中央値 5.49 ヵ月（95% CI：3.78～5.62 ヵ月）と比較して長く、群間差は統計学的に有意であった（<0.0001、実際の有意水準は表 2.7.3.2-1 を参照）（表 2.7.3.3-18）。投与群 A に対する投与群 C の PFS のハザード比は 0.569（95% CI：0.441～0.733）であった。投与群 C 及び投与群 A の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-9 に示した。

全体として、打ち切りとなった被験者数は PD となっていない被験者を除き、投与群間でおおむね均衡がとれていた（表 2.7.3.3-19）。

表 2.7.3.3-18　PFS：投与群 C と投与群 A の比較（JZLC 試験、ITT 集団）

	ITT Population	
	Arm C Imlun+Abema N=213	**Arm A Imlunestrant N=213**
Number of events, n (%)	114 (53.5)	149 (70)
Disease progression	105 (49.3)	148 (69.5)
Death without disease progression	9 (4.2)	1 (0.5)
Number of patients censored, n (%)	99 (46.5)	64 (30)
Progression-free survival (months) [a,b]		
Median PFS, months (95% CI)	9.36 (7.49, 11.86)	5.49 (3.78, 5.62)
HR (95% CI) stratified	0.569 (0.441, 0.733)	
p-value (2 sided) Log-rank stratified [c]	<0.0001	
Restricted Mean (95%CI) with restriction time = 19.25 [d]		
Months (95% CI)	10.80 (9.78, 11.82)	8.02 (7.05, 8.99)
Difference	2.78 (1.37, 4.19)	
Nominal p-value (2-sided) [e]	0.0001	
Duration of follow-up (months)		
Median PFS, months (95% CI)	13.54 (11.07, 13.86)	13.7 (11.07, 14.06)
25th, 75th percentiles	9.2, 16.69	9.23, 19.25
Rate (%) of progression-free survival [f]		
6 months (95% CI)	65.9 (58.8, 72.2)	40.3 (33.4, 47)
12 months (95% CI)	41.8 (34.1, 49.3)	27.2 (20.7, 34.2)

Abbreviations: Abbreviations: Abema = abemaciclib; Imlun = imlunestrant; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intention to treat; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; NE = not estimable; max = maximum; min = minimum; PFS = progression-free survival.

a Estimate based on the Kaplan-Meier method. + = censored observation.

b 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

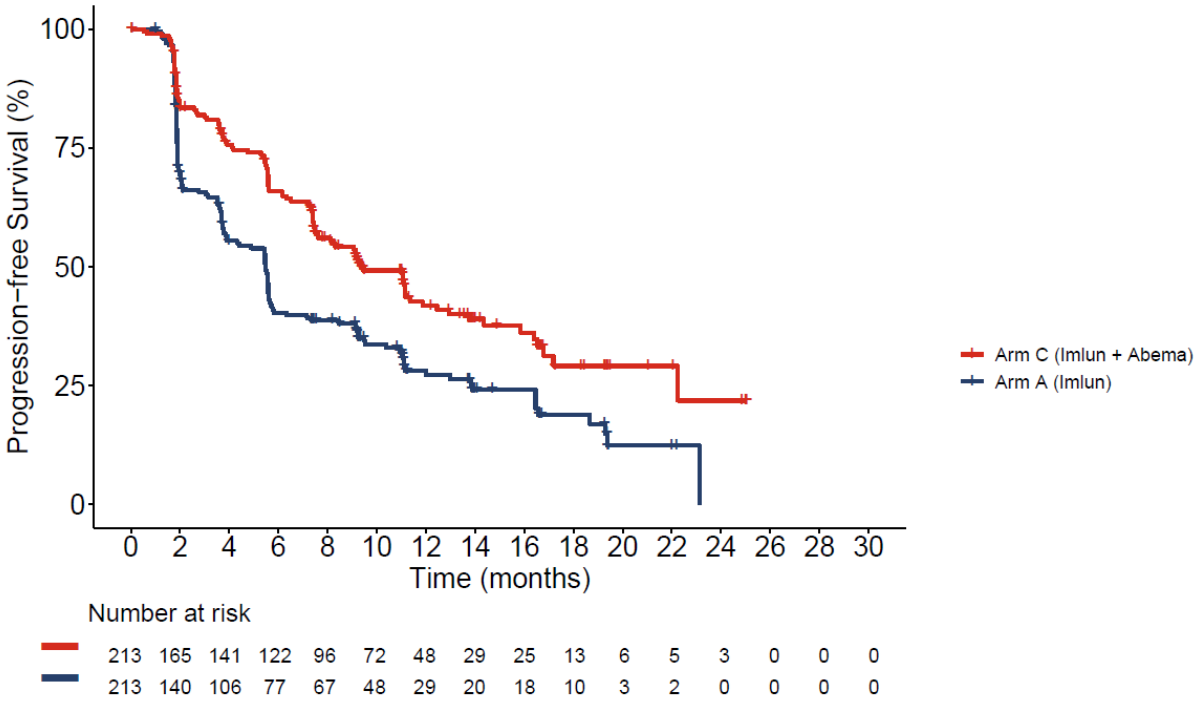
c Stratified by visceral metastases status from IWRS, JZLC prior CDK6/4i treatment from IWRS, region

d Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.

e 2-sided p-value based on normal approximation.

f 95% CI and 2-sided p-value for the difference between rates were calculated based on normal approximation

Sources: CSR Table. JZLC.5.19



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

図 2.7.3.3-9　PFS の Kaplan-Meier 曲線：投与群 C（赤）と投与群 A（青）の（JZLC 試験、ITT 集団）

表 2.7.3.3-19　投与群 C 及び投与群 A の打ち切りとなった被験者数及び打ち切り理由の要約（JZLC 試験、ITT 集団）

	ITT Population	
	Arm C Imlun+Abema N=213	**Arm A Imlunestrant N=213**
Number of Patients censored, n (%)	99 (46.5)	64 (30.0)
Reason censored, n (%)		
No baseline tumor assessment	0	0
No post- baseline tumor assessment	9 (4.2)	6 (2.8)
Start of new anti-cancer therapy	11 (5.2)	7 (3.3)
No documented PD with regular assessment	75 (35.2)	50 (23.5)
PD or death after two or more missed tumor assessments	2 (0.9)	0
Withdrawal by patient	2 (0.9)	1 (0.5)

Abbreviations: Abbreviations: Abema = abemaciclib; Imlun = imlunestrant; ITT = intention to treat; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; PD = progressive disease.
Source: CSR Table JZLC.5.20.

2.7.3.3.2.2.1.2 治験担当医師評価による PFS の妥当性（ITT 集団、投与群 C と投与群 A の比較）

＜BIRC による PFS 評価（副次評価項目）＞

BIRC は無作為割り付けされた 859 例のうち 426 例（投与群 C：213 例、投与群 A：213 例）の PFS を評価した。投与群 C の PFS の中央値は 14.52 ヵ月であり、投与群 A の PFS の中央値（9.23 ヵ月）と比較して長く（p=0.0021）、投与群 A に対する投与群 C の PFS のハザード比は 0.617（95% CI：0.453～0.841）であった。これらの結果は、治験担当医師評価による PFS の結果と一貫しており、治験担当医師評価による PFS の結果の頑健性が支持された。

BIRC と治験担当医師による評価の一致率は、投与群 C で 79.8%、投与群 A で 69%であり、評価がおおむね一致していたことが示された。

EDR の群間差は-6.1%、LDR の群間差は+7.9%であったが、これは、治験担当医師による PFS 評価が投与群 C に有利に働いたことを支持する結果ではなかった（Amit et al. 2011）。

投与群 C 及び投与群 A の治験担当医師による PFS と BIRC 評価による PFS の一致状況を表 2.7.3.3-20 に示す。

表 2.7.3.3-20 投与群 C 及び投与群 A の治験担当医師評価による PFS と BIRC 評価による PFS の一致状況の要約（JZLC 試験、ITT 集団）

	ITT Population	
	Arm C Imlun+Abema N=213	**Arm A Imlunestrant N=213**
Both Investigator and BIRC declare PD	76 (35.7)	90 (42.3)
PFS event at the same time [a]	50 (23.5)	63 (29.6)
Investigator event date later than BIRC event date	22 (10.3)	22 (10.3)
Investigator event date earlier than BIRC event date	4 (1.9)	5 (2.3)
Censored by both Investigator and BIRC	94 (44.1)	57 (26.8)
Event by Investigator but censored by BIRC	38 (17.8)	59 (27.7)
Censored by Investigator but event by BIRC	5 (2.3)	7 (3.3)
Early discordance rate [b]	36.8	43.0
Differential discordance (EDR of imlun+abema-EDR of imlunestrant)	-6.1	
Late discordance rate [c]	39.1	31.2
Differential discordance (LDR of imlun+abema -LDR of imlunestrant)	7.9	

Abbreviations: Abbreviations: Abema = abemaciclib; BIRC = blinded independent review committee; EDR = early discordance rate; Imlun = imlunestrant; ITT = intention to treat; LDR = late discordance rate; PD = progressive disease; N = number of patients; PFS = progression-free survival.

a Absolute difference in progression call times between investigator and BIRC ≤3 days was considered concordant

b EDR: early discrepancy rate quantifies the frequency with which the investigator assessment declares progression early relative to BIRC within each treatment arm

c LDR; late discrepancy rate quantifies the frequency with which the investigator assessment declares progression later relative to BIRC within each treatment arm
Source: Table JZLC.5.21.

＜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 の一貫した結果を示す種々の感度分析によって支持され、イムルネストラントとアベマシクリブの併用投与による治療のベネフィットがさらに支持された（表 2.7.3.3-21）。

表 2.7.3.3-21 PFS の感度分析：投与群 C と投与群 A の比較（JZLC 試験、ITT 集団）

Analysis Description	**Hazard Ratio (95% CI)**
Progression-free survival per Investigator (primary)	0.569 (0.441, 0.733)
Progression-free survival per BIRC (secondary)	0.617 (0.453, 0.841)
Sensitivity analyses per different censoring rules	
Ignoring new anticancer therapy prior to tumor progression or death [a]	0.578 (0.449, 0.744)
Ignoring absence of adequate postbaseline tumor assessment [b]	0.569 (0.441, 0.733)
Ignoring missing tumor assessments [c]	0.566 (0.439, 0.729)
Ignoring all censoring rules defined in the PFS Censoring Scheme tables [d]	0.588 (0.459, 0.754)
Unstratified analysis	0.602 (0.471, 0.769)
Stratified analysis based on CRF data	0.561 (0.435, 0.723)
Stratified analysis including randomization scheme as another stratification factor [e]	0.572 (0.444, 0.737)
Multivariate Cox regression [f]	0.570 (0.444, 0.731)
Progression-free survival based on the per-protocol population	0.613 (0.477, 0.789)
Progression-free survival based on the full ITT population	0.601 (0.475, 0.760)

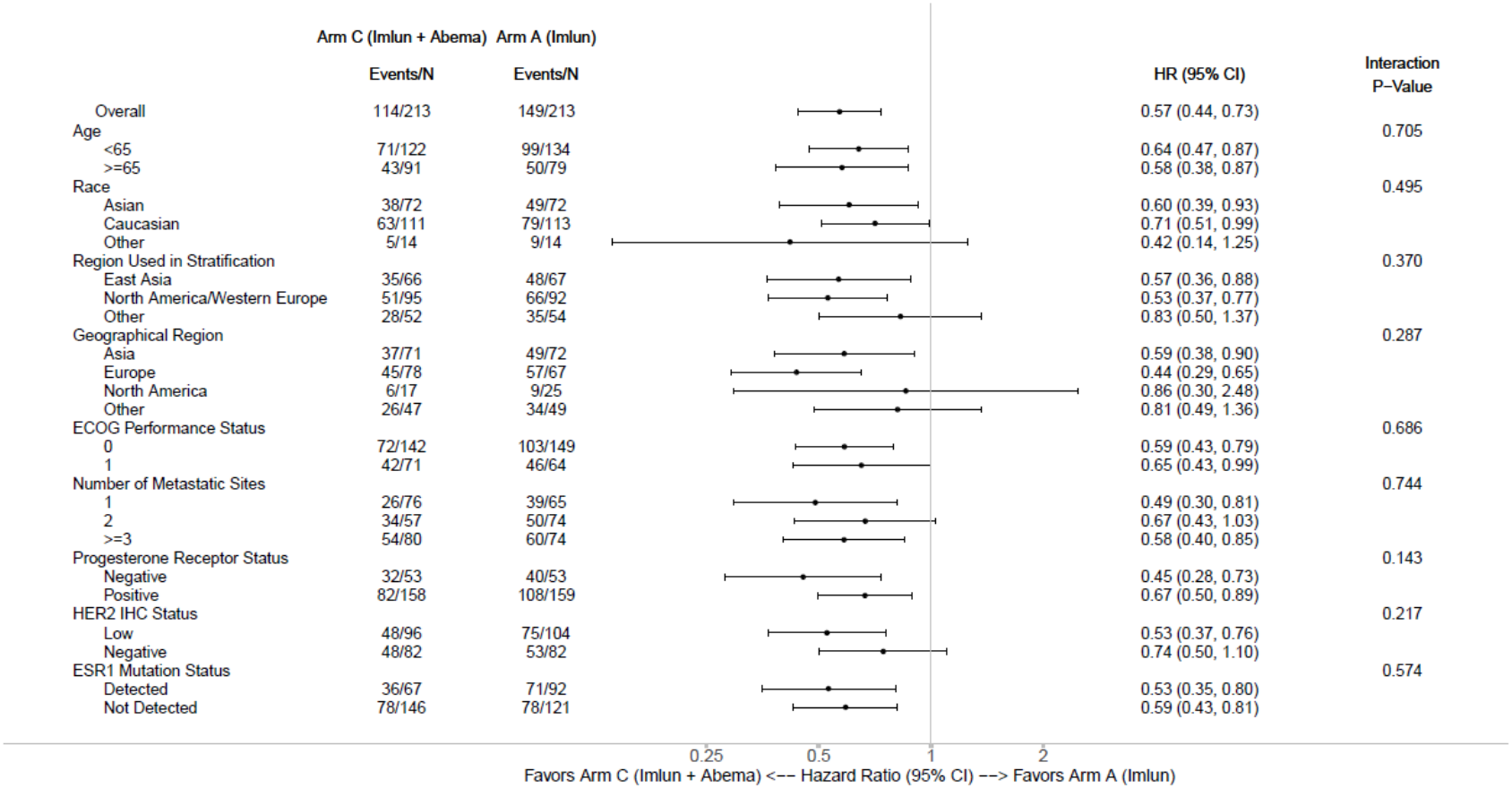
Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; CI = confidence interval; CRF = case report form; ITT = intention to treat; N = number of patients; PFS = progression-free survival.
a Disease progression or death occurred after the start date of the new therapy were counted as events.
b No postbaseline tumor assessment available, but deaths reported after 2-scan intervals were counted as events.
c Disease progression or death documented after 2 or more missing scan intervals following the last adequate tumor assessment were counted as events.
d All disease progression or death were counted as events, unless there was no baseline tumor assessment.
e Stratified analyses by including randomization scheme (patients randomized 1:1 under the original protocol vs 1:1:1 under amendment (a))
f Multivariate Cox regression model adjusting for prior CDK4/6 inhibitor, age group, PR status, number of metastatic sites.
Source: CSR Table JZLC.5.24.

2.7.3.3.2.2.1.3 PFS の部分集団解析（ITT 集団、投与群 C と投与群 A の比較）

PFS について、事前に規定した部分集団解析を実施した。すべての部分集団で投与群 A と比較して投与群 C の方が有益であり、ITT 集団と同様の結果が得られた（図 2.7.3.3-10）。CDK4/6 阻害剤の治療歴を有する集団では、CDK4/6 阻害剤未治療の集団を数値的に上回る治療効果が認められた（PFS HR=0.506 [95% CI 0.378～0.679] 対 HR=0.817 [95% CI 0.519～1.288]）。これら 2 つの

部分集団間で治療効果が異なるということはなかった（交互作用 p=0.066）。CDK4/6 阻害剤未治療の集団は、CDK4/6 阻害剤の治療歴を有する集団よりも PFS が長いことが予想され、データカットオフ時点で CDK4/6 阻害剤未治療の集団のイベント数が少なかったことに留意する。

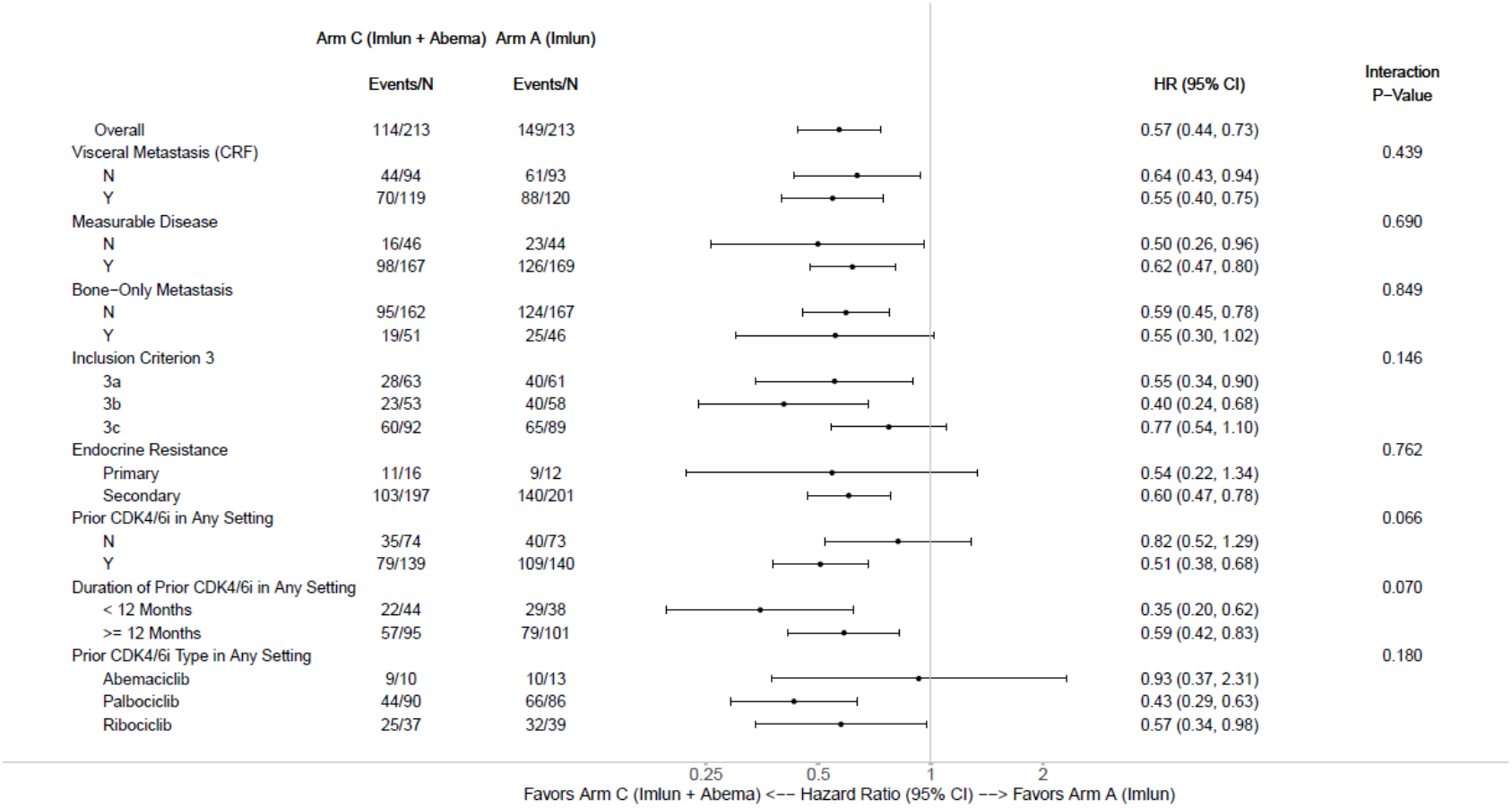
Forest Plot of Investigator-Assessed Progression-Free Survival
Arm C (Imlun + Abema) vs Arm A (Imlun)
Concurrent Intention-to-Treat Population
J2J-OX-JZLC



Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ET = endocrine therapy; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2 negative; HR = hazard ratio; IHC = immunohistochemistry; Imlun = imlunestrant; N = number of patients; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care.
Source: CSR Figure JZLC.5.X.

図 2.7.3.3-10　PFS の部分集団解析：投与群 C と投与群 A の Forest プロット（1/2）（JZLC 試験、ITT 集団）

Forest Plot of Investigator-Assessed Progression-Free Survival
Arm C (Imlun + Abema) vs Arm A (Imlun)
Concurrent Intention-to-Treat Population
J2J-OX-JZLC



Abbreviations: CI = confidence interval; CDK4/6i = cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor; CRF = case report form; *ESR1* = estrogen receptor 1; HR = hazard ratio; N = number of patients; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care.
Source: CSR Figure JZLC.5.X.

図 2.7.3.3-11　PFS の部分集団解析：投与群 C と投与群 A の Forest プロット（2/2）（JZLC 試験、ITT 集団）

2.7.3.3.2.2.1.3.1　　日本人集団（投与群 C と投与群 A の PFS の比較）

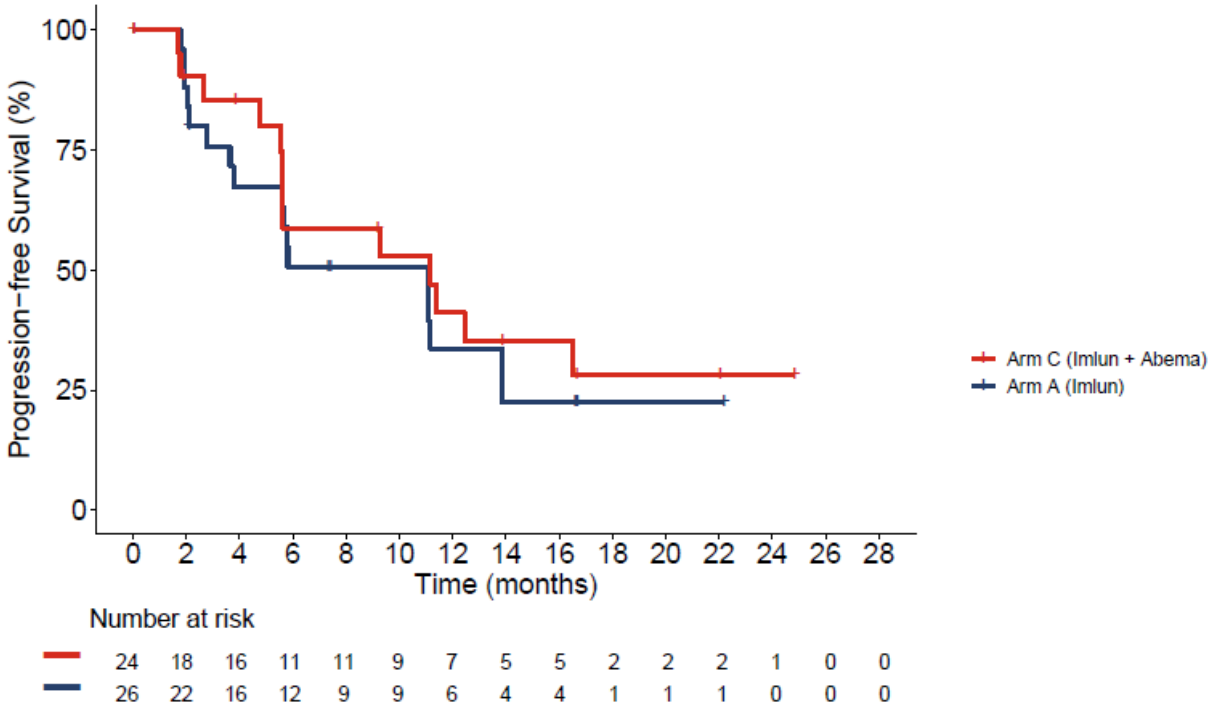
日本人集団での投与群 C の PFS の中央値は 11.17 ヵ月、投与群 A の PFS の中央値は 11.10 ヵ月であり、同程度であった（表 2.7.3.3-22）。一方、投与群 A に対する投与群 C の PFS のハザード比は 0.752 であり、アベマシクリブによる上乗せ効果が認められた。投与群 C 及び投与群 A の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-12 に示した。

表 2.7.3.3-22　PFS：投与群 C と投与群 A の比較（JZLC 試験、日本人集団）

	Japanese Population	
	Arm C: Imlun+Abema N = 24	**Arm A: Imlunestrant N = 26**
Number of events, n (%)	13 (54.2)	17 (65.4)
Disease progression	13 (54.2)	17 (65.4)
Number of patients censored, n (%)	11 (45.8)	9 (34.6)
Progression-free survival (months) [a]		
Median PFS, months (95% CI)	11.17 (5.52, NE)	11.10 (3.65, 13.83)
HR (95% CI) stratified [b]	0.752 (0.342, 1.656)	
p-value (2 sided) Log-rank stratified [b]	0.4931	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 1.87 month [c]		
Months (95% CI)	1.86 (1.83, 1.88)	1.87 (- , -)
Difference	-.01-0 (- , -)	
Nominal p-value (2-sided)[d,e]	p = -	
Duration of follow-up (months)		
Median PFS, months (95% CI)	16.66 (9.20, 22.05)	16.62 (7.43, NE)
25th, 75th percentiles	9.20, 22.05	7.43, 16.69
Rate (%) of progression-free survival [f]		
6 months (95% CI)	58.7 (34.0, 76.9)	50.5 (29.6, 68.2)
12 months (95% CI)	41.1 (19.1, 62.1)	33.7 (14.9, 53.7)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; Imlun = imlunestrant; ITT = intention to treat; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; NE = not estimable; max = maximum; min = minimum; PFS = progression-free survival.

a For minimum and maximum, + indicates a censored observation.
b Stratified by Visceral Metastases Status(CTS) from IWRS, JZLC Prior CDK 4/6 Inhibitor Treatment from IWRS, Region.
c Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are <=0.075.
d 2-sided p-value based on normal approximation.
e Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Arm A (Imlun).
f 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.



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

図 2.7.3.3-12　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）

2.7.3.3.2.2.1.4　　主な副次評価項目：OS（ITT 集団、投与群 C と投与群 A の比較）

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 で死亡 36 例（16.9%）、打ち切り率 83.1%、投与群 A で死亡 28 例（13.1%）、打ち切り率 86.9%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（95% CI）は 1.337（0.810～2.208）であった（表 2.7.3.3-23）。投与群 C 及び投与群 A の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-13 に示した。

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り付けされた 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。一方、事前に規定された感度分析では、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て、投与群 C と投与群 A の全被験者（331 例）でも OS を比較した。その結果、OS の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。

表 2.7.3.3-23　OS：投与群 C と投与群 A の比較（JZLC 試験、ITT 集団）

	ITT Population	
	Arm C Imlun+Abema N=213	**Arm A Imlunestrant N=213**
Survival status, n (%)		
Died	36 (16.9)	28 (13.1)
Censored	177 (83.1)	185 (86.9)
Overall survival (months) [a,b]		
Median, months (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (23.29, NE)
HR (95% CI) stratified	1.337 (0.810, 2.208)	
p-value (2 sided) Log-rank stratified [c]	0.2540	
Min-max	0.03+-25.95+	0.03+-26.19+
Rate (%) of overall survival [d]		
12 months (95% CI)	86.5 (80.8, 90.7)	90.2 (84.8, 93.8)
24 months (95% CI)	69.7 (55.3, 80.2)	62.8 (34, 81.9)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; Imlun = imlunestrant; ITT = intention to treat; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; NE = not estimable; OS = overall survival.

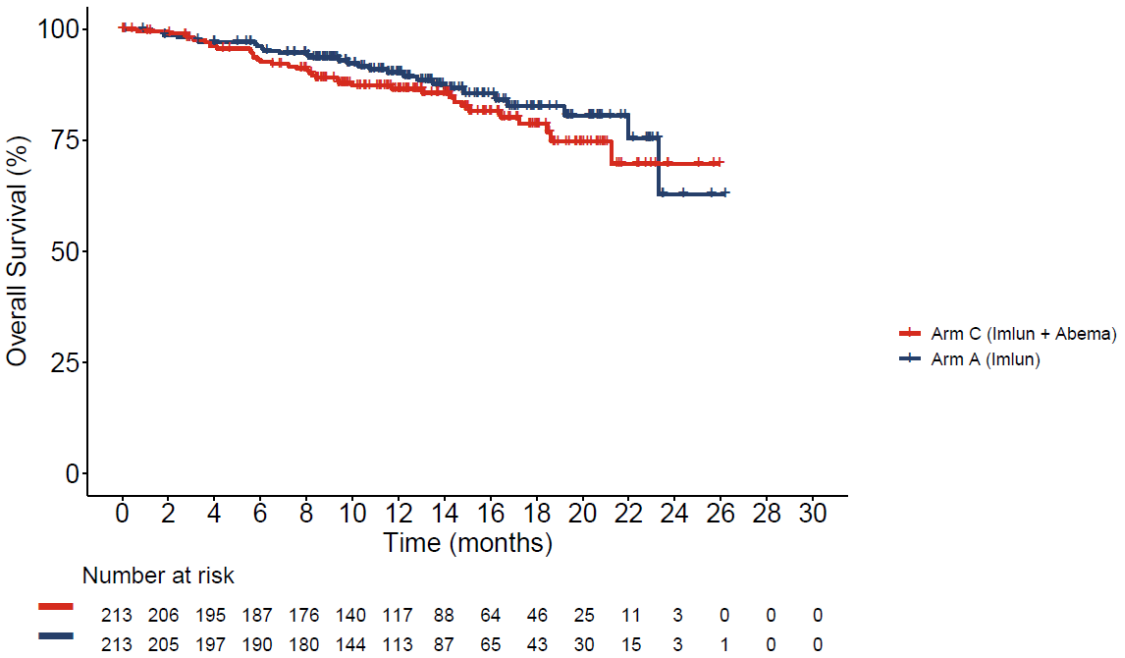
a For minimum and maximum, + indicates a censored observation.

b Stratified by Visceral Metastases Status (CTS) from IWRS, JZLC Prior CDK 4/6 Inhibitor Treatment from IWRS, Region.

c Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Arm A (Imlun).

d 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

Source: CSR Table JZLC.5.26.



Abbreviations: Abema = abemaciclib; Imlun = imlunestrant; OS = overall survival.

図 2.7.3.3-13　OS の Kaplan-Meier 曲線：投与群 C（赤）と投与群 A（青）（JZLC 試験、ITT 集団）

2.7.3.3.2.2.1.4.1　　日本人集団（投与群 C と投与群 A の OS の比較）

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（表 2.7.3.3-24）。投与群 C 及び投与群 A の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-14 に示した。

表 2.7.3.3-24　OS：投与群 C と投与群 A の比較（JZLC 試験、日本人集団）

	Study JZLC, ITT Population	
	Arm C Imlun+Abema N = 24	**Arm A Imlunestrant N = 26**
Survival status, n (%)		
Died	4 (16.7)	1 (3.8)
Censored	20 (83.3)	25 (96.2)
Overall survival (months)		
Median, months (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (21.98, NE)
HR (95% CI) stratified [b, d]	>9.999(0, NE)	
p-value (2 sided) Log-rank stratified [b, d]	0.0443	
Min-max [a]	6.01, 25.03+	0.89+, 23.03+
Rate (%) of overall survival [c]		
12 months (95% CI)	87.1 (65.2, 95.7)	100.0 (100.0, 100.0)
24 months (95% CI)	80.4 (54.8, 92.4)	NR (NE, NE)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; CI = Confidence Interval; HR = Hazard Ratio; Imlun = imlunestrant; ITT = intention to treat; N = total number of subjects in the population within the treatment group; n = number of patients; NE = not estimable; NR = not reached; OS = overall survival.

Note: Quartiles and Overall Survival time rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

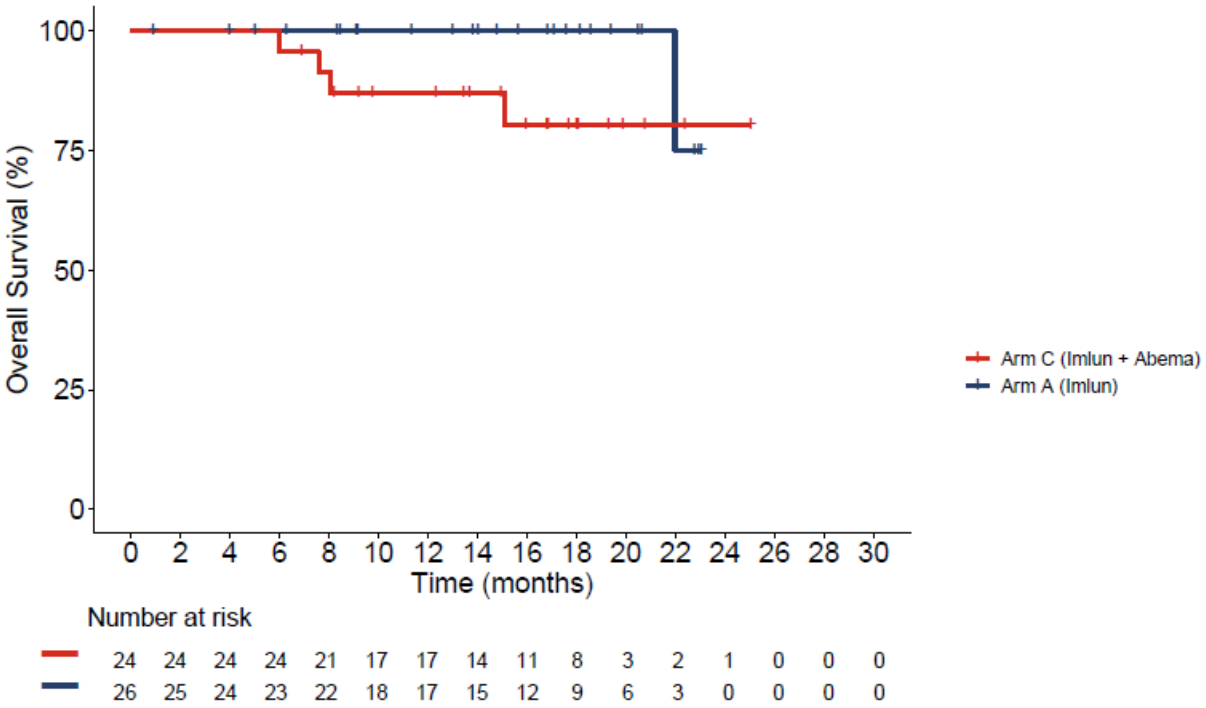
a　For minimum and maximum, + indicates a censored observation.

b　Stratified by Visceral Metastases Status (CTS) from IWRS, JZLC Prior CDK 4/6 Inhibitor Treatment from IWRS, Region.

c　95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

d　Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Arm A (Imlunestrant).

Data cutoff date: 24 Jun 2024



Abbreviations: Abema = abemaciclib; Imlun = imlunestrant; OS = overall survival.

図 2.7.3.3-14　OS の Kaplan-Meier 曲線：投与群 C（赤）と投与群 A（青）（JZLC 試験、日本人集団）

2.7.3.3.2.2.1.5　その他の評価項目（ITT 集団、投与群 C と A の比較）

副次評価項目の ORR、DoR 及び CBR は、投与群 A と比較して投与群 C で高い治療効果が示された（表 2.7.3.3-25、表 2.7.3.3-26）。

ベースラインで測定可能病変を有し、ORR の評価が可能であった被験者は、投与群 A が 169 例、投与群 C が 167 例であった。ORR は、投与群 A が 11.8%（95% CI：7%～16.7%）、投与群 C が 26.9%（95% CI：20.2%～33.7%）であり、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）と比較して投与群 C（11.07 ヵ月）で長かった。（表 2.7.3.3-25）。

CBR は、投与群 A（44.1%）と比較して投与群 C（62.9%）で数値的に高かった（表 2.7.3.3-26）。

表 2.7.3.3-25　ORR 及び DoR の投与群 C と投与群 A の比較（JZLC 試験、ORR 評価可能集団）

Number of ORR-evaluable [a] patients	**Arm C Imlun+Abema N=167**	**Arm A Imlunestrant N=169**
ORR, n (%)	45 (26.9)	20 (11.8)
95% CI for ORR	20.2-33.7	7-16.7
Stratified risk difference (95% CI)[b]	14 (5.9, 22.2)	
Nominal p-value[c]	0.0011	
Median DoR, months (95% CI)	11.07 (9.13, NE)	10.02 (6.57, 15.01)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; CI = confidence interval; DoR = duration of response; Imlun = imlunestrant; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; NE = not estimable; ORR = objective response rate
a per RECIST v1.1
b Risk difference is defined as the incidence rate in Arm C (Imlun+Abema) minus that in Arm A (Imlun), stratified by visceral metastases status from IWRS, prior CDK 4/6i treatment from IWRS, region
c p-value is calculated by Exact Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the randomization strata visceral metastases status from IWRS, prior CDK 4/6i treatment from IWRS, region.
Source: CSR Table JZLC.5.27

表 2.7.3.3-26 CBR の投与群 C と投与群 A の比較（JZLC 試験、ITT 集団）

	Arm C Imlun+Abema N=213	**Arm A Imlunestrant N=213**
BOR in all patients, n (%)		
CR	3 (1.4)	2 (0.9)
PR	42 (19.7)	18 (8.5)
SD	84 (39.4)	78 (36.6)
Non-CR/Non-PD [a]	38 (17.8)	37 (17.4)
PD	33 (15.5)	69 (32.4)
NE	13 (6.1)	9 (4.2)
CBR (CR + PR + SD ≥24 weeks or Non-CR/Non-PD ≥24 weeks)	134 (62.9)	94 (44.1)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate; CR = complete response; Imlun = imlunestrant; ITT = intention to treat; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; SOC = standard of care.
a footnote for pts w/o measurable disease at baseline
Source:CSR Table JZLC.5.27

事後解析として、CNS における PD（新規病変の出現又は既存病変の病勢進行）までの時間を解析した。ITT 集団での CNS における PD の 12 ヵ月累積発現率は、投与群 C で 1.0%（95%CI：0.2～3.4）、投与群 A で 0.5%（95%CI：0.0～2.5）であった。詳細は JZLC 試験の治験総括報告書 Section 5.1.4.9（第 5.3.5.1.1 項）を参照のこと。

2.7.3.3.2.2.1.5.1 日本人集団（投与群 C と投与群 A の ORR、CBR、DCR、及び DoR の比較）

ベースラインで測定可能病変を有し、ORR の評価が可能であった被験者は、投与群 C が 20 例、投与群 A が 18 例であった。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%）であり、投与群 C が投与群 A と比較して数値的に高かった（表 2.7.3.3-27）。

CBR は、投与群 A（61.5%）と比較して投与群 C（66.7%）で数値的に高かった（表 2.7.3.3-28）。

表 2.7.3.3-27 ORR 及び DoR の投与群 C と投与群 A の比較（JZLC 試験、ORR 評価可能かつ日本人集団）

Number of ORR-evaluable [a] patients	**Arm C Imlun+Abema N=18**	**Arm A Imlunestrant N=20**
ORR, n (%)	3 (16.7)	3 (15.0)
95% CI for ORR	0.0-33.9	0.0-30.6
Stratified risk difference (95% CI)[b]	8.6 (-12.7, 29.8)	
Nominal p-value[c]	0.6066	
Median DoR, months (95% CI)	3.71(2.99, NE)	NR (3.71, NE)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; CI = confidence interval; DoR = duration of response; Imlun = imlunestrant; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; NE = not estimable; NR = not reached; ORR = objective response rate

a per RECIST v1.1

b Risk difference is defined as the incidence rate in Arm C (Imlun+Abema) minus that in Arm A (Imlun), stratified by visceral metastases status from IWRS, prior CDK 4/6i treatment from IWRS, region

c p-value is calculated by Exact Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the randomization strata visceral metastases status from IWRS, prior CDK 4/6i treatment from IWRS, region.

表 2.7.3.3-28 CBR の投与群 C と投与群 A の比較（JZLC 試験、日本人集団）

	Arm C Imlun+Abema N=24	**Arm A Imlunestrant N=26**
BOR in all patients, n (%)		
CR	0 (0)	0 (0)
PR	3 (12.5)	3 (11.5)
SD	12 (50.0)	12 (46.2)
Non-CR/Non-PD[a]	4 (16.7)	5 (19.2)
PD	2 (8.3)	5 (19.2)
NE	3 (12.5)	1 (3.8)
CBR (CR + PR + SD ≥24 weeks or Non-CR/Non-PD ≥24 weeks), n (%)	16 (66.7)	16 (61.5)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate; CR = complete response; Imlun = imlunestrant; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.

a for patients without measurable disease at baseline

2.7.3.3.2.2.1.6 補足データ：JZLA 試験でのアベマシクリブとの併用投与の結果

第 2.7.3.2.2 項を参照のこと。

2.7.3.3.2.2.2 *ESR1* 変異検出集団での投与群 C と投与群 A の比較

探索的な解析（PFS と OS 以外は事後解析）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示す。

2.7.3.3.2.2.2.1　治験担当医師評価による PFS（*ESR1* 変異検出集団、投与群 C と投与群 A の比較）

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（表 2.7.3.3-29）。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。投与群 C 及び投与群 A の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-15 に示した。

打ち切りとなった被験者の割合は投与群 C で 46.3%、投与群 A で 22.8%であった（表 2.7.3.3-30）。

表 2.7.3.3-29　PFS：投与群 C と投与群 A の比較（JZLC 試験、*ESR1* 変異検出集団）

	***ESR1*m-d Population**	
	Arm C Imlun+Abema N=67	**Arm A Imlunestrant N=92**
Number of events, n (%)	36 (53.7)	71 (77.2)
Disease progression	32 (47.8)	70 (76.1)
Death without disease progression	4 (6.0)	1 (1.1)
Number of patients censored, n (%)	31 (46.3)	21 (22.8)
Progression-free survival (months) [a,b]		
Median PFS, months (95% CI)	11.10 (7.43, 13.73)	5.49 (3.78, 7.16)
HR (95% CI) stratified	0.531 (0.351, 0.803)	
p-value (2 sided) Log-rank stratified [c]	0.0025	
Duration of follow-up (months)		
Median PFS, months (95% CI)	13.54 (9.23, 13.80)	13.93 (11.07, NE)
25th, 75th percentiles	9.13, 16.62	9.23, -
Rate (%) of progression-free survival [d]		
6 months (95% CI)	65.6 (52.3, 76.1)	41.2 (30.8, 51.4)
12 months (95% CI)	42.1 (27.7, 55.9)	21.7 (13.0, 31.9)

Abbreviations: CI = confidence interval; *ESR1* = estrogen receptor 1; HR = hazard ratio; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; NE = not estimable; max = maximum; min = minimum; PFS = progression-free survival.

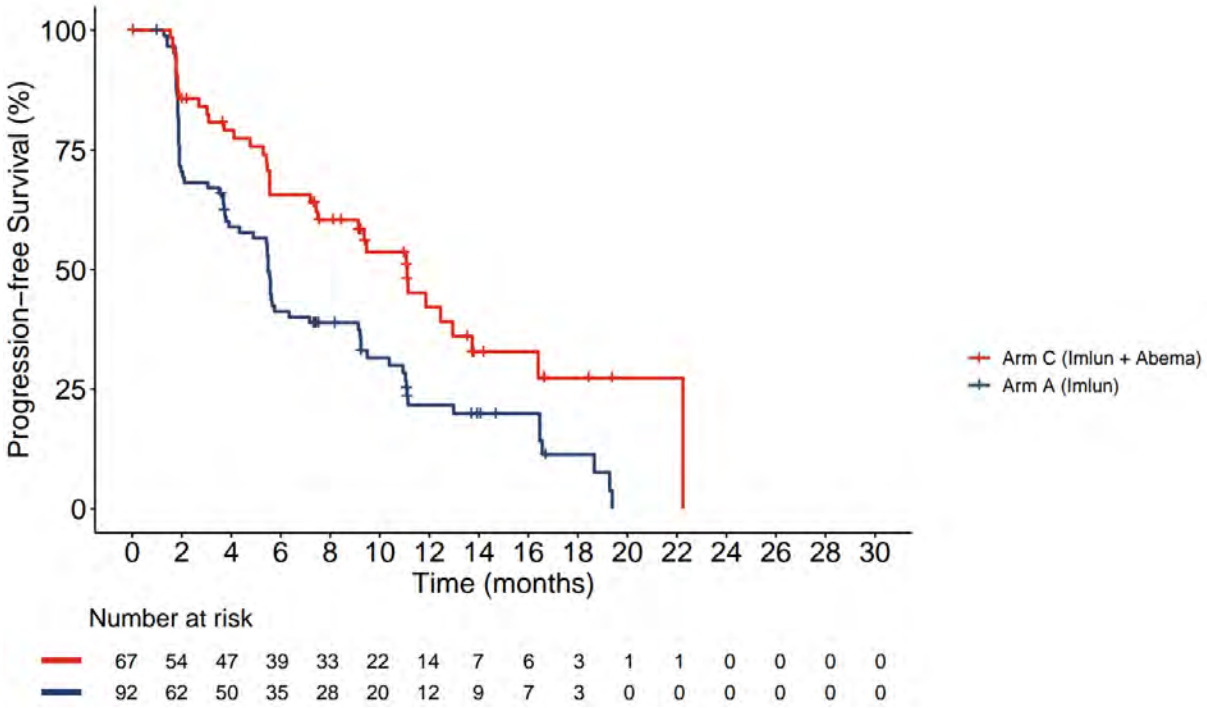
a Estimate based on the Kaplan-Meier method. + = censored observation.

b 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

c Stratified by visceral metastases status from IWRS, JZLC prior CDK6/4i treatment from IWRS, region

d 95% CI and 2-sided p-value for the difference between rates were calculated based on normal approximation

Sources: JZLC CSR Table.8.142



Abbreviation: Abema = abemaciclib; Imlun = imlunestrant; PFS = progression-free survival.
Data cutoff date: 24 Jun 2024.

図 2.7.3.3-15　PFS の Kaplan-Meier 曲線：投与群 C（赤）と投与群 A（青）の比較（JZLC 試験、*ESR1* 変異検出集団）

表 2.7.3.3-30　投与群 C と投与群 A の打ち切りされた被験者と打ち切り理由の要約（JZLC 試験、*ESR1* 変異検出集団）

	***ESR1*m-d Population**	
	Arm C Imlun+Abema N=67	**Arm A Imlunestrant N=92**
Number of Patients censored, n (%)	31 (46.3)	21 (22.8)
Reason censored, n (%)		
No Post-Baseline Tumor Assessment, n (%)	2 (3.0)	2 (2.2)
Start of New Anti-Cancer Therapy, n (%)	2 (3.0)	4 (4.3)
No documented PD with regular assessment, n (%)	24 (35.8)	15 (16.3)
Death or PD after two or more missed tumor Assessments, n (%)	2 (3.0)	0
Withdrawal by Subject, n (%)	1 (1.5)	0

Abbreviations: Abema = abemaciclib; *ESR1* = estrogen receptor 1; Imlun = imlunestrant; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; PD = progressive disease.
Sources: JZLC CSR Table.8.142

2.7.3.3.2.2.2.1.1 日本人 *ESR1* 変異検出集団（投与群 C と投与群 A の PFS の比較）

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（表 2.7.3.3-31）。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 2.7.3.3-16 に示した。

表 2.7.3.3-31 PFS：投与群 C と投与群 A の比較（JZLC 試験、日本人 *ESR1* 変異検出集団）

	Japanese *ESR1*m-d Population	
	Arm C Imlun+Abema N=4	**Arm A Imlunestrant N=7**
Number of events, n (%)	3 (75.0)	4 (57.1)
Disease progression	3 (75.0)	4 (57.1)
Number of patients censored, n (%)	1 (25.0)	3 (42.9)
Progression-free survival (months) [a]		
Median PFS, months (95% CI)	8.61 (1.77, NE)	11.10 (2.10, NE)
HR (95% CI) stratified [b]	1.562(0.208, >9.999)	
p-value (2 sided) Log-rank stratified [c]	p = 0.6622	
Restricted Mean (95% CI) with restriction time = 0.00 month [d]		
Months (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)
Difference	- (- , -)	
Nominal p-value (2-sided) [c, e]	p = -	
Duration of follow-up (months)		
Median PFS, months (95% CI)	16.66 (NE, NE)	16.69 (7.33, NE)
25th, 75th percentiles	16.66, 16.66	7.43, 16.69
Rate (%) of progression-free survival [f]		
6 months (95% CI)	50.0 (5.8, 84.5)	71.4 (25.8, 92.0)
12 months (95% CI)	50.0 (5.8, 84.5)	23.8 (1.0, 63.8)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; CI = confidence interval; *ESR1* = estrogen receptor 1; HR = hazard ratio; Imlun = imlunestrant; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; NE = not estimable; max = maximum; min = minimum; PFS = progression-free survival.

a For minimum and maximum, + indicates a censored observation.

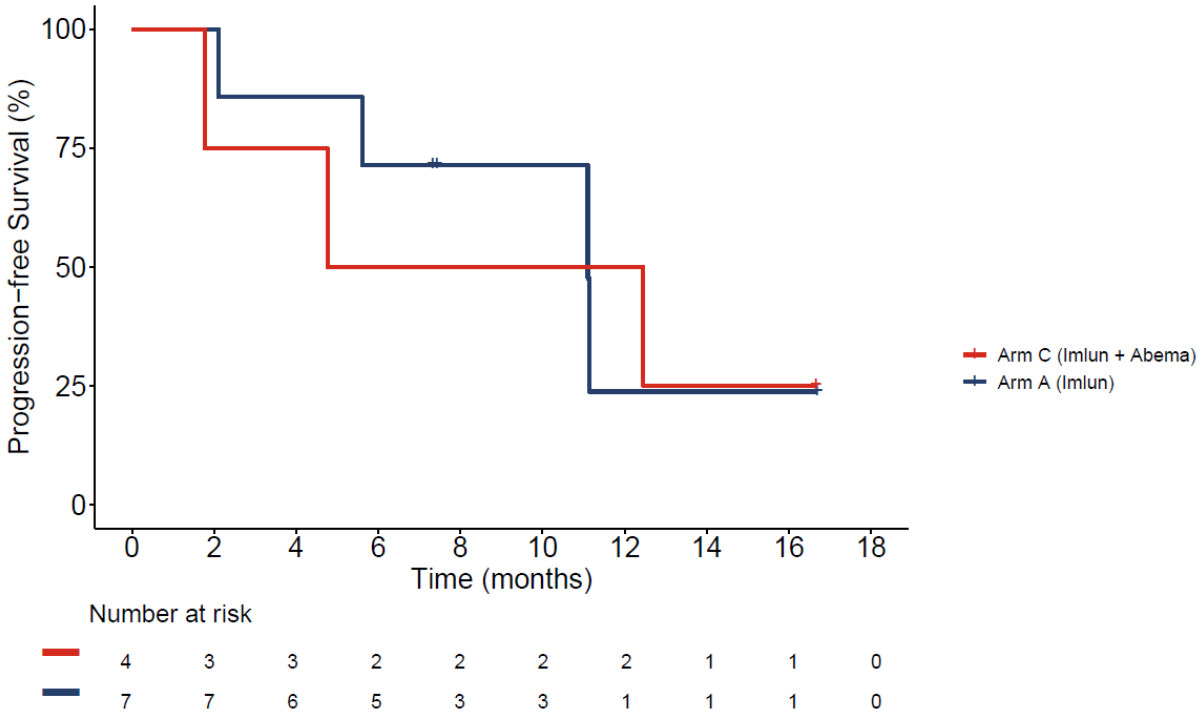
b Stratified by Visceral Metastases Status (CTS) from IWRS, JZLC Prior CDK 4/6 Inhibitor Treatment from IWRS, Region.

c Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Arm A (Imlun).

d Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates is <=0.075.

e 2-sided p-value based on normal approximation.

f 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.



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

図 2.7.3.3-16　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）

2.7.3.3.2.2.2.2　OS（*ESR1* 変異検出集団、投与群 C と投与群 A の OS の比較）

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（表 2.7.3.3-32）。投与群 C 及び投与群 A の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-17 に示した。

表 2.7.3.3-32　OS：投与群 C と投与群 A の比較（JZLC 試験、*ESR1* 変異検出集団）

	***ESR1*m-d Population**	
	Arm C Imlun+Abema N=67	**Arm A Imlunestrant N=92**
Survival status, n (%)		
Died	11 (16.4)	13 (14.1)
Censored	56 (83.6)	79 (85.9)
Overall survival (months)		
Median, months (95% CI)	NR (18.46, NE)	23.29 (21.98, NE)
HR (95% CI) stratified [b]	1.519 (0.660, 3.496)	
p-value (2 sided) Log-rank stratified [d]	0.3229	
Min-max [a]	0.43+, 23.69+	0.07+, 26.18+
Rate (%) of overall survival		
12 months (95% CI)	86.7 (75.0, 93.1)	90.8 (81.4, 95.5)
24 months (95% CI)	NE (NE, NE)	35.0 (1.7, 76.2)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; CI = confidence interval; *ESR1* = estrogen receptor 1; HR = hazard ratio; Imlun = imlunestrant; max = maximum; min = minimum; N = total number of subjects in the population within the treatment group;n = number of patients in the specified category; NE = not estimable; NR = not reached; OS = overall survival.

Note: Quartiles and Overall Survival time rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.

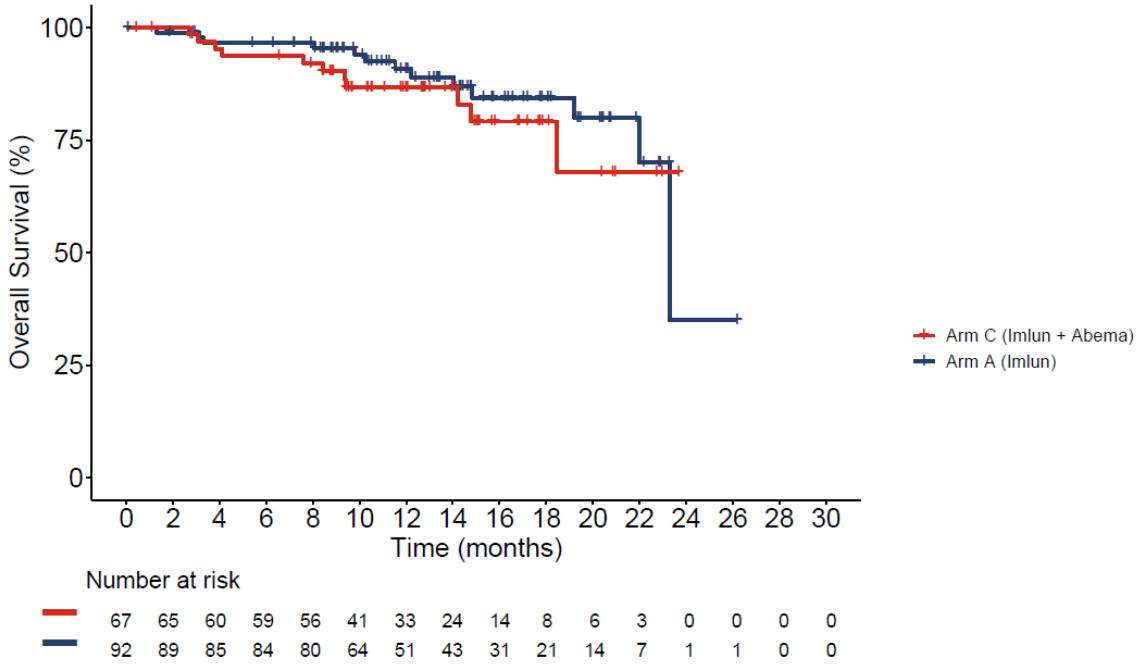
a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation.

b - Stratified by Visceral Metastases Status (CTS) from IWRS, JZLC Prior CDK 4/6 Inhibitor Treatment from IWRS.

c - 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

d - Treatment Effect/Difference/p-values are computed based on comparator Arm A (Imlunestrant).

Data cutoff date: 24 Jun 2024.



Abbreviation: Abema = abemaciclib; *ESR1* = estrogen receptor 1; Imlun = imlunestrant; OS = overall survival.
Data cutoff date: 24 Jun 2024.

図 2.7.3.3-17　OS 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）

2.7.3.3.2.2.2.2.1　　日本人 *ESR1* 変異検出集団（投与群 C と投与群 A の OS の比較）

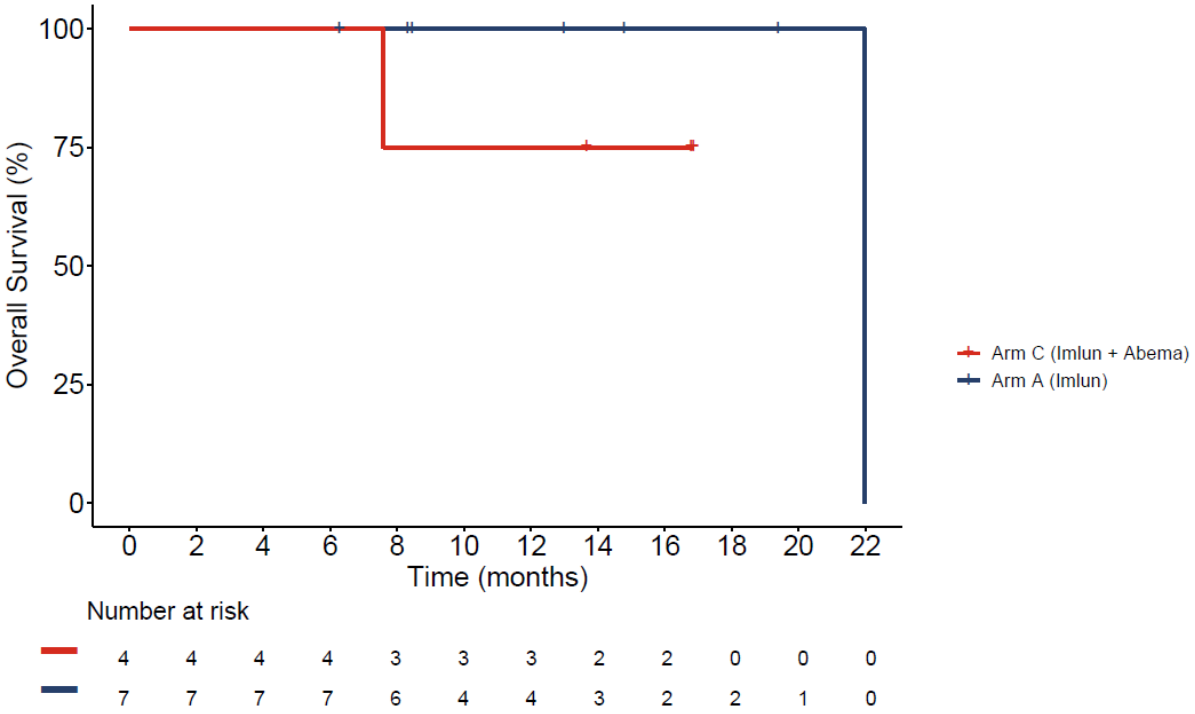
データカットオフ時点では、OS のイベントが十分に集積されておらず、投与群 C では死亡 1 例（25.0%）、打ち切り率 75.0%、投与群 A では死亡 1 例（14.3%）、打ち切り率 85.7%であった（表 2.7.3.3-33）。投与群 C 及び投与群 A の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-18 に示した。

表 2.7.3.3-33　OS：投与群 C と投与群 A の比較（JZLC 試験、日本人 *ESR1* 変異検出集団）

	Japanese *ESR1*m-d Population	
	Arm C Imlun+Abema N=4	**Arm A Imlunestrant N=7**
Survival status, n (%)		
Died	1 (25.0)	1 (14.3)
Censored	3 (75.0)	6 (85.7)
Overall survival (months)		
Median, months (95% CI)	NR (7.59, NE)	21.98 (NE, NE)
HR (95% CI) stratified	>9.999 (0, NE)	
p-value (2 sided) Log-rank stratified [c]	p = 0.3173	
Min-max	7.59, 16.85+	6.28+, 21.98
Rate (%) of overall survival		
12 months (95% CI)	75.0 (12.8, 96.1)	100.0 (100.0, 100.0)
24 months (95% CI)	NR (NE, NE)	0.0 (NE, NE)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; CI = confidence interval; *ESR1* = estrogen receptor 1; HR = hazard ratio; Imlun = imlunestrant; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in

the specified category; NE = not estimable; NR = not reached; OS = overall survival.



Abbreviation: Abema = abemaciclib; *ESR1* = estrogen receptor 1; Imlun = imlunestrant; OS = overall survival.
Data Cutoff Date: 24 Jun 2024.

図 2.7.3.3-18　OS の Kaplan-Meier 曲線：投与群 C（赤）と投与群 A（青）（JZLC 試験、日本人 *ESR1* 変異検出集団）

2.7.3.3.2.2.2.3　ORR、CBR、及び DoR（*ESR1* 変異検出集団、投与群 C と投与群 A の比較）

ベースラインで測定可能病変を有し、ORR の評価が可能であった被験者は、投与群 C が 54 例、投与群 A が 74 例であった。ORR は、投与群 A が 14.9%（95% CI：6.8%～23.0%）、投与群 C が 35.2%（95% CI：22.4%～47.9%）であり、投与群 A と比較して投与群 C で高かった（表 2.7.3.3-34）。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（表 2.7.3.3-34）。

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（表 2.7.3.3-35）。

表 2.7.3.3-34　ORR 及び DoR の投与群 C と投与群 A の比較（JZLC 試験、ORR 評価可能かつ *ESR1* 変異検出集団）

Number of ORR-evaluable [a] patients	**Arm C Imlun+Abema N=54**	**Arm A Imlunestrant N=74**
ORR, n (%)	19 (35.2)	11 (14.9)
95% CI for ORR	22.4-47.9	6.8-23.0
Stratified risk difference (95% CI)[b]	19.5 (4.2-34.9)	
Nominal p-value[c]	0.0110	
Median DoR, months (95% CI)	10.15 (7.43, NE)	10.02 (3.55, NE)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; CI = confidence interval; DoR = duration of response; *ESR1* = estrogen receptor 1; Imlun = imlunestrant; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; NE = not estimable; ORR = objective response rate.
a per RECIST v1.1
b Risk difference is defined as the incidence rate in Arm C (Imlun+Abema) minus that in Arm A (Imlun), stratified by visceral metastases status from IWRS, prior CDK 4/6i treatment from IWRS, region
c p-value is calculated by Exact Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the randomization strata visceral metastases status from IWRS, prior CDK 4/6i treatment from IWRS, region.

表 2.7.3.3-35 CBR の投与群 C と投与群 A の比較（JZLC 試験、*ESR1* 変異検出集団）

	Arm C Imlun+Abema N=67	**Arm A Imlunestrant N=92**
BOR in all patients, n (%)		
CR	1 (1.5)	1 (1.1)
PR	18 (26.9)	10 (10.9)
SD	25 (37.3)	34 (37.0)
Non-CR/Non-PD [a]	10 (14.9)	15 (16.3)
PD	10 (14.9)	27 (29.3)
NE	3 (4.5)	5 (5.4)
CBR (CR + PR + SD ≥24 weeks or Non-CR/Non-PD ≥24 weeks), n (%)	44 (65.7)	42 (45.7)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate; CR = complete response; *ESR1* = estrogen receptor 1; Imlun = imlunestrant; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.
a For patients without measurable disease at baseline

2.7.3.3.2.2.2.3.1 日本人集団（*ESR1* 変異検出集団、投与群 C と投与群 A の比較）

ベースラインで測定可能病変を有し、ORR の評価が可能であった被験者は、投与群 A が 5 例、投与群 C が 3 例であった。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 2.7.3.3-36、表 2.7.3.3-37）。

表 2.7.3.3-36 ORR 及び DoR の投与群 C と投与群 A の比較（JZLC 試験、ORR 評価可能かつ日本人 *ESR1* 変異検出集団）

Number of ORR-evaluable [a] patients	**Arm C Imlun+Abema N=3**	**Arm A Imlunestrant N=5**
ORR, n (%)	1 (33.3)	2 (40.0)
95% CI for ORR	0.0-86.7	0.0-82.9
Rate difference (95% CI)	-33.3 (-86.7, 20.0)	
Median DoR, months	2.99	3.71

Abbreviations: Abema = abemaciclib; CI = confidence interval; DoR = duration of response; *ESR1* = estrogen receptor 1; Imlun = imlunestrant; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; ORR = objective response rate.
a per RECIST v1.1

表 2.7.3.3-37 CBR の投与群 C と投与群 A の比較（JZLC 試験、日本人 *ESR1* 変異検出集団）

	Arm C Imlun+Abema N=4	**Arm A Imlunestrant N=7**
BOR in all patients, n (%)		
CR	0 (0)	0 (0)
PR	1 (25.0)	2 (28.6)
SD	2 (50.0)	2 (28.6)
Non-CR/Non-PD[a]	0 (0)	2 (28.6)
PD	1 (25.0)	1 (14.3)
NE	0 (0)	0 (0)
CBR (CR + PR + SD ≥24 weeks or Non-CR/Non-PD ≥24 weeks), n (%)	3 (75.0)	6 (85.7)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate; CR = complete response; *ESR1* = estrogen receptor 1; Imlun = imlunestrant; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.

a For patients without measurable disease at baseline

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

JZLC 試験でイムルネストラントを単剤投与及びアベマシクリブと併用投与したときの用法・用量を 400 mg 1 日 1 回投与とした。

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腺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 の用量を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 回単剤投与した 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 HR+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 HR+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。

その後実施した母集団 PK 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。

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 Ki-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。

曝露-反応関係の詳細については、第 2.7.2.3.11 項を参照のこと。

＜日本人患者での推奨用法･用量の検討＞

日本人集団でも、400 mg 1 日 1 回投与は適切と考える。以下の理由を考慮すると、*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、日本人患者を含めて有効性が期待できると考える。

- 薬物動態に日本人と外国人とで明らかな差がない（第 2.7.2 項）。
- *ESR1* 変異検出集団に日本人は 17 例（投与群 A：11 例、投与群 B：6 例）含まれ、PFS の中央値は投与群 B（6.98 ヵ月）と比較して投与群 A（11.14 ヵ月）で長く、投与群 B に対する投与群 A の PFS のハザード比は 0.257 であった。このことから、日本人でも全体集団と同様に良好な結果が認められた（第 2.7.3.3.2.1.2.1.3 項）。
- *ESR1* 変異検出集団と全体集団の安全性プロファイルには臨床的に意味のある違いが認められず、さらに全体集団と日本人集団の安全性プロファイルにも臨床的に意味のある違いが認められなかった（第 2.7.4 項）。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

該当なし。

【参考文献】

1. Amit O, Mannino F, Stone AM, et al. Blinded independent central review of progression in cancer clinical trials: results from a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2011;47(12):1772-1778. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.02.013
2. Arora S, Narayan P, Osgood CL, et al. U.S. FDA drug approvals for breast cancer: a decade in review. *Clin Cancer Res*. 2022;28(6):1072-1086. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-2600
3. 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. https://doi.org/10.1007/s10549-024-07376-w
4. 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. *J Clin Oncol*. 2022;40(28):3246-3256. https://doi.org/10.1200/JCO.22.00338
5. Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Stat Med*. 2009;28(4):586-604. https://doi.org/10.1002/sim.3495
6. 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. https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103756
7. Dello Russo C, Navarra P. Local investigators significantly overestimate overall response rates compared to blinded independent central reviews in uncontrolled oncology trials: a comprehensive review of the literature. *Front Pharmacol.* 2022;13:858354. https://doi.org/10.3389%2Ffphar.2022.858354
8. 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):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
9. [FDA] United States Food and Drug Administration. FDA approves alpelisib for metastatic breast cancer. Published May 24, 2019. Accessed February 08, 2024. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-alpelisib-metastatic-breast-cancer
10. Jeselsohn R, Buchwalter G, De Angelis C, et al. ESR1 mutations—a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(10):573-583. doi:10.1038/nrclinonc.2015.117
11. 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
12. Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM, et al. Efficacy and safety of abemaciclib, an inhibitor of CDK4 and CDK6, for patients with breast cancer, non-small cell lung cancer, and other solid tumors. *Cancer Discov*. 2016;6(7):740-753. https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-16-0095
13. Seidman AD, Maues J, Tomlin T, et al. The evolution of clinical trials in metastatic breast cancer: design features and endpoints that matter. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:1-11. https://doi.org/10.1200/edbk_280451

イムルリオ錠 200mg

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4　臨床的安全性 1
2.7.4.1　医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験 4
2.7.4.1.1.2　安全性評価の解析対象集団 8
2.7.4.1.1.3　解析方法 12
2.7.4.1.1.3.1　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 12
2.7.4.1.1.3.2　有害事象 12
2.7.4.1.1.3.3　注目すべき有害事象（AESI） 13
2.7.4.1.1.3.4　その他の重要な有害事象 14
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 14
2.7.4.1.2.1　曝露状況 14
2.7.4.1.2.2　投与変更状況 17
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 17
2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 17
2.7.4.1.3.2　併用薬 18
2.7.4.2　有害事象 19
2.7.4.2.1　有害事象の解析（イムルネストラント単剤投与） 19
2.7.4.2.1.1　有害事象の要約 19
2.7.4.2.1.2　比較的よく見られる有害事象 21
2.7.4.2.1.2.1　SOC（器官別大分類）別の有害事象 21
2.7.4.2.1.2.2　PT 別の有害事象 22
2.7.4.2.1.2.3　治験薬との因果関係が否定できない有害事象 24
2.7.4.2.1.2.3.1　用量制限毒性（DLT） 25
2.7.4.2.1.3　グレード 3 以上の有害事象 26
2.7.4.2.1.4　死　亡 27
2.7.4.2.1.5　その他の重篤な有害事象 31
2.7.4.2.1.6　その他の重要な有害事象 32
2.7.4.2.1.6.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 32
2.7.4.2.1.6.2　治験薬の投与変更に至った有害事象 33
2.7.4.2.1.6.3　注目すべき有害事象（AESI） 35
2.7.4.2.1.6.3.1　トランスアミナーゼ上昇 35
2.7.4.2.1.6.4　その他の重要と考えられる有害事象 38
2.7.4.2.1.6.4.1　下痢 38
2.7.4.2.1.6.4.2　悪心 40
2.7.4.2.1.6.4.3　間質性肺疾患 41
2.7.4.2.1.7　器官別又は症候群別有害事象の解析 43
2.7.4.2.1.8　その他の試験 43
2.7.4.2.2　有害事象の解析（アベマシクリブとの併用投与） 44
2.7.4.2.2.1　有害事象の要約 44
2.7.4.2.2.2　比較的よく見られる有害事象 46
2.7.4.2.2.2.1　SOC（器官別大分類）別の有害事象 46
2.7.4.2.2.2.2　PT 別の有害事象 47
2.7.4.2.2.2.3　治験薬との因果関係が否定できない有害事象 50
2.7.4.2.2.3　グレード 3 以上の有害事象 52
2.7.4.2.2.4　死　亡 53
2.7.4.2.2.5　その他の重篤な有害事象 57
2.7.4.2.2.6　その他の重要な有害事象 58
2.7.4.2.2.6.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 58

2.7.4.2.2.6.2　治験薬の投与変更に至った有害事象 59
2.7.4.2.2.6.3　注目すべき有害事象（AESI） 63
2.7.4.2.2.6.3.1　トランスアミナーゼ上昇 63
2.7.4.2.2.6.4　アベマシクリブの注目すべき有害事象（AESI） 65
2.7.4.2.2.6.4.1　好中球減少症 65
2.7.4.2.2.6.4.2　感染症関連事象 67
2.7.4.2.2.6.4.3　静脈血栓塞栓症 68
2.7.4.2.2.6.5　その他の重要と考えられる有害事象 68
2.7.4.2.2.6.5.1　下痢 69
2.7.4.2.2.6.5.2　悪心 70
2.7.4.2.2.6.5.3　間質性肺疾患 72
2.7.4.2.2.7　器官別又は症候群別有害事象の解析 74
2.7.4.2.2.7.1　安全性及び忍容性に関する患者報告アウトカム 74
2.7.4.2.2.7.1.1　PRO-CTCAE の注射部位疼痛及び注射部位腫脹（投与群 B） 74
2.7.4.2.2.7.1.2　PRO-CTCAE の下痢 74
2.7.4.2.3　個別有害事象の文章による説明 75
2.7.4.3　臨床検査値の評価 75
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 76
2.7.4.4.1　バイタルサイン 76
2.7.4.4.2　心電図 76
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 77
2.7.4.5.1　内因性要因 77
2.7.4.5.2　外因性要因 78
2.7.4.5.3　日本人集団と全体集団の安全性の比較 78
2.7.4.5.3.1　曝露状況（日本人集団） 78
2.7.4.5.3.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性及びその他の特性（日本人集団） 79
2.7.4.5.3.3　有害事象の解析（日本人集団） 80
2.7.4.5.3.3.1　有害事象の要約（日本人集団） 80
2.7.4.5.3.3.2　比較的よく見られる有害事象（日本人集団） 81
2.7.4.5.3.3.3　死亡（日本人集団） 83
2.7.4.5.3.3.4　重篤な有害事象（日本人集団） 85
2.7.4.5.3.3.5　治験薬の投与中止に至った有害事象（日本人集団） 85
2.7.4.5.3.3.6　治験薬の投与変更に至った有害事象（日本人集団） 86
2.7.4.5.3.4　注目すべき有害事象（AESI；日本人集団） 88
2.7.4.5.3.4.1　トランスアミナーゼ上昇（日本人集団） 88
2.7.4.5.3.5　その他の重要と考えられる有害事象（日本人集団） 89
2.7.4.5.3.5.1　下痢（日本人集団） 89
2.7.4.5.3.5.2　悪心（日本人集団） 90
2.7.4.5.3.5.3　間質性肺疾患（日本人集団） 91
2.7.4.5.3.6　アベマシクリブの注目すべき有害事象（AESI）（日本人集団） 94
2.7.4.5.4　薬物相互作用 94
2.7.4.5.4.1　代謝を介した薬物相互作用の可能性 94
2.7.4.5.4.2　トランスポーターを介する薬物相互作用の可能性 95
2.7.4.5.4.3　他の薬剤がイムルネストラントの薬物動態に及ぼす影響 95
2.7.4.5.4.4　薬物相互作用の結論 96
2.7.4.5.5　妊娠及び授乳時の使用 96
2.7.4.5.6　過量投与 97
2.7.4.5.7　薬物乱用 97
2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象 97
2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 97
2.7.4.6　市販後データ 97

2.7.4　臨床的安全性

略語一覧

略語	定義
AESI	注目すべき有害事象（adverse event of special interest）
AI	アロマターゼ阻害剤（aromatase inhibitor）
ALP	アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
$AUC_{0\text{-}tlast}$	0 時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration）
$AUC_{0\text{-}\infty}$	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）
BCRP	乳癌耐性タンパク質（breast cancer resistance protein）
CDK4/6 阻害剤	サイクリン依存性キナーゼ 4 及び 6 阻害剤（cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma drug concentration）
CSR	治験総括報告書（clinical study report）
CTCAE	有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）
CYP	シトクロム P450（cytochrome P450）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
EBC	早期乳癌（early breast cancer）
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group）
EEC	子宮類内膜癌（endometrial endometrioid cancer）
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）
ESR1	エストロゲン受容体 1（estrogen receptor 1）
HER2-	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 陰性（human epidermal growth factor receptor 2 negative）
ILD	間質性肺疾患（interstitial lung disease）
ILDAC	ILD 評価委員会
ITT	intent to treat
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（medical dictionary for regulatory activities）
NCI	米国国立癌研究所（National Cancer Institute）
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）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）

PRO	患者報告アウトカム（patient-reported outcome）
PS	performance status
PT	基本語（Preferred Term）
QTc	心拍数で補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate）
SAE	重篤な有害事象（serious adverse event）
SMQ	MedDRA 標準検索式（standard MedDRA queries）
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）
TE-SAE	重篤な TEAE（treatment-emergent serious adverse event）
ULN	基準範囲上限（upper limit of normal）

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

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。

本申請では、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て本剤単剤及びアベマシクリブとの併用投与の有効性及び安全性を評価した国際共同第 3 相臨床試験である JZLC 試験、並びにイムルネストラントの用量設定根拠として用いた ER+局所進行又は転移・再発乳癌、及び ER+再発性又は転移性 EEC 患者を対象とした第 1a/1b 相試験である JZLA 試験を主な安全性評価に用いた。補足的に、当該 2 試験について解析セットの対象被験者数を増やすことでより稀な事象の評価が可能となるよう IDB を構築し、併合解析により本剤単剤及びアベマシクリブ併用時の安全性プロファイルを評価した。

JZLB 試験（海外第 1 相）は、早期乳癌を対象として約 2 週間の短期間投与での生物学的作用を評価する薬力学試験であり、転移・再発乳癌での臨床効果を評価する JZLA 及び JZLC 試験とは異なる試験デザインであるため IDB には含めなかった。

また、本申請のデータパッケージに含まれる、健康被験者又は肝機能障害を有する被験者を対象とした 5 件の臨床薬理試験については M2.7.6 に安全性結果の概要を示した。

【臨床試験デザインの概略】

JZLC 試験（国際共同第 3 相試験）

JZLC 試験は、ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌を有し、AI 単剤投与又は CDK4/6 阻害剤との併用投与による治療歴のある患者を対象に、イムルネストラント（投与群 A）、標準内分泌療法（治験担当医師がフルベストラント又はエキセメスタン単剤投与を選択）（投与群 B）、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）を比較する、第 3 相、国際共同、無作為化、非盲検、並行群間試験である。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、投与群 C を追加後は被験者を各群 1：1：1 の比で、層別因子を用いて無作為に割り付けた。主要目的は、ITT 集団で PFS について投与群 A と投与群 B を比較すること、*ESR1* 変異検出集団で PFS について投与群 A と投与群 B を比較すること、及び ITT 集団で PFS について投与群 C と投与群 A を比較することである。なお、無作為割付には以下の層別因子を用いた：

- CDK4/6 阻害剤による前治療歴（あり／なし）
- 内臓転移（あり／なし）、内臓には肺、肝臓、脳、胸膜、腹膜を含む
- 地域（東アジア、北米又は西欧、その他）

JZLA 試験（国際共同第 1a/1b 相試験）

JZLA 試験は、ER+の局所進行又は転移・再発乳癌患者、及び ER+の再発・治療抵抗性又は転移性 EEC 患者を対象に、イムルネストラントを単剤投与又は他の抗がん剤と併用投与する第 1a/1b 相試験である。主要目的は、単剤投与及び他の抗がん剤と併用投与されるイムルネストラントの第 2 相試験での推奨用量を特定することである。

JZLB 試験（海外第 1 相試験）

JZLB 試験は、閉経後の女性で、手術予定のある ER+/HER2-の早期乳癌患者を対象に、術前にイムルネストラントを約 2 週間投与したときの生物学的作用を評価する第 1 相、非盲検試験（術前 Window of Opportunity 試験）である。本試験の主要目的は、イムルネストラントを 200、400、及び 800 mg で投与したときの腫瘍での ER 発現の変化を評価することである。

安全性評価に用いた各試験の試験デザインの詳細は、JZLC 試験は第 2.7.3.1.2 項に、その他の試験は第 2.7.6 項に示した。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象被験者	用法・用量	登録被験者数	試験の進行状況
評価	国際共同	JZLC (J2J-OX-JZLC)	3	多施設共同、無作為化、非盲検試験	内分泌療法歴を有する ER+/HER2-の局所進行又は転移・再発乳癌患者	**投与群 A：**イムルネストラント 400 mg を QD 経口投与 **投与群 B：**治験担当医師が無作為化前に選択した内分泌療法 • エキセメスタン 25 mg を QD 経口投与 又は • フルベストラント 500 mg を初回、2 週後、4 週後、その後は 4 週に 1 回筋肉内投与 **投与群 C：**イムルネストラント+アベマシクリブ • イムルネストラント 400 mg を QD 経口投与 • アベマシクリブ 150 mg を BID 経口投与	**投与群 A：**331 例 **投与群 B：**330 例 **投与群 C：**213 例	実施中
評価	国際共同	JZLA (J2J-MC-JZLA)	1a/1b	多施設共同、非盲検試験	ER+の局所進行又は転移・再発乳癌患者、及び ER+の再発・治療抵抗性又は転移性 EEC 患者	**第 1a 相：** ***コホート A1-A6 (MBC, EEC):*** イムルネストラント (200、400、600、800、及び 1200 mg) **第 1b 相：**イムルネストラント 400 mg ***コホート E1 (MBC):*** イムルネストラント+アベマシクリブ ***コホート E2 (MBC):*** イムルネストラント+治験担当医師が選択した AI (アナストロゾール、エキセメスタン、又はレトロゾール) ***コホート E3 (MBC):*** イムルネストラント ***コホート E4 (MBC):*** イムルネストラント+エベロリムス ***コホート E5 (MBC):*** イムルネストラント+ alpelisib ***コホート E6 (MBC):*** イムルネストラント+トラスツズマブ ***コホート E7 (MBC):*** イムルネストラント+トラスツズマブ+アベマシクリブ ***コホート E8 (EEC):*** イムルネストラント ***コホート E9 (EEC):*** イムルネストラント+アベマシクリブ	**第 1a 相：** ***コホート A1-A6：*** 81 例 **第 1b 相：** ***コホート E1/E2：***88 例 ***コホート E3/E4/E5：***103 例 ***コホート E6/E7：***40 例 ***コホート E8/E9：***67 例 ***コホート E10：***6 例	実施中

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象被験者	用法・用量	登録被験者数	試験の進行状況
						コホート E10 (MBC): イムルネストラント+トラスツズマブ+ペルツズマブ		
参考	海外	JZLB (J2J-MC-JZLB)	1	無作為化、非盲検、術前投与試験	閉経後の女性で、ステージ I～III の ER+/HER2-の乳癌患者	イムルネストラント 200、400、及び 800 mg	**200 mg コホート:** 28 例 **400 mg コホート:** 30 例 **800 mg コホート:** 29 例	完了

略語：BID = 1 日 2 回、EEC = 子宮類内膜癌、ER+ = エストロゲン受容体陽性、HER2− = ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 陰性、MBC = 転移・再発乳癌、QD = 1 日 1 回

2.7.4.1.1.2 安全性評価の解析対象集団

本項での JZLC 試験及び JZLA 試験の安全性評価には、400 mg を開始用量として少なくとも 1 回以上イムルネストラントの投与を受けている被験者を含めた。主な評価事項は下記の 2 点であった。

- イムルネストラント単剤投与：JZLC 試験の投与群 A 対 B、JZLA 試験での単剤投与
- イムルネストラントとアベマシクリブの併用投与：JZLC 試験の投与群 C 対 A、JZLA 試験でのイムルネストラントとアベマシクリブ併用投与

また、JZLB 試験でイムルネストラント 400 mg の投与コホートでの安全性も評価した。

安全性解析対象集団の詳細を表 2.7.4.1-2 に示す。この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に関する、主要解析、補助解析、及び併合解析の詳細は Integrated SAP（第 5.3.5.3.1 項 iSAP v.[redacted]）の第 1.3 項に示した。

表 2.7.4.1-2　安全性評価に用いた解析対象集団

解析セット	対象被験者	試験名	投与群	イムルネストラントの用量	各解析セットに含まれる被験者数
イムルネストラント単剤投与					
単剤－主要解析対象集団	局所進行又は転移・再発乳癌患者 (ER+/HER2-)	JZLC	投与群 A、投与群 B	400 mg	投与群 A：327 例 投与群 B：324 例
単剤－補助解析対象集団		JZLC JZLA	JZLC 投与群 A、投与群 B JZLA－400 mg 単剤投与 (第 1a 相の開始用量 400 mg、第 1b 相コホート E3 の開始用量 400 mg)	400 mg	JZLC 投与群 A：327 例 JZLC 投与群 B：324 例 JZLA：51 例
単剤－併合解析対象集団			JZLC 投与群 A JZLA－400 mg 単剤投与 (第 1a 相の開始用量 400 mg、第 1b 相コホート E3 の開始用量 400 mg) すべてのイムルネストラント単剤投与 (JZLC 投与群 A 及び JZLA－400 mg 単剤投与)	400 mg	JZLC 投与群 A：327 例 JZLA：51 例 イムルネストラントを単剤投与されたすべての被験者：378 例
単剤－EBC 解析対象集団	EBC	JZLB	400 mg	400 mg	30 例
アベマシクリブとの併用投与					
併用－主要解析対象集団	局所進行又は転移・再発乳癌患者 (ER+/HER2-)	JZLC	投与群 A、投与群 C	400 mg	投与群 A：327 例 投与群 C：208 例
併用－補助解析対象集団		JZLC JZLA	JZLC 投与群 A、投与群 C JZLA－アベマシクリブ併用投与 (開始用量 400 mg のコホート E1)	400 mg	JZLC 投与群 A：327 例 JZLC 投与群 C：208 例 JZLA：38 例
併用－併合解析対象集団			JZLC 投与群 C JZLA－アベマシクリブ併用投与 (開始用量 400 mg のコホート E1) すべてのアベマシクリブ併用投与 (JZLC 投与群 C 及び JZLA－アベマシクリブ併用投与) すべてのイムルネストラント単剤投与	400 mg	JZLC 投与群 C：208 例 JZLA でアベマシクリブを併用投与されたすべての被験者：38 例 アベマシクリブを併用投与されたすべての被験者：246 例 イムルネストラントを単剤投与されたすべての被験者：378 例

略語：EBC = 早期乳癌、ER+ = エストロゲン受容体陽性、HER2- = ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 陰性

<u>イムルネストラント単剤投与</u>

- 単剤－主要解析対象集団（Primary monotherapy analysis set）

  JZLC 試験で局所進行又は転移性・再発乳癌患者にイムルネストラント 400 mg（第 2 相試験での推奨用量）を単剤投与したときの安全性プロファイルを評価するための主要な安全性解析対象集団である。
- 単剤－補助解析対象集団（Supportive monotherapy analysis set）

  JZLC 及び JZLA 試験で局所進行又は転移性・再発乳癌患者にイムルネストラント 400 mg を単剤投与したときの安全性プロファイルを並べて表示し、JZLC 試験（投与群 A、投与群 B）及び JZLA 試験での一貫性を評価するための補助的な安全性解析対象集団である。
- 単剤－併合解析対象集団（Integrated monotherapy analysis set）

  JZLC 及び JZLA 試験で局所進行又は転移性・再発乳癌患者にイムルネストラント 400 mg を単剤投与したときの安全プロファイルを補助的に評価するための解析対象集団である。イムルネストラントを単剤投与したときの解析対象被験者数を増やすことによって、局所進行又は転移性・再発乳癌患者での安全プロファイルを詳細に検討することができる。この解析には、稀に発現する有害事象の特定などが含まれる。
- 単剤－EBC 解析対象集団（Monotherapy EBC analysis set）

  JZLB 試験でイムルネストラント 400 mg を単剤投与したときの安全プロファイルを補助的に評価するための解析対象集団である。JZLB 試験では、未治療の早期乳癌患者を対象に、イムルネストラント投与前の生検で得られた腫瘍組織と投与後の外科的切除で得られた腫瘍組織を比較し、イムルネストラントの生物学的作用を明らかにするために、イムルネストラントを短期間（2 週間）で単剤投与した。イムルネストラント 400 mg を単剤投与したときの安全性プロファイルに関するデータが得られており、安全性プロファイルの検討を補完することができる。

<u>アベマシクリブとの併用投与</u>

- 併用－主要解析対象集団（Primary combination therapy abemaciclib analysis set）

  JZLC 試験で局所進行又は転移性・再発乳癌患者にイムルネストラント 400 mg（第 2 相試験での推奨用量）をアベマシクリブのみと併用投与したときの安全性プロファイルを評価するための主要な安全性解析対象集団である。
- 併用－補助解析対象集団（Supportive combination therapy abemaciclib analysis set）

  JZLC 及び JZLA 試験で局所進行又は転移性・再発乳癌患者にイムルネストラント 400 mg をアベマシクリブと併用投与したときの安全性プロファイルを並べて表示し、JZLC 試験（投与群 C、投与群 A）及び JZLA 試験での一貫性を評価するための補助的な安全性解析対象集団である。
- 併用－併合解析対象集団（Integrated combination therapy abemaciclib analysis set）

  JZLC 及び JZLA 試験で局所進行又は転移性・再発乳癌患者にイムルネストラント 400 mg を単剤投与又はアベマシクリブと併用投与したときの安全プロファイルを補助的に評価するための解析対象集団である。イムルネストラントを単剤投与又はアベマシクリブと併用投与

したときの解析対象被験者数を増やすことによって、局所進行又は転移性・再発乳癌患者での安全プロファイルを詳細に検討することができる。この解析には、稀に発現する有害事象の特定などが含まれる。

また、日本人での安全性を確認する目的で、JZLC 及び JZLA 試験について、日本人の部分集団解析を行った。その安全性解析結果を第 2.7.4.5.3 項に示した。なお、JZLA 試験で日本人安全性解析対象集団に該当する被験者は 1 例であったことから、併合解析は実施せず試験ごとに安全性を評価した。

- 日本人安全性解析対象集団

単剤－補助解析対象集団又は併用－補助解析対象集団（表 2.7.4.1-2）のうち、国内から参加したすべての被験者

2.7.4.1.1.3　解析方法

2.7.4.1.1.3.1　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性及び選択されたベースライン特性（年齢、年齢群、性別、人種、民族、国／地域、及び ECOG PS を含めたが、これらに限定されない）については、記述統計量を用いて要約した。

その他の被験者特性、例えばベースラインの疾患特性、過去のがん治療歴等は、試験対象集団全体で不均一であるため、これらの併合解析の解釈は困難であると考えられる。したがって、これらの変数について併合解析は計画しなかったが、関連する結果は主要な試験の CSR に示した。

2.7.4.1.1.3.2　有害事象

有害事象の定義

安全性事象の定義を表 2.7.4.1-3 に示す。

表 2.7.4.1-3　安全性事象の定義及び報告

	定義
TEAE	TEAE は、「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」と定義し、本項では「有害事象」と表記した。
重篤な有害事象	有害事象のうち死に至るもの、生命を脅かすもの、治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの、障害・機能不全に陥るもの、患者の子孫に先天異常・先天性欠損を来すもの、及びその他の重大な事象と定義した。
有害事象による投与中止	有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は、いずれの投与群でも、すべての治験薬の投与中止例として要約した。JZLC 試験の併用投与群 C では、イムルネストラント及びアベマシクリブの 2 剤を同時に投与中止した場合、又は継続している残り 1 剤を投与中止した場合に、有害事象による投与中止例として要約した。

報告用語の割り当て

治験担当医師が報告した用語を MedDRA 用語別に報告する際には、対応する MedDRA の PT を使用した。有害事象の解析には、MedDRA の下層語（LLT）を使用した。

統合語

医学的評価により臨床的に同一又は同義と判断される PT は一つの PT に統合した（表 2.7.4.7-1）。統合語は斜体で示す。すべての一覧表及び要約には、上記の方法で特定した用語（統合語）を使用した。

さらに、データベース内の異なる用語で報告された、臨床的に類似している PT は、統合語又は SMQ としてグループ化した。

因果関係の評価

治験薬と有害事象の因果関係は「因果関係あり」及び「因果関係なし」の 2 段階で治験担当医師により判断された。

NCI-CTCAE 及び MedDRA のバージョン

JZLC 試験、JZLA 試験、及び併合解析で用いた NCI-CTCAE 及び MedDRA のバージョンを以下に示す。

試験	NCI-CTCAE のバージョン	MedDRA のバージョン
JZLC 試験 [a]	5.0	27.0
JZLA 試験 [a]		26.0
IDB を用いた併合解析（JZLC 試験及び JZLA 試験）		27.0

Abbreviations; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDB = integrated database; NCI = National Cancer Institute; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities.
a 各試験の治験総括報告書及び第 2.7.6 項では、治験総括報告書作成時の MedDRA 及び NCI-CTCAE バージョンを用いた。JZLA 試験について、第 2.7.4 項で治験総括報告書作成時の解析を表示する場合には MedDRA バージョンを記載した。

2.7.4.1.1.3.3　注目すべき有害事象（AESI）

安全性評価の計画には AESI の解析も含めた。以下のいずれかに該当する有害事象を AESI と判断した。

- 臨床的に重要な有害事象
- 他の選択的エストロゲン受容体分解剤と関連している可能性がある有害事象
- イムルネストラントの非臨床又は初期の臨床試験で認められたが、イムルネストラントとの因果関係が明らかでない有害事象

以下の事象をイムルネストラントの AESI として評価した。

- トランスアミナーゼ増加

AESI は、すべて治験薬投与下で発現した事象に基づいて解析・評価した。

2.7.4.1.1.3.4 その他の重要な有害事象

以下に挙げる有害事象については、イムルネストラントに起因する可能性のある重症度が重度の有害事象を特定するため、被験者集団及び被験者別に評価した。

- 有害事象による死亡
- 重篤な有害事象
- 中止及び用量変更に至った有害事象
- 局所進行又は転移・再発乳癌患者集団でのイムルネストラントの安全性を評価する上で重要と考えられる有害事象
- 臨床検査評価
- バイタルサイン、身体所見、及びその他の安全性に関連する所見

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

JZLC 及び JZLA 試験に組み入れられ、それぞれ治験薬投与を受けた 859 例及び 89 例が安全性解析対象集団に含まれた。JZLC 試験の投与群 C に割り付けられた 1 例はアベマシクリブを投与されずイムルネストラントのみ投与されたため、安全性解析では投与群 A に含められた。

安全性解析対象集団の被験者数：

	安全性解析対象集団	日本人安全性解析対象集団
JZLC 試験		
投与群 A	327 例	30 例
投与群 B	324 例	24 例
投与群 C	208 例	23 例
JZLA 試験		
単剤投与 a	51 例	1 例
併用投与 b	38 例	0 例

a イムルネストラント単剤投与
b イムルネストラントとアベマシクリブとの併用投与

2.7.4.1.2.1 曝露状況

JZLC 試験において、イムルネストラント又はエキセメスタンは、28 日間を 1 サイクルとして、1 日 1 回投与された。アベマシクリブは、28 日間を 1 サイクルとして 1 日 2 回投与された。フルベストラントは、サイクル 1 の 1 日目と 15 日目に投与され、サイクル 2 以降は 4 週に 1 回投与された。

JZLC 試験での治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-4 に示す。JZLC 試験での投与サイクル数及び relative dose intensity（いずれも中央値）は、イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）及び標準内分泌療法群（投与群 B）で同様であった。アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）では、投与サイクル数（中央値）は 9.00 サイクルと投与群 A（6.00 サイクル）より長く、relative dose intensity はアベマシクリブで 88.85%と他剤より低かった。

表 2.7.4.1-4 治験薬の曝露状況及び投与変更状況（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）

	Arm A N=327	Arm B N=324		Arm C N=208	
	Imlunestrant	Exemestane N=32	Fulvestrant N=292	Imlunestrant N=208	Abemaciclib N=208
Cycles received per subject [a], Median (Min- Max)	6.00 (1.00 - 32.00)	7.00 (1.00 - 25.00)	5.00 (1.00 - 32.00)	9.00 (1.00 - 28.00)	9.00 (1.00 - 28.00)
Relative dose intensity [b], Median (Min- Max)	99.67 (44.64-126.72)	100.00 (38.46-132.56)	100.00 (50.00-116.67)	97.74 (25.00-1033.33)	88.85 (21.64-2050.00)
Dose Withheld, n (%)	57 (17.4)	3 (9.4)	-[c]	104 (50.0)	121 (58.2)
1 episode of dose withheld	46 (14.1)	3 (9.4)	-[c]	60 (28.8)	57 (27.4)
2 episodes of dose withheld	6 (1.8)	0	-[c]	23 (11.1)	36 (17.3)
≥ 3 episodes of dose withheld	5 (1.5)	0	-[c]	21 (10.1)	28 (13.5)
Reason for Dose Withheld, n (%)					
Adverse Events	36 (11.0)	2 (6.3)	-[c]	96 (46.2)	115 (55.3)
Scheduling conflict	3 (0.9)	0	-[c]	3 (1.4)	3 (1.4)
Treatment availability	5 (1.5)	0	-[c]	2 (1.0)	3 (1.4)
Other	16 (4.9)	1 (3.1)	-[c]	8 (3.8)	8 (3.8)
Dose reductions, n (%)	8 (2.4)	-[d]	0	34 (16.3)	81 (38.9)
1 dose reduction	8 (2.4)	-[d]	0	34 (16.3)	59 (28.4)
2 dose reductions	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	22 (10.6)
Reason for Does Reductions, n (%)					
Adverse Events	8 (2.4)	-[d]	-[d]	34 (16.3)	2 (1.0)
Injection Delay Fulvestrant [c], n (%)	-	-	48 (16.4)	-	-
1 dose delay	-	-	41 (14.0)	-	-
2 dose delays	-	-	5 (1.7)	-	-
3 and more dose delays	-	-	2 (0.7)	-	-
Reason for Injection Delay Fulvestrant, n (%)					
Adverse Events	-	-	21 (7.2)	-	-
Schedule conflict	-	-	30 (10.3)	-	-
Dose re-escalation after reduction, n (%)	0	-[d]	-[d]	1 (0.5)	1 (0.5)

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category.

a Each cycle consists of 28 days

b Relative dose intensity (%) = (dose intensity/planned dose) ×100

c　Administration of fulvestrant injections later than required per protocol were counted as dose delays rather than dose holds
d　Not allowed per protocol

2.7.4.1.2.2 投与変更状況

投与変更状況を表 2.7.4.1-4 に示した。JZLC 試験で治験薬の休薬又は減量を要した被験者の割合は、イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）（休薬 17.4%、減量 2.4%、以下同順）及び標準内分泌療法群（投与群 B）（9.4%、非該当）で低く、アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）で高かった（［休薬］イムルネストラント 50.0%、アベマシクリブ 58.2%、［減量］イムルネストラント 16.3%、アベマシクリブ 38.9%）。これら投与変更の主な理由は有害事象によるものであった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

JZLC 及び JZLA 試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-5 に示す。JZLC 試験の *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第 2.7.6.8.2.2 項に示した。

JZLC 試験では、全体として被験者の大半は白人（52.1%～57.9%）であり、65 歳未満（57.3%～63.7%）であった。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、JZLC 試験は投与群間で不均衡がなく、ITT 集団及び *ESR1* 変異検出集団でも、不均衡はなかった。

また、JZLC 試験と JZLA 試験間で年齢、性別、ベースラインの ECOG PS に大きな差はなかった。

表 2.7.4.1-5 主な人口統計学的及びベースライン特性（JZLC 及び JZLA 試験）（ITT 集団）

	JZLC			JZLA	
	Arm A N=331	**Arm B N=330**	**Arm C N=213**	**Imlunestrant Monotherapy [a] N=51**	**Imlunestrant + Abemaciclib [b] N=38**
Age (years), median (range)	61.0 (28, 87)	62.0 (27, 89)	62.0 (36, 87)	63.0 (34, 95)	58.0 (33, 86)
Below 65 years, n (%)	211 (63.7)	197 (59.7)	122 (57.3)	30 (58.8)	26 (68.4)
65 to 74 years, n (%)	82 (24.8)	83 (25.2)	64 (30.0)	13 (25.5)	10 (26.3)
75 years and above, n (%)	38 (11.5)	50 (15.2)	27 (12.7)	8 (15.7)	2 (5.3)
Sex, n (%)					
Female	327 (98.8)	329 (99.7)	211 (99.1)	51 (100.0)	38 (100.0)
Male	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.9)	0	0
Race, n (%)					
American Indian or Alaska Native	23 (6.9)	16 (4.8)	3 (1.4)	1 (2.0)	1 (2.6)
Asian	92 (27.8)	96 (29.1)	72 (33.8)	6 (11.8)	8 (21.1)
Black or African American	11 (3.3)	7 (2.1)	8 (3.8)	2 (3.9)	1 (2.6)
White	186 (56.2)	191 (57.9)	111 (52.1)	42 (82.4)	25 (65.8)
Multiple	2 (0.6)	7 (2.1)	3 (1.4)	0	0
Missing	17 (5.1)	13 (3.9)	16 (7.5)	0	3 (7.9)
Ethnicity, n (%) [c]					
Hispanic or Latino	79 (23.9)	80 (24.2)	37 (17.5)	2 (3.9)	5 (13.2)
Not Hispanic or Latino	218 (66.1)	216 (65.5)	148 (69.8)	45 (88.2)	30 (78.9)
Not reported	33 (10.0)	34 (10.3)	27 (12.7)	4 (7.8)	3 (7.9)
Missing	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0
Geographical Region, n (%)					
Europe	90 (27.2)	95 (28.8)	78 (36.6)	11 (21.6)	10 (26.3)
North America	37 (11.2)	32 (9.7)	17 (8.0)	29 (56.9)	18 (47.4)
Asia	92 (27.8)	93 (28.2)	71 (33.3)	5 (9.8)	8 (21.1)
Other	112 (33.8)	110 (33.3)	47 (22.1)	6 (11.8)	2 (5.3)

	JZLC			JZLA	
	Arm A N=331	**Arm B N=330**	**Arm C N=213**	**Imlunestrant Monotherapy [a] N=51**	**Imlunestrant + Abemaciclib [b] N=38**
ECOG Baseline Performance					
Mean	0.3	0.4	0.3	0.4	0.4
Standard Deviation	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Minimum	0	0	0	0	0
Maximum	1	1	1	1	1

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; mBC = metastatic breast cancer; N = number of subjects in population; n = number of subjects.

a Includes only mBC patients treated with 400 mg imlunestrant

b Includes only mBC patients treated with 400 mg imlunestrant + abemaciclib

c n = 330 in Arm A, n = 212 in Arm C

2.7.4.1.3.2 併用薬

JZLC 試験及び JZLA 試験に組み入れられた被験者の併用薬の要約を各試験の CSR（JZLC 試験 第 5.3.5.1.1 項、JZLA 試験 第 5.3.5.2.1 項）第 4.5.2 項に示した。

JZLC 試験で使用された併用薬の種類は 3 つの投与群でおおむね同様であり、抗吐気薬を含めて試験対象集団での標準的な治療で使用されるものであった。GnRH 及び骨修飾薬を投与された被験者の割合は、3 つの投与群間で同程度であった（表 2.7.4.1-6）。

イムルネストラント又はアベマシクリブ投与でみられた TEAE への対処で使用された併用薬（止瀉薬、抗吐気薬、抗嘔吐薬）の併用割合はアベマシクリブ併用投与群で高く、アベマシクリブ投与で予想される増加と一致していた。

表 2.7.4.1-6 併用薬のカテゴリー別内訳（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）

Category, n (%)	**Arm A Imlunestrant N=327**	**Arm B SOC N=324**	**Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208**
Number of patients that received at least 1 form of concomitant therapy	307 (93.9)	315 (97.2)	205 (98.6)
Analgesics	202 (61.8)	177 (54.6)	126 (60.6)
Bone-modifying agents	146 (44.6)	153 (47.2)	96 (46.2)
Antimicrobials	79 (24.2)	73 (22.5)	55 (26.4)
GnRH	60 (18.3)	51 (15.7)	33 (15.9)
Antidiarrheals	33 (10.1)	23 (7.1)	142 (68.3)
Antiemetics and antinauseants	32 (9.8)	33 (10.2)	43 (20.7)
G-CSF/GM-CSF	6 (1.8)	3 (0.9)	8 (3.8)
Erythropoietic agents	0	3 (0.9)	4 (1.9)

Abbreviations: G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF = granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; GnRH = gonadotropin -releasing hormone; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; SOC = standard of care: investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

2.7.4.2 有害事象

有害事象の解析は以下の 2 項目で構成した。

第 2.7.4.2.1 項： 有害事象の解析（イムルネストラント単剤投与）

第 2.7.4.2.2 項： 有害事象の解析（アベマシクリブとの併用投与）

本項では、主要及び補助解析対象集団の結果を示した上で、主に主要解析対象集団の結果を叙述し、異なる安全性プロファイル又は特筆すべき所見が見られた場合に補助及び併合解析対象集団に言及した。併合解析の結果は第 5.3.5.3.1 項 ISS に示した。

2.7.4.2.1 有害事象の解析（イムルネストラント単剤投与）

2.7.4.2.1.1 有害事象の要約

イムルネストラント単剤投与での有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示す。

JZLC 試験の安全性解析対象集団において、少なくとも 1 件以上の有害事象が見られた被験者の割合は、イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）で 82.6%（270/327 例）、標準内分泌療法群（投与群 B）で 84.3%（273/324 例）と、両群間でほぼ同じであり、また両群ともにその大部分はグレード 1 又は 2 であった（グレード 3 以上の有害事象：投与群 A 17.1%、投与群 B 20.7%）。重篤な有害事象及び有害事象による死亡の発現割合は両群ともに低く、また同程度であった（投与群 A：14.1%及び 1.5%、投与群 B：17.0%及び 1.2%）。有害事象による投与中止の発現割合も両群ともに低かった（投与群 A：4.3%、投与群 B：1.2%）。

JZLA 試験でイムルネストラント 400 mg 単剤投与を受けた被験者集団において、少なくとも 1 件以上の有害事象が見られた被験者の割合（92.2%）は JZLC 試験の投与群 A（82.6%）より高かったが、主にグレード 1 の有害事象の発現割合が高いことによるものであった。重篤な有害事象については JZLC 試験の投与群 A の方が JZLA 試験の発現割合より高かったものの（JZLA 試験 7.8%、JZLC 試験の投与群 A 14.1%、以下同順）、グレード 3 以上の有害事象（19.6%及び 17.1%）、有害事象による死亡（0.9%及び 1.5%）、及び有害事象による投与中止の発現割合（0%及び 4.3%）に両集団間に大きな差は見られなかった。

JZLC 試験において、投与群 A の安全性解析対象集団 327 例のうち *ESR1* 変異検出集団は 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、安全性解析対象集団の投与群 A と同様であった。そのため、本項以降の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、症例数が多く、より包括的に評価が可能な安全性解析対象集団の結果を叙述した。

表 2.7.4.2-1　有害事象の要約（JZLC 及び JZLA 試験：単剤投与）（安全性解析対象集団）

n (%)	JZLC				JZLA
	Safety Population		*ESR1*m-detected Safety Population		
	Arm A Imlunestrant N=327	Arm B Fulvestrant / Exemestane N=324	Arm A Imlunestrant N=137	Arm B Fulvestrant / Exemestane N=117	All JZLA Mono N=51
Patients with ≥ 1 TEAE	270 (82.6)	273 (84.3)	123 (89.8)	93 (79.5)	47 (92.2)
Related to study treatment	160 (48.9)	104 (32.1)	78 (56.9)	32 (27.4)	36 (70.6)
Patients with Grade ≥ 3 TEAE	56 (17.1)	67 (20.7)	26 (19.0)	26 (22.2)	10 (19.6)
Related to study treatment	15 (4.6)	6 (1.9)	5 (3.6)	0	5 (9.8)
Patients with ≥1 TE-SAE [a]	34 (10.4)	37 (11.4)	16 (11.7)	17 (14.5)	4 (7.8)
Related to study treatment	6 (1.8)	1 (0.3)	4 (2.9)	0	1 (2.0)
Patients who discontinued study treatment due to AE	14 (4.3)	4 (1.2)	6 (4.4)	1 (0.9)	0
Patients who died due to AE on study treatment	5 (1.5)	4 (1.2)	2 (1.5)	1 (0.9)	0
Patients who died due to AE within 30 days of discontinuation from study treatment	0	2 (0.6)	0	1 (0.9)	0

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.

a　Includes serious events that occurred during the study treatment and short-term follow-up period.

MedDRA Version 27.0

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.2.1 SOC（器官別大分類）別の有害事象

イムルネストラント単剤投与での SOC（器官別大分類）別有害事象を表 2.7.4.2-2 に示す。

JZLC 試験のイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）での主な有害事象（SOC）（以後、SOC は「」を付して示す）は、「胃腸障害」（45.6%）、「筋骨格系および結合組織障害」（32.7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（32.7%）及び「臨床検査」（30.6%）であり、標準内分泌療法群（投与群 B）ではそれぞれ 34.6%、32.1%、29.9%及び 32.7%であった。「胃腸障害」では投与群 A が高く、その他の SOC では同様であった。

表 2.7.4.2-2 SOC（器官別大分類）別有害事象（JZLC 及び JZLA 試験：単剤投与）
（安全性解析対象集団）

System Organ Class, n (%)		JZLC Arm A Imlunestrant N=327		JZLC Arm B Fulvestrant / Exemestane N=324		JZLA All JZLA Mono N=51	
		Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5
Any TEAE		270 (82.6)	56 (17.1)	273 (84.3)	67 (20.7)	47 (92.2)	10 (19.6)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	149 (45.6)	5 (1.5)	112 (34.6)	5 (1.5)	31 (60.8)	2 (3.9)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	107 (32.7)	11 (3.4)	104 (32.1)	7 (2.2)	20 (39.2)	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	107 (32.7)	4 (1.2)	97 (29.9)	6 (1.9)	26 (51.0)	2 (3.9)
臨床検査	Investigations	100 (30.6)	14 (4.3)	106 (32.7)	18 (5.6)	16 (31.4)	2 (3.9)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	72 (22.0)	9 (2.8)	81 (25.0)	10 (3.1)	14 (27.5)	1 (2.0)
神経系障害	Nervous system disorders	59 (18.0)	2 (0.6)	60 (18.5)	3 (0.9)	15 (29.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	69 (21.1)	4 (1.2)	45 (13.9)	5 (1.5)	18 (35.3)	2 (3.9)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	64 (19.6)	5 (1.5)	50 (15.4)	7 (2.2)	16 (31.4)	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	46 (14.1)	0	44 (13.6)	0	13 (25.5)	0
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	46 (14.1)	10 (3.1)	49 (15.1)	12 (3.7)	5 (9.8)	0
血管障害	Vascular disorders	36 (11.0)	3 (0.9)	37 (11.4)	3 (0.9)	11 (21.6)	1 (2.0)
精神障害	Psychiatric disorders	22 (6.7)	0	27 (8.3)	0	5 (9.8)	0

System Organ Class, n (%)		JZLC Arm A Imlunestrant N=327 Any grade	JZLC Arm A Imlunestrant N=327 Grade 3/4/5	JZLC Arm B Fulvestrant / Exemestane N=324 Any grade	JZLC Arm B Fulvestrant / Exemestane N=324 Grade 3/4/5	JZLA All JZLA Mono N=51 Any grade	JZLA All JZLA Mono N=51 Grade 3/4/5
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	17 (5.2)	2 (0.6)	18 (5.6)	7 (2.2)	5 (9.8)	1 (2.0)
心臓障害	Cardiac disorders	23 (7.0)	4 (1.2)	12 (3.7)	3 (0.9)	4 (7.8)	0
眼障害	Eye disorders	17 (5.2)	1 (0.3)	14 (4.3)	0	4 (7.8)	0
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	10 (3.1)	0	16 (4.9)	0	2 (3.9)	0
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	8 (2.4)	1 (0.3)	12 (3.7)	2 (0.6)	5 (9.8)	0
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	9 (2.8)	0	6 (1.9)	1 (0.3)	2 (3.9)	0
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	8 (2.4)	1 (0.3)	9 (2.8)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	8 (2.4)	4 (1.2)	7 (2.2)	2 (0.6)	2 (3.9)	0
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	3 (0.9)	0	8 (2.5)	2 (0.6)	1 (2.0)	0
免疫系障害	Immune system disorders	6 (1.8)	0	1 (0.3)	0	0	0
内分泌障害	Endocrine disorders	1 (0.3)	0	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (2.0)	0
社会環境	Social circumstances	0	0	1 (0.3)	0	0	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 27.0

2.7.4.2.1.2.2 PT 別の有害事象

イムルネストラント単剤投与での主な有害事象（いずれかの投与集団で発現割合が 5%以上であった有害事象）を表 2.7.4.2-3 に示す。なお、統合語は本項以降では斜体で示す（表 2.7.4.7-1）。

JZLC 試験では、イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）で 82.6%（270/327 例）、標準内分泌療法群（投与群 B）で 84.3%（273/324 例）の被験者に 1 件以上の有害事象が発現し、いずれの投与群でも大部分はグレード 1 又は 2 であった。

投与群 A の発現割合が投与群 B より 5%以上高かった有害事象は*疲労*（投与群 A 22.6%、投与群 B 13.3%）（以下、同順）及び下痢（21.4%、11.7%）であった。これらの事象は主にグレード 1 であり、治験薬投与開始後早期に発現し、治験薬投与中止又は投与量調整には至らなかった。

投与群 B の発現割合が投与群 A より 5%以上高かった有害事象は注射部位疼痛（投与群 A 0%、投与群 B 5.9%）であった。いずれもフルベストラントを投与された被験者で認められた。

表 2.7.4.2-3　いずれかの投与集団で 5%以上の被験者に認められた有害事象
（JZLC 及び JZLA 試験：単剤投与）（安全性解析対象集団）

		JZLC				JZLA	
		Arm A Imlunestrant N=327		Arm B Fulvestrant / Exemestane N=324		All JZLA Mono N=51	
Consolidated PT, n (%)		Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5
Any TEAE		270 (82.6)	56 (17.1)	273 (84.3)	67 (20.7)	47 (92.2)	10 (19.6)
疲労	*Fatigue*	74 (22.6)	1 (0.3)	43 (13.3)	2 (0.6)	20 (39.2)	2 (3.9)
下痢	Diarrhoea	70 (21.4)	1 (0.3)	38 (11.7)	0	15 (29.4)	1 (2.0)
悪心	Nausea	56 (17.1)	1 (0.3)	42 (13.0)	0	20 (39.2)	1 (2.0)
関節痛	Arthralgia	46 (14.1)	2 (0.6)	46 (14.2)	1 (0.3)	10 (19.6)	0
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)	8 (15.7)	0
背部痛	Back pain	35 (10.7)	2 (0.6)	23 (7.1)	1 (0.3)	4 (7.8)	0
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)	5 (9.8)	0
貧血	*Anaemia*	33 (10.1)	7 (2.1)	41 (12.7)	9 (2.8)	4 (7.8)	0
便秘	Constipation	32 (9.8)	0	18 (5.6)	1 (0.3)	4 (7.8)	0
腹痛	*Abdominal pain*	29 (8.9)	1 (0.3)	18 (5.6)	2 (0.6)	4 (7.8)	0
嘔吐	Vomiting	29 (8.9)	2 (0.6)	16 (4.9)	1 (0.3)	5 (9.8)	0
咳嗽	*Cough*	28 (8.6)	0	15 (4.6)	0	7 (13.7)	0
頭痛	Headache	28 (8.6)	0	29 (9.0)	0	6 (11.8)	0
食欲減退	Decreased appetite	26 (8.0)	1 (0.3)	12 (3.7)	1 (0.3)	7 (13.7)	0
呼吸困難	*Dyspnoea*	25 (7.6)	2 (0.6)	18 (5.6)	3 (0.9)	5 (9.8)	1 (2.0)
ほてり	*Hot flush*	22 (6.7)	0	22 (6.8)	0	6 (11.8)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	*COVID-19*	21 (6.4)	0	25 (7.7)	1 (0.3)	3 (5.9)	1 (2.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	18 (5.5)	3 (0.9)	23 (7.1)	2 (0.6)	3 (5.9)	0
血小板減少症	*Thrombocytopenia*	18 (5.5)	3 (0.9)	16 (4.9)	4 (1.2)	3 (5.9)	0
白血球減少症	*Leukopenia*	17 (5.2)	2 (0.6)	15 (4.6)	0	1 (2.0)	0
好中球減少症	*Neutropenia*	17 (5.2)	7 (2.1)	15 (4.6)	6 (1.9)	3 (5.9)	2 (3.9)
発熱	Pyrexia	17 (5.2)	1 (0.3)	11 (3.4)	0	2 (3.9)	0
四肢痛	Pain in extremity	15 (4.6)	2 (0.6)	24 (7.4)	0	3 (5.9)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	14 (4.3)	5 (1.5)	17 (5.2)	6 (1.9)	1 (2.0)	0
高血糖	*Hyperglycaemia*	13 (4.0)	0	19 (5.9)	1 (0.3)	5 (9.8)	0
不眠症	Insomnia	12 (3.7)	0	12 (3.7)	0	3 (5.9)	0
疼痛	Pain	12 (3.7)	1 (0.3)	7 (2.2)	0	3 (5.9)	0
そう痒症	Pruritus	12 (3.7)	0	10 (3.1)	0	5 (9.8)	0
消化不良	Dyspepsia	9 (2.8)	0	7 (2.2)	0	4 (7.8)	0
発疹	*Rash*	9 (2.8)	0	12 (3.7)	0	4 (7.8)	0
骨痛	Bone pain	8 (2.4)	0	9 (2.8)	1 (0.3)	4 (7.8)	0

Consolidated PT, n (%)		JZLC Arm A Imlunestrant N=327 Any grade	JZLC Arm A Imlunestrant N=327 Grade 3/4/5	JZLC Arm B Fulvestrant / Exemestane N=324 Any grade	JZLC Arm B Fulvestrant / Exemestane N=324 Grade 3/4/5	JZLA All JZLA Mono N=51 Any grade	JZLA All JZLA Mono N=51 Grade 3/4/5
脱毛症	Alopecia	7 (2.1)	0	4 (1.2)	0	3 (5.9)	0
高血圧	Hypertension	7 (2.1)	2 (0.6)	9 (2.8)	2 (0.6)	4 (7.8)	1 (2.0)
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	7 (2.1)	0	6 (1.9)	0	3 (5.9)	0
尿路感染	*Urinary tract infection*	6 (1.8)	2 (0.6)	14 (4.3)	1 (0.3)	4 (7.8)	0
口内乾燥	Dry mouth	4 (1.2)	0	2 (0.6)	0	3 (5.9)	0
錯感覚	Paraesthesia	4 (1.2)	0	5 (1.5)	0	3 (5.9)	0
注射部位疼痛	Injection site pain	0	0	19 (5.9)	0	0	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PT = Preferred Term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Consolidated terms are shown in italics.
MedDRA Version 27.0

2.7.4.2.1.2.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

イムルネストラント単剤投与で、治験薬との因果関係が否定できないと判断された主な有害事象（いずれかの投与集団で発現割合が 5%以上であった有害事象）を表 2.7.4.2-4 に示す。

JZLC 試験のイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）で 48.9%（160/327 例）、標準内分泌療法群（投与群 B）で 32.1%（104/324 例）の被験者に 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。

投与群 A の発現割合が投与群 B より 5%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は*疲労*（投与群 A 12.5%、投与群 B 5.6%）（以下、同順）、下痢（12.2%、2.2%）、悪心（9.5%、2.5%）であった。

表 2.7.4.2-4 いずれかの投与集団で 5%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（JZLC 及び JZLA 試験：単剤投与）（安全性解析対象集団）

Consolidated PT, n (%)		JZLC Arm A Imlunestrant N=327 Any grade	JZLC Arm A Imlunestrant N=327 Grade 3/4/5	JZLC Arm B Fulvestrant / Exemestane N=324 Any grade	JZLC Arm B Fulvestrant / Exemestane N=324 Grade 3/4/5	JZLA All JZLA Mono N=51 Any grade	JZLA All JZLA Mono N=51 Grade 3/4/5
Any related TEAE		160 (48.9)	15 (4.6)	104 (32.1)	6 (1.9)	36 (70.6)	5 (9.8)
疲労	*Fatigue*	41 (12.5)	0	18 (5.6)	0	11 (21.6)	2 (3.9)
下痢	Diarrhoea	40 (12.2)	0	7 (2.2)	0	10 (19.6)	1 (2.0)
悪心	Nausea	31 (9.5)	1 (0.3)	8 (2.5)	0	14 (27.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	19 (5.8)	2 (0.6)	9 (2.8)	0	2 (3.9)	0

Consolidated PT, n (%)		JZLC Arm A Imlunestrant N=327		JZLC Arm B Fulvestrant / Exemestane N=324		JZLA All JZLA Mono N=51	
		Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5
ほてり	*Hot flush*	18 (5.5)	0	14 (4.3)	0	5 (9.8)	0
食欲減退	Decreased appetite	14 (4.3)	0	4 (1.2)	0	4 (7.8)	0
関節痛	Arthralgia	13 (4.0)	1 (0.3)	17 (5.2)	0	3 (5.9)	0
好中球減少症	*Neutropenia*	9 (2.8)	3 (0.9)	3 (0.9)	0	3 (5.9)	2 (3.9)
血小板減少症	*Thrombocytopenia*	8 (2.4)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	3 (5.9)	0
脱毛症	Alopecia	4 (1.2)	0	1 (0.3)	0	3 (5.9)	0
口内乾燥	Dry mouth	3 (0.9)	0	0	0	3 (5.9)	0
そう痒症	Pruritus	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0	4 (7.8)	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PT = Preferred Term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Consolidated terms are shown in italics.
MedDRA Version 27.0

2.7.4.2.1.2.3.1 用量制限毒性（DLT）

JZLA 試験の第 1a 相（用量漸増相）では、第 1 サイクル（28 日間）に発現した、本剤との因果関係が否定できない有害事象で、以下の基準のいずれかを満たす臨床的に重要と判断された有害事象を DLT として評価とした［定義の詳細は JZLA 試験 試験実施計画書（第 5.3.5.2.1 項）「4.1.1.2 用量制限毒性の決定」参照］。

- グレード 3 以上の非血液毒性
- 7 日間を超えて継続するグレード 4 の好中球減少症、貧血、又は白血球減少症、濃厚赤血球輸血を要する貧血、もしくは G-CSF を要する好中球減少症
- グレード 4 の血小板減少症、又は血小板輸血を要する血小板減少症
- 出血を伴うグレード 3 の血小板減少症
- 発熱性好中球減少症
- ベースライン値より一定割合悪化した ALT 又は AST
- 治験責任医師及び治験依頼者の臨床開発担当者により DLT と判断されたその他の重要な毒性

JZLA 試験の第 1a 相で、イムルネストラント単剤投与ではいずれの用量でも第 1 サイクルの DLT は認められなかった。

JZLA 試験の第 1a 相の第 2 サイクル以降に、400 mg を 1 日 1 回投与された被験者 1 例で DLT 相当の疲労及び筋力低下（いずれもグレード 3；投与 204 日目）が認められたが本剤の用量調整は必要としなかった。

2.7.4.2.1.3 グレード 3 以上の有害事象

イムルネストラント単剤投与で認められた主なグレード 3 以上の有害事象（イムルネストラントを単剤投与された集団で 2 例以上の被験者に認められた有害事象）を表 2.7.4.2-5 に示す。

JZLC 試験のイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）で 1 件以上のグレード 3 以上の有害事象が認められた被験者の割合は 17.1%で、そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 4.6%であり、標準内分泌療法群（投与群 B）（20.7%、1.9%）と同程度であった。

投与群 A で発現した主なグレード 3 以上の有害事象は*貧血*（投与群 A 2.1%、投与群 B 2.8%）（以下、同順）、*好中球減少症*（2.1%、1.9%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1.5%、1.9%）、癌疼痛（1.2%、0.3%）であった。

投与群 A 及び投与群 B で認められたグレード 3 以上の TEAE の大半は臨床検査に関連する所見であり、投与群間に臨床的意義のある違いは認められなかった。

投与群 A の 4 例で見られた下記のグレード 4 の TEAE のうち 3 つは臨床検査に関連するものであった。

- *好中球数減少*
- γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加
- *血小板減少症*
- 敗血症性ショック
- デング熱
- 発熱性好中球減少症

表 2.7.4.2-5 イムルネストラントを単剤投与された集団で 2 例以上の被験者に認められたグレード 3 以上の有害事象（JZLC 及び JZLA 試験：単剤投与）（安全性解析対象集団）

		JZLC				JZLA	
		Arm A Imlunestrant N=327		Arm B Fulvestrant / Exemestane N=324		All JZLA Mono N=51	
Consolidated PT, n (%)		**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
Any Grade 3 or 4 TEAE		56 (17.1)	15 (4.6)	67 (20.7)	6 (1.9)	10 (19.6)	5 (9.8)
疲労	*Fatigue*	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	2 (3.9)	2 (3.9)
関節痛	Arthralgia	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	3 (0.9)	2 (0.6)	3 (0.9)	0	0	0
背部痛	Back pain	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
貧血	*Anaemia*	7 (2.1)	2 (0.6)	9 (2.8)	2 (0.6)	0	0
嘔吐	Vomiting	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
呼吸困難	*Dyspnoea*	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0	1 (2.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0
血小板減少症	*Thrombocytopenia*	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (1.2)	0	0	0
白血球減少症	*Leukopenia*	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
好中球減少症	*Neutropenia*	7 (2.1)	3 (0.9)	6 (1.9)	0	2 (3.9)	2 (3.9)

Consolidated PT, n (%)		JZLC				JZLA	
		Arm A Imlunestrant N=327		Arm B Fulvestrant / Exemestane N=324		All JZLA Mono N=51	
		All	Related	All	Related	All	Related
四肢痛	Pain in extremity	2 (0.6)	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	5 (1.5)	2 (0.6)	6 (1.9)	1 (0.3)	0	0
胸水	Pleural effusion	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	0	0
高血圧	Hypertension	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (2.0)	0
尿路感染	*Urinary tract infection*	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
癌疼痛	Cancer pain	4 (1.2)	0	1 (0.3)	0	0	0
骨折	*Fracture*	2 (0.6)	0	5 (1.5)	0	1 (2.0)	0
肺炎	*Pneumonia*	2 (0.6)	0	4 (1.2)	0	0	0
顎骨壊死	Osteonecrosis of jaw	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
敗血症性ショック	Septic shock	2 (0.6)	0	0	0	0	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PT = Preferred Term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Consolidated terms are shown in italics.
MedDRA Version 27.0

2.7.4.2.1.4 死 亡

イムルネストラント単剤投与での死亡の要約を表 2.7.4.2-6 に示す。

JZLC 試験のイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）での死亡は 327 例中 62 例（19.0%）、標準内分泌療法群（投与群 B）で 324 例中 90 例（27.8%）に認められた。最も多かった死亡の原因はいずれの群も病勢進行であった（54 例［16.5%］及び 80 例［24.7%］）。

投与群 A で死亡した 62 例中 12 例は治験薬投与期間中又は治験の中止から 30 日以内の死亡であった。有害事象による死亡は 5 例（急性心筋梗塞、心停止、血液量減少性ショック、右室不全、上部消化管出血［各 1 例］）であり、うち 1 例（右室不全）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

JZLC 試験の投与群 B で死亡した 90 例中 16 例は治験薬投与期間中又は治験の中止から 30 日以内の死亡であった。有害事象による死亡は 6 例（心停止［2 例］、腹部感染、血中カルシウム増加、慢性腎臓病、死亡［各 1 例］）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡に至った有害事象において、両群間で大きく発現割合の異なるものは認められなかった。

投与群 A で有害事象により死亡した 5 例中 3 例は心臓関連事象による死亡であった。3 例中 2 例（急性心筋梗塞、心停止）は、リスク因子（高齢、心疾患の既往歴、高血圧、高脂血症など）を有していた。右室不全は、骨髄転移が確認された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。残る 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。

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命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と報告された。

投与群 B で死亡した 6 例はフルベストラントを投与されていた。2 例は心停止で死亡し、残りの 4 例はそれぞれ慢性腎臓病、血中カルシウム増加、腹部感染、及び原因不明により死亡した。

詳細は、JZLC 試験の CSR（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

- Table JZLC.5.36：投与群 A の被験者の叙述の要約、及び試験期間中又は 30 日以内の死亡に至った TEAE の追加情報
- Table JZLC.5.37：投与群 B の被験者の叙述の要約、及び試験期間中又は 30 日以内の死亡に至った TEAE の追加情報

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。

イムルネストラント投与に伴う有害事象による死亡において、イムルネストラントが直接的な原因とであることを疑わせる特定の傾向は認められず、これらの事象は、主に併存疾患や原疾患の進行に関連するものであった。

表 2.7.4.2-6 死亡の要約（JZLC 及び JZLA 試験：単剤投与）（安全性解析対象集団）

Summary of Death (Monotherapy Side by Side)
EMBER-3 Arm A, EMBER-3 Arm B, EMBER ABC Monotherapy at 400 mg
Safety Population
J2J-OX-JZLC and J2J-MC-JZLA

PDPM

		JZLC MONO (N=327)		JZLC ARM B (N=324)		JZLA MONO (N=51)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
All Deaths	Total	62	(19.0)	90	(27.8)	12	(23.5)
Deaths on therapy	Total	7	(2.1)	6	(1.9)	0	(0.0)
Reasons for death	Adverse events	5	(1.5)	4	(1.2)	0	(0.0)
	腹部感染 Abdominal infection	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中カルシウム増加 Blood calcium increased	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	心停止 Cardiac arrest	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)
	血液量減少性ショック Hypovolaemic shock	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	右室不全 Right ventricular failure	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	上部消化管出血 Upper gastrointestinal haemorrhage	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Adverse events related to study treatment	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	右室不全 Right ventricular failure	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	STUDY DISEASE	2	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)
Deaths within 30 days of treatment discontinuation	Total	5	(1.5)	10	(3.1)	3	(5.9)
Reasons for death	Adverse events	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
	慢性腎臓病 Chronic kidney disease	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	死亡 Death	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	STUDY DISEASE	5	(1.5)	8	(2.5)	3	(5.9)
Deaths on therapy or within 30 days of treatment discontinuation	Total	12	(3.7)	16	(4.9)	3	(5.9)
Reasons for death	Adverse events	5	(1.5)	6	(1.9)	0	(0.0)
	腹部感染 Abdominal infection	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)

	血中カルシウム増加 Blood calcium increased	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	心停止 Cardiac arrest	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)
	慢性腎臓病 Chronic kidney disease	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	死亡 Death	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	血液量減少性ショック Hypovolaemic shock	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	右室不全 Right ventricular failure	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	上部消化管出血 Upper gastrointestinal haemorrhage	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Adverse events related to study treatment	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	右室不全 Right ventricular failure	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	STUDY DISEASE	7	(2.1)	10	(3.1)	3	(5.9)
Deaths after 30 days of treatment discontinuation	Total	50	(15.3)	74	(22.8)	9	(17.6)
Reasons for death	Adverse events	3	(0.9)	4	(1.2)	0	(0.0)
	ＣＯＶＩＤ－１９ COVID-19	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	心停止 Cardiac arrest	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	死亡 Death	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胸水 Pleural effusion	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肺臓炎 Pneumonitis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	敗血症 Sepsis	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	STUDY DISEASE	47	(14.4)	70	(21.6)	9	(17.6)

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects within category.
Data cutoff date is [redacted]-Mar-2023 for JZLA and 24-Jun-2024 for JZLC.

2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象

治験薬投与期間中及び短期フォローアップ期

イムルネストラント単剤投与において、いずれかの集団で 2 例以上に認められた TE-SAE を表 2.7.4.2-7 に示す。

TE-SAE の発現割合は、JZLC 試験のイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）（10.4%）と標準内分泌療法群（投与群 B）（11.4%）で同様であった。

各群で 3 例以上に発現した TE-SAE は、投与群 A で胸水（4 例、1.2%）、並びに投与群 B で肺炎（3 例、0.9%）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。

JZLA 試験でイムルネストラント単剤投与を受けた被験者集団での TE-SAE の発現割合は JZLC 試験と同様に低かった。また、心疾患に関連する TE-SAE は認められなかった。

表 2.7.4.2-7 いずれかの集団で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（JZLC 及び JZLA 試験：単剤投与）（安全性解析対象集団、治験薬投与期間中及び短期フォローアップ期）

		JZLC				JZLA	
		Arm A Imlunestrant N=327		Arm B Fulvestrant / Exemestane N=324		All JZLA Mono N=51	
PT, n (%)		All	Related	All	Related	All	Related
Any TE-SAEs		34 (10.4)	6 (1.8)	37 (11.4)	1 (0.3)	4 (7.8)	1 (2.0)
胸水	Pleural effusion	4 (1.2)	0	0	0	0	0
心房細動	Atrial fibrillation	2 (0.6)	0	0	0	0	0
肺炎	Pneumonia	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0	0	0
肺塞栓症	Pulmonary embolism	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0
発熱	Pyrexia	2 (0.6)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	Septic shock	2 (0.6)	0	0	0	0	0
腹痛	Abdominal pain	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0
心停止	Cardiac arrest	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0
小腸閉塞	Small intestinal obstruction	0	0	2 (0.6)	0	0	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PT = Preferred Term; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.
MedDRA Version 27.0

長期フォローアップ期

JZLC 試験では、長期フォローアップ期に治験薬との因果関係に関係なく重篤な有害事象（SAE）を収集した。長期フォローアップ期間中の SAE の発現割合は、イムルネストラント群で 4.0%、SOC 群で 6.8%であった。これらの事象は、治験薬の最終投与後約 30 日以降に発生した。これら SAE に一定の発現パターンや安全性上の懸念は特定されなかった。また、投与群間で PT（有害事象の種類）に臨床的に意味のある差異は認められなかった。

JZLA 試験では、長期フォローアップ期には治験薬投与と関連する SAE を収集することとしたが実際には報告がなかった。

2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

イムルネストラント単剤投与で治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-8 に示す。

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、JZLC 試験のイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）で 4.3%（14/327 例）、標準内分泌療法群（投与群 B）で 1.2%（4/324 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象において、両群間で大きく発現割合の異なるものは認められなかった。なお、投与群 A で発現した 14 例のうち 6 例に発現した事象（急性心筋梗塞、心停止、仙骨骨折、血液量減少性ショック、発熱、及び上部消化管出血の各 1 例）では、治験担当医師によりイムルネストラントとの因果関係が否定されている。投与群 B で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれもフルベストラントを投与された被験者で発現した。

JZLA 試験において、治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-8 治験薬の投与中止に至った有害事象
（JZLC 及び JZLA 試験：単剤投与）（安全性解析対象集団）

PT, n (%)		JZLC Arm A Imlunestrant N=327	JZLC Arm B Fulvestrant / Exemestane N=324	JZLA All JZLA Mono N=51
Any TEAEs leading to dose discontinuation		14 (4.3)	4 (1.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	3 (0.9)	0	0
腹痛	Abdominal pain	1 (0.3)	0	0
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	1 (0.3)	0	0
無力症	Asthenia	1 (0.3)	0	0
心停止	Cardiac arrest	1 (0.3)	2 (0.6)	0
仙骨骨折	Fractured sacrum	1 (0.3)	0	0
肝毒性	Hepatotoxicity	1 (0.3)	0	0
血液量減少性ショック	Hypovolaemic shock	1 (0.3)	0	0
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	1 (0.3)	0	0
発熱	Pyrexia	1 (0.3)	0	0
右室不全	Right ventricular failure	1 (0.3)	0	0
上部消化管出血	Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0.3)	0	0
腹部感染	Abdominal infection	0	1 (0.3)	0
血中カルシウム増加	Blood calcium increased	0	1 (0.3)	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PT = Preferred Term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 27.0

2.7.4.2.1.6.2 治験薬の投与変更に至った有害事象

治験薬の減量及び休薬状況の要約を第 2.7.4.1.2.2 項に示し、本項では治験薬の投与変更に至った有害事象を表 2.7.4.2-9（JZLC 試験）及び表 2.7.4.2-10（JZLA 試験）に示す。有害事象の発現に起因する治験薬の投与変更は、治験実施計画書の規定に従って実施した。治験薬の投与変更に至った有害事象の発現割合は、投与群間で同様であった（イムルネストラント単剤投与群［投与群 A］10.4%、標準内分泌療法群［投与群B］7.1%）。なお、投与の延期はフルベストラントを投与された被験者にのみ報告され、その他の治験薬は経口投与のため投与延期ではなく休薬として報告された。

JZLC 試験のイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）で治験薬の減量に至った有害事象を認めた被験者は少なく、投与群 A で 8 例（2.4%）、投与群 B 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（0.6%）のみであった。

JZLC 試験の投与群 A でイムルネストラントの休薬に至った有害事象は 34 例（10.4%）に認められ、その主な有害事象（2 例以上に発現）は、嘔吐（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 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 0.6%）であった。投与群 B ではエキセメスタンの休薬が 2 例（0.6%）、フルベストラントの投与延期が 21 例（7.2%）に認められ、フルベストラント投与延期に至った主な有害事象（2 例以上に発現）は COVID-19（1.7%）、上気道感染（1.0%）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.7%）であった。エキセメスタンの休薬に至った有害事象で 2 例以上に発現したものはなかった。

JZLA 試験では、イムルネストラントの減量及び休薬に至った有害事象は、それぞれ 3.9%及び 19.6%であった。休薬に至った有害事象の発現割合（19.6%）が JZLC 試験の投与群 A（10.4%）より高かったが、個別の有害事象では疲労の 2 例（3.9%）以外は 1 例に発現した有害事象であった。

表 2.7.4.2-9 治験薬の投与変更に至った主な有害事象（JZLC 試験：単剤投与）（安全性解析対象集団）（いずれかの薬剤での発現割合が 2 例以上）

PT		Arm A Imlunestrant N=327	Arm B Fulvestrant / Exemestane N=324	
			Fulvestrant N=292	Exemestane N=32
Subjects reporting TEAE leading to any dose adjustment, n (%)		34 (10.4)	23 (7.1)	
嘔吐	Vomiting	5 (1.5)	0	

PT		Arm A Imlunestrant N=327	Arm B Fulvestrant / Exemestane N=324	
			Fulvestrant N=292	Exemestane N=32
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	3 (0.9)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	3 (0.9)	2 (0.6)	
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	3 (0.9)	5 (1.5)	
貧血	Anaemia	2 (0.6)	0	
下痢	Diarrhoea	2 (0.6)	0	
好中球数減少	Neutrophil count decreased	2 (0.6)	0	
発熱	Pyrexia	2 (0.6)	0	
Subjects reporting TEAE leading to dose reduction, n (%)		8 (2.4)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	2 (0.6)		
Subjects reporting TEAE leading to dose withheld or delay [a], n (%)		34 (10.4)	21 (7.2)	2 (0.6)
嘔吐	Vomiting	5 (1.5)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	3 (0.9)	2 (0.7)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	3 (0.9)	5 (1.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	2 (0.6)	0	0
貧血	Anaemia	2 (0.6)	0	0
下痢	Diarrhoea	2 (0.6)	0	0
好中球数減少	Neutrophil count decreased	2 (0.6)	0	0
発熱	Pyrexia	2 (0.6)	0	0
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0	3 (1.0)	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PT = Preferred Term; TEAE = treatment-emergent adverse even.

a Indicated dose withheld for imlunestrant and exemestane, and dose delay for fulvestrant.

MedDRA Version 27.0

表 2.7.4.2-10 治験薬の投与変更に至った主な有害事象（JZLA 試験：単剤投与）
（安全性解析対象集団）

Consolidated PT, n (%)		JZLA All mono N=51
Subjects reporting TEAE leading to dose reduction, (2%以上)		2 (3.9)
下痢	Diarrhoea	1 (2.0)
悪心	Nausea	1 (2.0)
休薬に至った TEAE (2%以上)		10 (19.6)
疲労	*Fatigue*	2 (3.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1 (2.0)
貧血	*Anaemia*	1 (2.0)
ベル麻痺	Bell's palsy	1 (2.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	1 (2.0)
下痢	Diarrhoea	1 (2.0)

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PT = Preferred Term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Consolidated terms are shown in italics.
MedDRA Version 26.0

2.7.4.2.1.6.3 注目すべき有害事象（AESI）

非臨床毒性データや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で確認された安全性データより、トランスアミナーゼ上昇をイムルネストラントの AESI とした。これらの事象の管理は、より重症度の高い肝障害を発症する可能性を最小限に抑えるために重要である。

2.7.4.2.1.6.3.1 トランスアミナーゼ上昇

MedDRA 標準検索式（SMQ）「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」を用いて、トランスアミナーゼ上昇を評価した。用語を確認した後にトランスアミナーゼ上昇を表す PT を特定し、トランスアミナーゼ上昇として記述した。JZLC 試験では、治験実施計画書に従い、あらかじめ規定した ALT 増加もしくは AST 増加、又はグレード 3 以上の非血液学的毒性がみられた場合、イムルネストラントを休薬、減量又は投与中止することとした。エキセメスタンの投与量調整は不可とし、フルベストラントについては治験担当医師の判断で被験者の肝機能障害の程度に応じて減量できることとした。ただし、中等度の肝機能障害患者ではフルベストラントの減量が推奨された。

JZLC 試験で認められたトランスアミナーゼ上昇の有害事象の概要を表 2.7.4.2-11 に示した。最も多く見られたトランスアミナーゼ上昇は ALT 増加及び AST 増加であり、トランスアミナーゼ上昇（全グレード、グレード 3 以上）の発現割合は、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）で類似していた。トランスアミナーゼ上昇の大部分は低グレードであった。治験薬の投与変更に至った、又は治験薬投与中止に至った事象はほとんどなかった。

トランスアミナーゼ上昇を発現した被験者の大部分は治験薬投与の継続が可能であった（投与群 A 92.2%、投与群 B 100%）。

JZLC 試験で認められたトランスアミナーゼ上昇の詳細を表 2.7.4.2-12 に示した。イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）で 1 例に見られた肝毒性は重篤と判断された。当該被験者はベースライン時に肝転移を有していた。

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、最初の発現までの日数の中央値は投与群 A で 58 日、投与群 B で 42.5 日であった。

表 2.7.4.2-11　トランスアミナーゼ上昇の有害事象の概要（JZLC 試験）
（安全性解析対象集団）

PT, n (%)		Arm A Imlunestrant N=327		Arm B SOC N=324	
		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Patients with ≥1 Elevated Transaminases, n (%)		51 (15.6)	4 (1.2)	48 (14.8)	4 (1.2)
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)
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)
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	0	0	2 (0.6)	0
肝毒性	Hepatotoxicity	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	Hypertransaminasaemia	1 (0.3)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	Transaminases increased	0	0	1 (0.3)	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PT = Preferred Term; SOC = standard of care: investigator's choice of endocrine therapy of fulvestrant or exemestane; TEAE = treatment-emergent adverse event.

表 2.7.4.2-12　トランスアミナーゼ上昇の有害事象の詳細（JZLC 試験）
（安全性解析対象集団）

n (%), unless otherwise noted	Arm A Imlunestrant N=327	Arm B SOC N=324
Patients with ≥1 Elevated Transaminases, n (%)	51 (15.6)	48 (14.8)
Incidences per patient, n (%)		
1	24 (7.3)	19 (5.9)
2	20 (6.1)	16 (4.9)
≥3	7 (2.1)	13 (4.0)
Incidences of Grade ≥3 AEs per patient, n (%)		
1	3 (0.9)	3 (0.9)
2	1 (0.3)	1 (0.3)
≥3	0	0
TE-SAEs, n (%)	1 (0.3)	0
Dose adjustments, n (%)		
None	46 (14.1)	46 (14.2)
Dose reduction of study drug	2 (0.6)	0
Dose withheld/delay of study drug	5 (1.5)	0
Treatment discontinuation, n (%)	4 (1.2)	0
Time to onset of first AE (any grade)		
Median (range), days	58.0 (1-521)	42.5 (1-476)
Time to onset of first Grade ≥3 AE		
Median (range), days	186.5 (11-283)	239.0 (55-253)
Duration of AE, days median (range)		
Grade 1	29.5 (14-281)	30.0 (14-281)
Grade 2	27.0 (11-97)	29.0 (5-86)
Grade 3	5.0 (4-27)	2.0 (2-2)

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.

a For AEs with changes in grades, outcome refers to the status of the total event (regardless of grades changes) at the at the time of the data cut-off.

臨床検査値

JZLC 試験で認められた臨床検査値としての ALT 増加又は AST 増加の概要を表 2.7.4.2-13 に示す。治験薬投与開始後に認められた ALT 増加及び AST 増加の大部分はグレード 1 又は 2 であった。

表 2.7.4.2-13　臨床検査値としての ALT 増加又は AST 増加の概要（JZLC 試験）
（安全性解析対象集団）

Laboratory Parameter	Arm A Imlunestrant N=327	Arm B SOC N=324
Serum alanine aminotransferase (U/L)		
Total, n[a]	314	303
Any Grade, n (%)	103 (32.8)	94 (31.0)
Grade 3 or 4, n (%)	4 (1.3)	3 (1.0)
Serum aspartate aminotransferase (U/L)		
Total, n[a]	321	309
Any Grade, n (%)	102 (31.8)	98 (31.7)

Grade 3 or 4, n (%)	6 (1.9)	7 (2.3)

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects in the specified category; SOC = standard of care:investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

Note: Post-baseline grades were derived based on baseline status per CTCAE Version 5.

a refers to all treated patients with at least one assessment at baseline and during treatment or the short-term follow-up period for the specified laboratory parameter.

有害事象として報告されたグレード 3 以上の ALT 増加及び AST 増加の発現割合と一致して、臨床検査値としてのグレード 3 以上の ALT 増加及び AST 増加の発現割合も低かった。

1 例で ULN の 10 倍超の ALT が認められた。当該被験者はイムルネストラント単剤投与群であり、治験薬投与期間中に総ビリルビンの増加は認められなかった。

ALT 又は AST が ULN の 3 倍超増加及び総ビリルビンが ULN の 2 倍超増加

イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）でトランスアミナーゼ上昇を発現した被験者の大部分は、同時に総ビリルビンの増加を認めることはなかった。

投与群 A の 3 例の被験者は、ベースライン後に ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超であった。JZLC 試験の CSR Table 5.45 に、これらの被験者の詳細を記載した。3 例とも肝転移を有し、いずれも ALP は ULN の 3 倍超増加した。投与群 A で Hy’s law に該当する肝障害は認められなかった。

JZLC 試験で認められた ALT 増加及び AST 増加の発現割合は、JZLA 試験でイムルネストラント 400 mg 単剤投与を受けた転移・再発乳癌患者の被験者の発現割合（それぞれ 6.1%及び 11.4%）と類似していた。

2.7.4.2.1.6.4 その他の重要と考えられる有害事象

本試験の安全性データのレビューに基づき、2.7.4.2.1.6.3 項に記載した AESI に加えて、イムルネストラントの安全性評価に重要と考えられる有害事象を評価した。下痢及び悪心は、イムルネストラントを投与された被験者で最もよく見られる有害事象である。下痢の発現割合は、標準内分泌療法群（投与群 B）よりイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）で約 10%高かったが、大部分がグレード 1 であり、治験薬の投与中止には至らなかった。止瀉薬を併用した割合は投与群 A と投与群 B とで同様であり、投与群 A の下痢の発現割合が高かったとしても止瀉薬の使用の顕著な増加には至らなかった。

2.7.4.2.1.6.4.1 下痢

JZLC 試験のイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）及び標準内分泌療法群（投与群 B）で認められた下痢の概要を表 2.7.4.2-14 に、下痢の有害事象の詳細を表 2.7.4.2-15 に示す。

下痢は、両群で 2 番目に多く見られた有害事象であり、発現割合は投与群 A で投与群 B と比較して高かった（投与群 A 21.4%、投与群 B 11.7%）。下痢の大部分はグレード 1 であり、治験薬投与開始後早期（1 ヵ月以内）に認められ、初回発現までの期間の中央値（最小値、最大値）は 30（1、652）日（グレード全体）であった。いずれの投与群でも治験薬の投与中止に至った下痢、

及び減量を必要とした下痢は認められなかった。ほとんどの被験者で下痢の発現は 1 回のみであった。投与群 A で少なくとも 1 回下痢を発現した被験者の 35.7%が止瀉薬を投与された。ロペラミドは下痢の管理で最も多く使用された（JZLC 試験 CSR Table JZLC.8.216；第 5.3.5.1.1 項）。

JZLA 試験での下痢の発現割合（29.4%）は、JZLC 試験の発現割合（21.4%）と比較して高かったが、JZLA 試験でも大部分がグレード 1 であった。

表 2.7.4.2-14 下痢の概要（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）

	Arm A Imlunestrant N=327	**Arm B SOC N=324**
TEAE Diarrhea		
Any Grade	70 (21.4)	38 (11.7)
Grade 2	9 (2.8)	8 (2.5)
Grade 3	1 (0.3)	0
Grade 4	0	0
TE-SAE Diarrhea	0	0
TEAE Diarrhea Leading to…		
Treatment Discontinuation	0	0
Treatment Dose Withheld	2 (0.6)	0
Treatment Dose Reductions	0	0
Patients with TEAE diarrhea using antidiarrheal therapy	25 (35.7)	10 (26.3)

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; SOC = standard of care: investigator's choice of endocrine therapy of fulvestrant or exemestane; TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.

表 2.7.4.2-15 下痢の詳細（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）

	Arm A Imlunestrant N=327	**Arm B SOC N=324**
Patients with ≥1 Diarrhea, n (%)	70 (21.4)	38 (11.7)
Incidences per patient, n		
1	54 (16.5)	34 (10.5)
2	10 (3.1)	4 (1.2)
≥3	6 (1.8)	0
Incidences of Grade ≥3 events per patient, n (%)		
1	1 (0.3)	0
2	0	0
≥3	0	0
Time to onset of first diarrhea AE		
Median (range), days	30.0 (1, 652)	52.0 (1, 311)
Time to onset of first Grade ≥3 diarrhea, AE		
Median (range), days	22.0 (22, 22)	NA
Duration of diarrhea, days median (range)		
Grade 1	9.5 (1, 354)	8.5 (1, 602)
Grade 2	3.0 (1, 28)	5.0 (1, 55)
Grade 3	8.0 (8, 8)	NA

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; SOC = standard of care: investigator's choice of endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

2.7.4.2.1.6.4.2　悪心

JZLC試験のイムルネストラント単剤投与群（投与群A）及び標準内分泌療法群（投与群B）で認められた悪心の概要を表2.7.4.2-16に、悪心の有害事象の詳細を表2.7.4.2-17に示す。

悪心の発現割合は投与群Bと比較して投与群Aで高かったが、抗吐気薬や抗嘔吐薬の併用割合は、同程度であった。

表2.7.4.2-16　悪心の概要（JZLC試験）（安全性解析対象集団）

	Arm A Imlunestrant N=327	**Arm B SOC N=324**
TEAE Nausea		
Any Grade	56 (17.1)	42 (13.0)
Grade 2	11 (3.4)	15 (4.6)
Grade 3	1 (0.3)	0
Grade 4	0	0
TE-SAE Nausea	1 (0.3)	0
TEAE Nausea Leading to…		
Treatment Discontinuation	0	0
Treatment Dose Withheld	0	0
Treatment Dose Reductions	1 (0.3)	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; SOC = standard of care: investigator's choice of endocrine therapy of fulvestrant or exemestane; TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.

悪心の大部分はグレード1であり、治験薬投与開始後1ヵ月以内に認められ、初回発現までの期間の中央値（最小値、最大値）は19.5（1、591）日であった。治験薬の投与中止に至った悪心は認められなかった。投与群Aの1例で減量を必要とした悪心（グレード3）が認められた。ほとんどの被験者で悪心の発現は1回のみであった。

表 2.7.4.2-17 悪心の詳細（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）

	Arm A Imlunestrant N=327	**Arm B SOC N=324**
Patients with ≥1 Nausea, n (%)	56 (17.1)	42 (13.0)
Incidences per patient, n (%)		
1	48 (14.7)	38 (11.7)
2	6 (1.8)	3 (0.9)
≥3	2 (0.6)	1 (0.3)
Incidences of Grade ≥3 events per patient, n (%)		
1	1 (0.3)	0
2	0	0
≥3	0	0
Time to onset of first nausea		
Median (range), days	19.5 (1-591)	57 (1-474)
Time to onset of first Grade ≥3 nausea		
Median (range), days	26 (26-26)	NA
Duration of nausea, days median (range)		
Grade 1	37 (1-867)	34 (1-381)
Grade 2	16 (4-89)	10 (1-90)
Grade 3	24 (24-24)	NA

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; SOC = standard of care: investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.;

JZLA 試験では悪心を 1 件以上発現した被験者が多く、JZLC 試験での悪心の発現割合は JZLA 試験と比べて低かった（それぞれ 17.1%、39.2%）。

2.7.4.2.1.6.4.3 間質性肺疾患

間質性肺疾患の評価は、SMQ の間質性肺疾患（狭義及び広義）を用いて行った。

間質性肺疾患の概要（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）	表 2.7.4.2-18
間質性肺疾患関連事象の発現割合（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）	表 2.7.4.2-19
間質性肺疾患関連事象の詳細（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）	表 2.7.4.2-20

間質性肺疾患の概要

JZLC 試験において、間質性肺疾患（SMQ）はイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）で 4 例（1.2%）に認められ、標準内分泌療法群（投与群 B）では認められなかった（表 2.7.4.2-18）。投与群 A で認められた間質性肺疾患（SMQ）はすべて低グレードであり（グレード 1：3 例［0.9%］、グレード 2：1 例［0.3%］）、グレード 3 以上の事象は認められなかった。治験薬の投与変更に至った間質性肺疾患は 1 例（休薬、減量が各 1 例）に認められた。重篤な間質性肺疾患、又は死亡もしくは治験薬の投与中止に至った間質性肺疾患（SMQ）は認められなかった。

TEAE として報告された間質性肺疾患

JZLC 試験の投与群 A で報告された間質性肺疾患関連事象は間質性肺疾患、肺臓炎、肺線維症、及び肺毒性（各 1 例：表 2.7.4.2-19）で、このうち治験薬との因果関係が否定されなかったのは間質性肺疾患（グレード 1）、肺臓炎（グレード 2）、及び肺毒性（グレード 1）であった。

間質性肺疾患の発現時期

JZLC 試験の投与群 A で間質性肺疾患（SMQ）が認められた 4 例は、いずれも間質性肺疾患を 1 回のみ発現し、再発は認められなかった（表 2.7.4.2-20）。また、間質性肺疾患（SMQ）の初回発現までの期間の中央値（最小値、最大値）は、172.0（57、421）日であった。

表 2.7.4.2-18 間質性肺疾患の概要（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）

n (%)	Arm A Imlunestrant N=327	Arm B SOC N=324
Number of patients with Maximum TEAE Grade		
Any Grade	4 (1.2)	0
Grade 2	1 (0.3)	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Study drug related TEAE	3 (0.9)	0
TE-SAE	0	0
Study drug related TE-SAE	0	0
Treatment discontinuation	0	0
Dose adjustment due to AE		
None	3 (0.9)	0
Dose reduction of any study drug	1 (0.3)	0
Dose omission of any study drug	1 (0.3)	0

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; SOC = standard of care: investigator's choice of endocrine therapy of fulvestrant or exemestane; TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.

表 2.7.4.2-19 間質性肺疾患関連事象の発現割合（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）

n (%)		Arm A Imlunestrant N=327	Arm B SOC N=324
SMQ interstitial lung disease		4 (1.2)	0
間質性肺疾患	Interstitial lung disease	1 (0.3)	0
肺臓炎	Pneumonitis	1 (0.3)	0
肺線維症	Pulmonary fibrosis	1 (0.3)	0
肺毒性	Pulmonary toxicity	1 (0.3)	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; SMQ = standard MedDRA queries; SOC = standard of care: investigator's choice of endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.
MedDRA Version 27.0

表 2.7.4.2-20 間質性肺疾患関連事象の詳細（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）

n (%), unless otherwise noted	Arm A Imlunestrant N=327	Arm B SOC N=324
Number of events		
Incidences per patient, n	4 (1.2)	0
1	4 (1.2)	0
2	0	0
≥3	0	0
Time to onset of first AE		
Median (Min, Max), days	172.0 (57, 421)	NA
Time to onset of first Grade ≥3 AE		
Median (Min, Max), days	NA	NA
Duration of AE, days, median (Min, Max)		
Grade 1	193.5 (36, 351)	NA
Grade 2	71.0 (71, 71)	NA
Grade 3	NA	NA
Grade 4	NA	NA
Grade ≥3	NA	NA

Abbreviations: AE = adverse event; Max = maximum; Min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; NA = not applicable; SOC = standard of care: investigator's choice of endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

JZLA 試験でイムルネストラント 400 mg の単独投与を受けた被験者で、間質性肺疾患（SMQ）が 2 例（3.9%）で報告された。いずれも報告事象は肺臓炎で低グレード（グレード 1 及び 2 が各 1 例）、非重篤であった。そのうち治験薬との因果関係が否定されなかったのは 1 例（グレード 2）で、データカットオフ時点で転帰は未回復であった。死亡、治験薬の投与中止、又は治験薬の投与変更に至った間質性肺疾患（SMQ）は認められなかった。

2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

SOC（器官別大分類）ごとの有害事象の発現状況は第 2.7.4.2.1.2.1 項に示した。

2.7.4.2.1.8 その他の試験

JZLB 試験

JZLB 試験は、閉経後の女性で、ステージ I～III の ER+/HER2-の乳癌を有し、根治手術を予定している患者を対象とした、第 1 相、非盲検試験であった。イムルネストラント（200 mg/日、400 mg/日、800 mg/日）の投与期間は約 2 週間であり、イムルネストラントの生物活性の変化を評価した（第 2.7.6.7 項）。JZLB 試験では 86 例がイムルネストラントを投与された。内訳は、200 mg コホート及び 800 mg コホートが各 28 例、400 mg コホートが 30 例であった。

JZLB 試験では、投与期間が 2 週間と短く、被験者の疾患の進行度が高くないため、TEAE の発現割合は JZLC 試験に比べて概して低かった。観察された TEAE のプロファイルは JZLC 試験と一致しており、追加の安全性所見は特定されなかった。JZLB 試験では、投与量の増加と TEAE の発現割合の上昇に明らかな傾向はなかった。

2.7.4.2.2　有害事象の解析（アベマシクリブとの併用投与）

2.7.4.2.2.1　有害事象の要約

アベマシクリブ併用投与での有害事象の要約を表 2.7.4.2-21 に示す。

JZLC 試験の安全性解析対象集団において、少なくとも 1 件以上の有害事象が見られた被験者の割合は、アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）で 98.1%（204/208 例）、イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）で 82.6%（270/327 例）と、投与群 C で高かった。有害事象全体、グレード 3 以上の有害事象、及び重篤な有害事象の発現割合は投与群 A より投与群 C で高かった。しかしながら、投与群 C での有害事象による治験薬投与中止の発現割合は低く、管理可能な有害事象であることが示された。

JZLA 試験でイムルネストラントとアベマシクリブの併用投与を受けた被験者集団における有害事象全体（JZLA 試験 97.4%、JZLC 試験の投与群 C 98.1%、以下同順）、重篤な有害事象（15.8%及び 20.2%）、及び有害事象による投与中止（0%及び 6.3%）の発現割合は、JZLC 試験の投与群 C と同様であり、JZLC 試験で得られたアベマシクリブとの併用投与の有害事象プロファイルを支持するものであった。

JZLC 試験において、投与群 C の安全性解析対象集団 208 例のうち *ESR1* 変異検出集団は 66 例であった。この 66 例における有害事象の発現傾向（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、安全性解析対象集団の投与群 C と同様であったことから、本項以降の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安全性解析対象集団の結果を叙述した。

表 2.7.4.2-21　有害事象の要約（JZLC 及び JZLA 試験：アベマシクリブ併用投与）（安全性解析対象集団）

	JZLC				JZLA
	Safety Population		*ESR1*m-detected Safety Population		
	Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208	Arm A Imlunestrant N=327	Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=66	Arm A Imlunestrant N=137	Imlunestrant + Abemaciclib N=38
Patients with ≥ 1 TEAE	204 (98.1)	270 (82.6)	65 (98.5)	123 (89.8)	37 (97.4)
Related to study treatment	197 (94.7)	160 (48.9)	64 (97.0)	78 (56.9)	37 (97.4)
Patients with Grade ≥ 3 TEAE	101 (48.6)	56 (17.1)	35 (53.0)	26 (19.0)	21 (55.3)
Related to study treatment	85 (40.9)	15 (4.6)	32 (48.5)	5 (3.6)	13 (34.2)
Patients with ≥1 TE-SAE [a]	35 (16.8)	34 (10.4)	11 (16.7)	16 (11.7)	6 (15.8)
Related to study treatment	14 (6.7)	6 (1.8)	2 (3.0)	4 (2.9)	2 (5.3)
Patients who discontinued study treatment due to AE	13 (6.3)	14 (4.3)	4 (6.1)	6 (4.4)	0
Patients who discontinued study treatment due to SAE	5 (2.4)	9 (2.8)	1 (1.5)	3 (2.2)	0
Patients who died due to AE within 30 days of discontinuation from study treatment	1 (0.5)	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.

a　Includes serious events that occurred during the study treatment and short-term follow-up period.

MedDRA Version 27.0

2.7.4.2.2.2　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.2.2.1　SOC（器官別大分類）別の有害事象

アベマシクリブ併用投与での SOC（器官別大分類）別有害事象を表 2.7.4.2-22 に示す。

JZLC 試験のアベマシクリブ併用投与群（投与群 C）での主な有害事象（SOC）は、「胃腸障害」（92.8%）、「臨床検査」（55.8%）及び「血液およびリンパ系障害」（52.9%）であり、いずれもイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）（45.6%、30.6%及び 14.1%）と比べて高かった。

表 2.7.4.2-22　SOC（器官別大分類）別有害事象（JZLC 及び JZLA 試験：アベマシクリブ併用投与）（安全性解析対象集団）

		JZLC				JZLA	
		Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208		Arm A Imlunestrant N=327		All Imlunestrant + Abemaciclib N=38	
System Organ Class, n (%)		Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5
Subjects with >= 1 TEAE		204 (98.1)	101 (48.6)	270 (82.6)	56 (17.1)	37 (97.4)	21 (55.3)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	193 (92.8)	24 (11.5)	149 (45.6)	5 (1.5)	36 (94.7)	6 (15.8)
臨床検査	Investigations	116 (55.8)	38 (18.3)	100 (30.6)	14 (4.3)	25 (65.8)	10 (26.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	105 (50.5)	13 (6.3)	107 (32.7)	4 (1.2)	24 (63.2)	3 (7.9)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	52 (25.0)	5 (2.4)	107 (32.7)	11 (3.4)	17 (44.7)	1 (2.6)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	110 (52.9)	37 (17.8)	46 (14.1)	10 (3.1)	12 (31.6)	4 (10.5)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	78 (37.5)	7 (3.4)	64 (19.6)	5 (1.5)	19 (50.0)	2 (5.3)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	64 (30.8)	9 (4.3)	72 (22.0)	9 (2.8)	20 (52.6)	1 (2.6)
神経系障害	Nervous system disorders	51 (24.5)	4 (1.9)	59 (18.0)	2 (0.6)	20 (52.6)	1 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	43 (20.7)	2 (1.0)	69 (21.1)	4 (1.2)	13 (34.2)	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	50 (24.0)	3 (1.4)	46 (14.1)	0	23 (60.5)	0
血管障害	Vascular disorders	35 (16.8)	4 (1.9)	36 (11.0)	3 (0.9)	13 (34.2)	2 (5.3)
精神障害	Psychiatric disorders	20 (9.6)	0	22 (6.7)	0	8 (21.1)	0
眼障害	Eye disorders	18 (8.7)	0	17 (5.2)	1 (0.3)	10 (26.3)	0
心臓障害	Cardiac disorders	19 (9.1)	4 (1.9)	23 (7.0)	4 (1.2)	2 (5.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	19 (9.1)	2 (1.0)	17 (5.2)	2 (0.6)	6 (15.8)	0
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	21 (10.1)	6 (2.9)	8 (2.4)	1 (0.3)	4 (10.5)	1 (2.6)

System Organ Class, n (%)		JZLC				JZLA	
		Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208		Arm A Imlunestrant N=327		All Imlunestrant + Abemaciclib N=38	
		Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	5 (2.4)	0	10 (3.1)	0	6 (15.8)	0
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	9 (4.3)	2 (1.0)	8 (2.4)	1 (0.3)	0	0
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	4 (1.9)	0	9 (2.8)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (1.4)	1 (0.5)	8 (2.4)	4 (1.2)	1 (2.6)	0
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	5 (2.4)	1 (0.5)	3 (0.9)	0	4 (10.5)	0
免疫系障害	Immune system disorders	1 (0.5)	0	6 (1.8)	0	1 (2.6)	0
内分泌障害	Endocrine disorders	2 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specific category.
MedDRA Version 27.0

2.7.4.2.2.2.2 PT 別の有害事象

アベマシクリブ併用投与での主な有害事象（いずれかの投与集団で 5%以上の被験者に認められた有害事象）を表 2.7.4.2-23 に示す。

JZLC 試験のアベマシクリブ併用投与群（投与群 C）で 98.1%（204/208 例）、イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）で 82.6%（270/327 例）の被験者に 1 件以上の有害事象が発現し、いずれの投与群でも大部分はグレード 1 又は 2 であった。

投与群 C の発現割合が投与群 A より 10%以上高かった有害事象は下痢（投与群 C 86.1%、投与群 A 21.4%）（以下、同順）、悪心（48.6%、17.1%）、*好中球減少症*（48.1%、5.2%）、*貧血*（43.8%、10.1%）、*疲労*（38.5%、22.6%）、嘔吐（31.3%、8.9%）、*白血球減少症*（26.0%、5.2%）、*高クレアチニン血症*（21.6%、2.8%）、*腹痛*（19.7%、8.9%）、食欲減退（19.7%、8.0%）、血小板減少症（18.3%、5.5%）であった。これらはアベマシクリブで知られている副作用であった。

表 2.7.4.2-23　いずれかの投与集団で 5%以上の被験者に認められた有害事象
（JZLC 及び JZLA 試験：アベマシクリブ併用投与）（安全性解析対象集団）

		JZLC				JZLA	
		Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208		Arm A Imlunestrant N=327		All Imlunestrant + Abemaciclib N=38	
Consolidated PT, n (%)		**Any grade**	**Grade 3/4/5**	**Any grade**	**Grade 3/4/5**	**Any grade**	**Grade 3/4/5**
Subjects with >= 1 TEAE		204 (98.1)	101 (48.6)	270 (82.6)	56 (17.1)	37 (97.4)	21 (55.3)
下痢	Diarrhoea	179 (86.1)	17 (8.2)	70 (21.4)	1 (0.3)	36 (94.7)	4 (10.5)
悪心	Nausea	101 (48.6)	4 (1.9)	56 (17.1)	1 (0.3)	22 (57.9)	0
好中球減少症	*Neutropenia*	100 (48.1)	41 (19.7)	17 (5.2)	7 (2.1)	16 (42.1)	5 (13.2)
貧血	*Anaemia*	91 (43.8)	16 (7.7)	33 (10.1)	7 (2.1)	11 (28.9)	4 (10.5)
疲労	*Fatigue*	80 (38.5)	10 (4.8)	74 (22.6)	1 (0.3)	15 (39.5)	2 (5.3)
嘔吐	Vomiting	65 (31.3)	1 (0.5)	29 (8.9)	2 (0.6)	13 (34.2)	0
白血球減少症	*Leukopenia*	54 (26.0)	9 (4.3)	17 (5.2)	2 (0.6)	6 (15.8)	2 (5.3)
高クレアチニン血症	*Hypercreatininaemia*	45 (21.6)	2 (1.0)	9 (2.8)	1 (0.3)	10 (26.3)	1 (2.6)
腹痛	*Abdominal pain*	41 (19.7)	4 (1.9)	29 (8.9)	1 (0.3)	13 (34.2)	1 (2.6)
食欲減退	Decreased appetite	41 (19.7)	2 (1.0)	26 (8.0)	1 (0.3)	8 (21.1)	0
血小板減少症	*Thrombocytopenia*	38 (18.3)	3 (1.4)	18 (5.5)	3 (0.9)	2 (5.3)	0
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)	6 (15.8)	2 (5.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	28 (13.5)	10 (4.8)	34 (10.4)	1 (0.3)	5 (13.2)	2 (5.3)
発疹	*Rash*	21 (10.1)	3 (1.4)	9 (2.8)	0	8 (21.1)	0
関節痛	Arthralgia	19 (9.1)	1 (0.5)	46 (14.1)	2 (0.6)	7 (18.4)	0
頭痛	Headache	19 (9.1)	0	28 (8.6)	0	12 (31.6)	0
咳嗽	*Cough*	18 (8.7)	0	28 (8.6)	0	7 (18.4)	0
低カリウム血症	*Hypokalaemia*	18 (8.7)	5 (2.4)	6 (1.8)	0	6 (15.8)	0
リンパ球減少症	*Lymphopenia*	16 (7.7)	4 (1.9)	16 (4.9)	1 (0.3)	2 (5.3)	0
便秘	Constipation	15 (7.2)	0	32 (9.8)	0	6 (15.8)	0
発熱	Pyrexia	14 (6.7)	0	17 (5.2)	1 (0.3)	4 (10.5)	1 (2.6)
体重減少	Weight decreased	14 (6.7)	0	12 (3.7)	0	4 (10.5)	0
浮動性めまい	Dizziness	12 (5.8)	0	11 (3.4)	0	7 (18.4)	0
末梢性浮腫	Oedema peripheral	12 (5.8)	0	10 (3.1)	0	2 (5.3)	0
脱毛症	Alopecia	11 (5.3)	0	7 (2.1)	0	13 (34.2)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	*COVID-19*	11 (5.3)	0	21 (6.4)	0	9 (23.7)	0
ほてり	*Hot flush*	11 (5.3)	0	22 (6.7)	0	5 (13.2)	0
高トリグリセリド血症	*Hypertriglyceridaemia*	11 (5.3)	0	9 (2.8)	1 (0.3)	2 (5.3)	0
背部痛	Back pain	10 (4.8)	1 (0.5)	35 (10.7)	2 (0.6)	6 (15.8)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	10 (4.8)	0	18 (5.5)	3 (0.9)	3 (7.9)	1 (2.6)
そう痒症	Pruritus	10 (4.8)	0	12 (3.7)	0	4 (10.5)	0
呼吸困難	*Dyspnoea*	9 (4.3)	0	25 (7.6)	2 (0.6)	3 (7.9)	0
不眠症	Insomnia	9 (4.3)	0	12 (3.7)	0	6 (15.8)	0
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	9 (4.3)	0	1 (0.3)	0	3 (7.9)	0

Consolidated PT, n (%)		JZLC				JZLA	
		Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208		Arm A Imlunestrant N=327		All Imlunestrant + Abemaciclib N=38	
		Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5
筋肉痛	Myalgia	9 (4.3)	0	14 (4.3)	1 (0.3)	4 (10.5)	0
四肢痛	Pain in extremity	9 (4.3)	0	15 (4.6)	2 (0.6)	5 (13.2)	0
尿路感染	*Urinary tract infection*	9 (4.3)	1 (0.5)	6 (1.8)	2 (0.6)	4 (10.5)	1 (2.6)
ドライアイ	Dry eye	8 (3.8)	0	4 (1.2)	0	3 (7.9)	0
消化不良	Dyspepsia	8 (3.8)	0	9 (2.8)	0	3 (7.9)	0
高血糖	*Hyperglycaemia*	8 (3.8)	0	13 (4.0)	0	3 (7.9)	1 (2.6)
低ナトリウム血症	*Hyponatraemia*	8 (3.8)	0	9 (2.8)	1 (0.3)	2 (5.3)	0
倦怠感	Malaise	8 (3.8)	0	1 (0.3)	0	2 (5.3)	0
上気道感染	Upper respiratory tract infection	8 (3.8)	1 (0.5)	12 (3.7)	0	3 (7.9)	0
うつ病	Depression	7 (3.4)	0	7 (2.1)	0	3 (7.9)	0
味覚不全	*Dysgeusia*	7 (3.4)	0	5 (1.5)	0	6 (15.8)	0
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	7 (3.4)	0	9 (2.8)	0	4 (10.5)	0
高血圧	Hypertension	7 (3.4)	2 (1.0)	7 (2.1)	2 (0.6)	6 (15.8)	2 (5.3)
慢性腎臓病	Chronic kidney disease	6 (2.9)	1 (0.5)	1 (0.3)	0	3 (7.9)	0
高カルシウム血症	*Hypercalcaemia*	6 (2.9)	0	8 (2.4)	1 (0.3)	2 (5.3)	0
筋痙縮	Muscle spasms	6 (2.9)	0	9 (2.8)	0	3 (7.9)	1 (2.6)
霧視	Vision blurred	6 (2.9)	0	3 (0.9)	0	5 (13.2)	0
皮膚乾燥	Dry skin	5 (2.4)	0	7 (2.1)	0	3 (7.9)	0
高ビリルビン血症	*Hyperbilirubinaemia*	5 (2.4)	1 (0.5)	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (5.3)	0
間質性肺疾患	*Interstitial lung disease*	5 (2.4)	0	2 (0.6)	0	2 (5.3)	0
錯感覚	Paraesthesia	5 (2.4)	0	4 (1.2)	0	2 (5.3)	0
口内炎	Stomatitis	5 (2.4)	0	7 (2.1)	0	2 (5.3)	0
骨痛	Bone pain	4 (1.9)	0	8 (2.4)	0	2 (5.3)	0
脱水	Dehydration	4 (1.9)	0	3 (0.9)	0	2 (5.3)	0
筋力低下	Muscular weakness	4 (1.9)	1 (0.5)	2 (0.6)	0	2 (5.3)	0
口内乾燥	Dry mouth	3 (1.4)	0	4 (1.2)	0	2 (5.3)	0
転倒	Fall	3 (1.4)	0	4 (1.2)	0	3 (7.9)	0
低血糖	*Hypoglycaemia*	3 (1.4)	1 (0.5)	0	0	2 (5.3)	1 (2.6)
不安	Anxiety	2 (1.0)	0	2 (0.6)	0	2 (5.3)	0
悪寒	Chills	2 (1.0)	0	0	0	2 (5.3)	0
低マグネシウム血症	*Hypomagnesaemia*	2 (1.0)	0	2 (0.6)	0	2 (5.3)	0
爪の障害	Nail disorder	2 (1.0)	0	1 (0.3)	0	4 (10.5)	0
末梢腫脹	Peripheral swelling	2 (1.0)	0	2 (0.6)	0	2 (5.3)	0
副鼻腔炎	Sinusitis	2 (1.0)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (5.3)	0
皮膚色素過剰	Skin hyperpigmentation	2 (1.0)	0	1 (0.3)	0	2 (5.3)	0
湿疹	Eczema	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	2 (5.3)	0
鼻出血	Epistaxis	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0	2 (5.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	Peripheral sensory neuropathy	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0	2 (5.3)	0
ビタミンＢ１２欠乏	Vitamin B12 deficiency	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	2 (5.3)	0
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	0	0	1 (0.3)	0	2 (5.3)	0

Consolidated PT, n (%)		JZLC				JZLA	
		Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208		Arm A Imlunestrant N=327		All Imlunestrant + Abemaciclib N=38	
		Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5
鼓腸	Flatulence	0	0	1 (0.3)	0	5 (13.2)	0
多汗症	Hyperhidrosis	0	0	1 (0.3)	0	2 (5.3)	0
流涙増加	Lacrimation increased	0	0	0	0	4 (10.5)	0
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	0	0	7 (2.1)	0	3 (7.9)	0
爪ジストロフィー	Nail dystrophy	0	0	0	0	2 (5.3)	0
頚部痛	Neck pain	0	0	8 (2.4)	1 (0.3)	2 (5.3)	0
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	0	0	7 (2.1)	0	2 (5.3)	0
陰部そう痒症	Pruritus genital	0	0	0	0	2 (5.3)	0
皮膚感染	Skin infection	0	0	1 (0.3)	0	2 (5.3)	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PT = Preferred Term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Consolidated terms are shown in italics.
MedDRA Version 27.0

2.7.4.2.2.2.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

アベマシクリブ併用投与で、治験薬との因果関係が否定できないと判断された主な有害事象（いずれかの投与集団で発現割合が 5%以上であった有害事象）を表 2.7.4.2-24 に示す。

アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）で 94.7%（197/208 例）、イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）で 48.9%（160/327 例）の被験者に 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。

投与群 C の発現割合が投与群 A より 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は下痢（投与群 C 78.4%、投与群 A 12.2%）（以下、同順）、*好中球減少症*（46.6%、2.8%）、悪心（42.3%、9.5%）、*貧血*（37.0%、4.9%）、*疲労*（31.7%、12.5%）、嘔吐（26.0%、4.0%）、*白血球減少症*（25.5%、3.4%）、*高クレアチニン血症*（19.2%、1.5%）、食欲減退（17.3%、4.3%）、*血小板減少症*（17.3%、2.4%）であった。これらはアベマシクリブで知られている副作用であった。

表 2.7.4.2-24 いずれかの投与集団で 5%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（JZLC 及び JZLA 試験：アベマシクリブ併用投与）（安全性解析対象集団）

Consolidated PT, n (%)		JZLC				JZLA	
		Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208		Arm A Imlunestrant N=327		All Imlunestrant + Abemaciclib N=38	
		Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5
Subjects with >= 1 related TEAE		197 (94.7)	85 (40.9)	160 (48.9)	15 (4.6)	37 (97.4)	13 (34.2)
下痢	Diarrhoea	163 (78.4)	16 (7.7)	40 (12.2)	0	36 (94.7)	3 (7.9)
好中球減少症	*Neutropenia*	97 (46.6)	40 (19.2)	9 (2.8)	3 (0.9)	13 (34.2)	4 (10.5)
悪心	Nausea	88 (42.3)	3 (1.4)	31 (9.5)	1 (0.3)	19 (50.0)	0

Consolidated PT, n (%)		JZLC				JZLA	
		Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208		Arm A Imlunestrant N=327		All Imlunestrant + Abemaciclib N=38	
		Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5
貧血	*Anaemia*	77 (37.0)	11 (5.3)	16 (4.9)	2 (0.6)	7 (18.4)	3 (7.9)
疲労	*Fatigue*	66 (31.7)	7 (3.4)	41 (12.5)	0	12 (31.6)	2 (5.3)
嘔吐	Vomiting	54 (26.0)	0	13 (4.0)	2 (0.6)	11 (28.9)	0
白血球減少症	*Leukopenia*	53 (25.5)	8 (3.8)	11 (3.4)	1 (0.3)	3 (7.9)	2 (5.3)
高クレアチニン血症	*Hypercreatininaemia*	40 (19.2)	2 (1.0)	5 (1.5)	0	6 (15.8)	1 (2.6)
食欲減退	Decreased appetite	36 (17.3)	1 (0.5)	14 (4.3)	0	7 (18.4)	0
血小板減少症	*Thrombocytopenia*	36 (17.3)	2 (1.0)	8 (2.4)	1 (0.3)	1 (2.6)	0
腹痛	*Abdominal pain*	29 (13.9)	2 (1.0)	14 (4.3)	0	6 (15.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	24 (11.5)	5 (2.4)	19 (5.8)	2 (0.6)	2 (5.3)	1 (2.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	20 (9.6)	10 (4.8)	16 (4.9)	1 (0.3)	2 (5.3)	1 (2.6)
発疹	*Rash*	14 (6.7)	2 (1.0)	3 (0.9)	0	3 (7.9)	0
リンパ球減少症	*Lymphopenia*	13 (6.3)	2 (1.0)	8 (2.4)	1 (0.3)	1 (2.6)	0
関節痛	Arthralgia	11 (5.3)	1 (0.5)	13 (4.0)	1 (0.3)	3 (7.9)	0
体重減少	Weight decreased	11 (5.3)	0	3 (0.9)	0	3 (7.9)	0
低カリウム血症	*Hypokalaemia*	10 (4.8)	5 (2.4)	0	0	2 (5.3)	0
脱毛症	Alopecia	9 (4.3)	0	4 (1.2)	0	11 (28.9)	0
頭痛	Headache	8 (3.8)	0	6 (1.8)	0	4 (10.5)	0
ほてり	*Hot flush*	7 (3.4)	0	18 (5.5)	0	5 (13.2)	0
味覚不全	*Dysgeusia*	6 (2.9)	0	2 (0.6)	0	5 (13.2)	0
浮動性めまい	Dizziness	5 (2.4)	0	3 (0.9)	0	2 (5.3)	0
ドライアイ	Dry eye	5 (2.4)	0	0	0	2 (5.3)	0
間質性肺疾患	*Interstitial lung disease*	5 (2.4)	0	2 (0.6)	0	2 (5.3)	0
筋肉痛	Myalgia	5 (2.4)	0	6 (1.8)	1 (0.3)	4 (10.5)	0
そう痒症	Pruritus	5 (2.4)	0	3 (0.9)	0	2 (5.3)	0
口内炎	Stomatitis	5 (2.4)	0	1 (0.3)	0	2 (5.3)	0
皮膚乾燥	Dry skin	4 (1.9)	0	6 (1.8)	0	2 (5.3)	0
消化不良	Dyspepsia	4 (1.9)	0	4 (1.2)	0	3 (7.9)	0
霧視	Vision blurred	4 (1.9)	0	0	0	3 (7.9)	0
慢性腎臓病	Chronic kidney disease	3 (1.4)	1 (0.5)	0	0	2 (5.3)	0
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	3 (1.4)	0	4 (1.2)	0	3 (7.9)	0
皮膚色素過剰	Skin hyperpigmentation	2 (1.0)	0	0	0	2 (5.3)	0
爪の障害	Nail disorder	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	4 (10.5)	0
鼓腸	Flatulence	0	0	0	0	3 (7.9)	0
高血圧	Hypertension	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (5.3)	0
流涙増加	Lacrimation increased	0	0	0	0	2 (5.3)	0
爪ジストロフィー	Nail dystrophy	0	0	0	0	2 (5.3)	0
錯感覚	Paraesthesia	0	0	0	0	2 (5.3)	0
陰部そう痒症	Pruritus genital	0	0	0	0	2 (5.3)	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PT = Preferred Term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Consolidated terms are shown in italics.
MedDRA Version 27.0

2.7.4.2.2.3 グレード 3 以上の有害事象

アベマシクリブ併用投与で認められた主なグレード 3 以上の有害事象（イムルネストラント及びアベマシクリブを併用投与された集団で 2 例以上に認められた有害事象）を表 2.7.4.2-25 に示す。

アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）で 1 件以上のグレード 3 以上の有害事象が認められた被験者は 48.6%で、そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 40.9%であり、イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）（17.1%、4.6%）より高かった。

投与群 C の発現割合が投与群 A より 5%以上高かった有害事象（グレード 3 以上）は*好中球減少症*（投与群 C 19.7%、投与群 A 2.1%）（以下、同順）、下痢（8.2%、0.3%）、及び*貧血*（7.7%、2.1%）であった。これらはアベマシクリブで知られている副作用であった。

投与群 C で認められたグレード 3 以上の TEAE の大半は下記のものであり、原疾患の進行に関連する、又は臨床所見を伴わずに消失した臨床検査所見であった。下記以外のグレード 4 の有害事象は、原疾患の進行により治験薬投与を中止した後に発現したものであった。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
- 好中球数減少
- 血小板数減少
- 血小板減少症
- 低カリウム血症
- 低血糖

表 2.7.4.2-25 イムルネストラント及びアベマシクリブを併用投与された集団で 2 例以上の被験者に認められた Grade 3 以上の有害事象（JZLC 及び JZLA 試験：アベマシクリブ併用投与）（安全性解析対象集団）

		JZLC				JZLA	
		Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208		Arm A Imlunestrant N=327		All Imlunestrant + Abemaciclib N=38	
Consolidated PT, n (%)		All	Related	All	Related	All	Related
Any Grade 3/4/5 TEAE		101 (48.6)	85 (40.9)	56 (17.1)	15 (4.6)	21 (55.3)	13 (34.2)
下痢	Diarrhoea	17 (8.2)	16 (7.7)	1 (0.3)	0	4 (10.5)	3 (7.9)
悪心	Nausea	4 (1.9)	3 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
好中球減少症	*Neutropenia*	41 (19.7)	40 (19.2)	7 (2.1)	3 (0.9)	5 (13.2)	4 (10.5)
貧血	*Anaemia*	16 (7.7)	11 (5.3)	7 (2.1)	2 (0.6)	4 (10.5)	3 (7.9)
疲労	*Fatigue*	10 (4.8)	7 (3.4)	1 (0.3)	0	2 (5.3)	2 (5.3)
嘔吐	Vomiting	1 (0.5)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
白血球減少症	*Leukopenia*	9 (4.3)	8 (3.8)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (5.3)	2 (5.3)
高クレアチニン血症	*Hypercreatininaemia*	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.3)	0	1 (2.6)	1 (2.6)
腹痛	*Abdominal pain*	4 (1.9)	2 (1.0)	1 (0.3)	0	1 (2.6)	0
食欲減退	Decreased appetite	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0

Consolidated PT, n (%)		JZLC Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208 All	JZLC Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208 Related	JZLC Arm A Imlunestrant N=327 All	JZLC Arm A Imlunestrant N=327 Related	JZLA All Imlunestrant + Abemaciclib N=38 All	JZLA All Imlunestrant + Abemaciclib N=38 Related
血小板減少症	*Thrombocytopenia*	3 (1.4)	2 (1.0)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	5 (2.4)	5 (2.4)	3 (0.9)	2 (0.6)	2 (5.3)	1 (2.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	10 (4.8)	10 (4.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (5.3)	1 (2.6)
発疹	*Rash*	3 (1.4)	2 (1.0)	0	0	0	0
関節痛	Arthralgia	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
低カリウム血症	*Hypokalaemia*	5 (2.4)	5 (2.4)	0	0	0	0
リンパ球減少症	*Lymphopenia*	4 (1.9)	2 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
背部痛	Back pain	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (2.6)	0
呼吸困難	*Dyspnoea*	0	0	2 (0.6)	0	0	0
四肢痛	Pain in extremity	0	0	2 (0.6)	0	0	0
尿路感染	*Urinary tract infection*	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0	1 (2.6)	0
高血圧	Hypertension	2 (1.0)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (5.3)	0
肺炎	*Pneumonia*	3 (1.4)	1 (0.5)	2 (0.6)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.5)	1 (0.5)	5 (1.5)	2 (0.6)	1 (2.6)	0
腎不全	Renal failure	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	Electrocardiogram QT prolonged	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	0
骨折	Fracture	0	0	2 (0.6)	0	0	0
顎骨壊死	Osteonecrosis of jaw	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0	0	0
胸水	Pleural effusion	1 (0.5)	0	3 (0.9)	0	0	0
失神	Syncope	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	0
癌疼痛	Cancer pain	0	0	4 (1.2)	0	0	0
敗血症性ショック	Septic shock	0	0	2 (0.6)	0	0	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PT = Preferred Term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Consolidated terms are shown in italics.
MedDRA Version 27.0

2.7.4.2.2.4 死　亡

アベマシクリブ併用投与での死亡の要約を表 2.7.4.2-26 に示す。

アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）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（投与群 A）の発現割合（19.0%）と同程度であった。また、投与群 C での最も多かった死亡の原因は病勢進行であった（32 例［15.4%］）。

投与群 C で死亡した 36 例中 8 例は治験薬投与期間中又は治験の中止から 30 日以内の死亡であった。

有害事象による死亡は 3 例（原因不明の死亡、心筋梗塞、肺炎［各 1 例］）であり、うち 1 例（原因不明の死亡）は治験薬との因果関係が否定されなかった。この 3 例は臨床的に重大な既往

歴及びリスク因子を有していた。心筋梗塞及び肺炎で死亡した被験者はいずれも高齢者であり、心筋梗塞で死亡した被験者は高血圧の既往歴を有していた。1 例に認められた原因不明の死亡は、イムルネストラントの最終投与後 45 日以降及びアベマシクリブの最終投与後 64 日以降に認められた。本被験者は糖尿病、高脂血症、及び広範囲に渡る骨転移を有しており、貧血、血小板減少、及び敗血症の発生につながった可能性がある。原因不明により死亡した被験者は、複数の重篤な有害事象と基礎疾患を含む重要な併存疾患を有しており、骨への複数の転移が死亡の一因であった可能性が高い。

死亡に至った有害事象において、アベマシクリブ併用投与群とイムルネストラント単剤投与群とで大きく発現割合の異なるものは認められなかった。死亡に至った有害事象の詳述は JZLC 試験の CSR Table JZLC.5.58 に示した。

表 2.7.4.2-26 死亡の要約（JZLC 及び JZLA 試験：アベマシクリブ併用投与）（安全性解析対象集団）

Summary of Deaths (Imlunestrant Plus Abemaciclib Side by Side)
EMBER-3 Arm C, EMBER-3 Arm A, EMBER Phase 1b E1 at 400 mg
Safety Population
J2J-OX-JZLC and J2J-MC-JZLA

		JZLC ABEMA (N=208)		JZLC MONO (N=327)		JZLA ABEMA (N=38)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
All Deaths	Total	36	(17.3)	62	(19.0)	1	(2.6)
Deaths on therapy	Total	4	(1.9)	7	(2.1)	0	(0.0)
Reasons for death	Adverse events	2	(1.0)	5	(1.5)	0	(0.0)
	急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	心停止 Cardiac arrest	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	血液量減少性ショック Hypovolaemic shock	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	心筋梗塞 Myocardial infarction	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肺炎 Pneumonia	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
	右室不全 Right ventricular failure	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	上部消化管出血 Upper gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	Adverse events related to study treatment	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	右室不全 Right ventricular failure	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	STUDY DISEASE	2	(1.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Deaths within 30 days of treatment discontinuation	Total	4	(1.9)	5	(1.5)	0	(0.0)
Reasons for death	Adverse events	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
	死亡 Death	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Adverse events related to study treatment	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
	死亡 Death	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
	STUDY DISEASE	3	(1.4)	5	(1.5)	0	(0.0)
Deaths on therapy or within 30 days of treatment discontinuation	Total	8	(3.8)	12	(3.7)	0	(0.0)
Reasons for death	Adverse events	3	(1.4)	5	(1.5)	0	(0.0)
	急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

	心停止 Cardiac arrest	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	死亡 Death	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血液量減少性ショック Hypovolaemic shock	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	心筋梗塞 Myocardial infarction	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肺炎 Pneumonia	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
	右室不全 Right ventricular failure	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	上部消化管出血 Upper gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	Adverse events related to study treatment	1	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)
	死亡 Death	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
	右室不全 Right ventricular failure	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	STUDY DISEASE	5	(2.4)	7	(2.1)	0	(0.0)
Deaths after 30 days of treatment discontinuation	Total	28	(13.5)	50	(15.3)	1	(2.6)
Reasons for death	Adverse events	1	(0.5)	3	(0.9)	0	(0.0)
	胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	胸水 Pleural effusion	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	肺炎 Pneumonia	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肺臓炎 Pneumonitis	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
	STUDY DISEASE	27	(13.0)	47	(14.4)	1	(2.6)

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects within category.
Data cutoff date is [redacted]-Mar-2023 for JZLA and 24-Jun-2024 for JZLC.

2.7.4.2.2.5 その他の重篤な有害事象

治験薬投与期間中及び短期フォローアップ期

アベマシクリブ併用投与において、いずれかの集団で 2 例以上に認められた TE-SAE を表 2.7.4.2-27 に示す。

アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）で、TE-SAE は 35 例（16.8%）に認められ、イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）の発現割合（10.4%）よりやや高かった。投与群 C で最も多く報告された TE-SAE は 3 例で発現した肺炎であった。投与群 C で最も TE-SAE の発現割合の高かった SOC（器官別大分類）は「感染症および寄生虫症」の 12 例（5.8%）であり、そのうち 5 例が気道感染（肺炎、COVID-19、上気道感染症）であり、アベマシクリブの有害事象プロファイルと一致していた。

JZLA 試験でアベマシクリブとの併用投与を受けた被験者集団での TE-SAE 発現割合は 15.8%と低く、また追加の安全性所見は認められなかった。

表 2.7.4.2-27 いずれかの集団で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（JZLC 及び JZLA 試験：アベマシクリブ併用投与）

（安全性解析対象集団、治験薬投与期間及び短期フォローアップ期）

		JZLC				JZLA	
		Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208		Arm A Imlunestrant N=327		All Imlunestrant + Abemaciclib N=38	
PT, n (%)		All	Related	All	Related	All	Related
Any TE-SAE		35 (16.8)	14 (6.7)	34 (10.4)	6 (1.8)	6 (15.8)	2 (5.3)
肺炎	Pneumonia	3 (1.4)	1 (0.5)	2 (0.6)	0	0	0
腹痛	Abdominal pain	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0
貧血	Anaemia	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0	0
下痢	Diarrhoea	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
低カリウム血症	Hypokalaemia	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0	0
顎骨壊死	Osteonecrosis of jaw	2 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0
腎不全	Renal failure	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0	0
心房細動	Atrial fibrillation	0	0	2 (0.6)	0	0	0
胸水	Pleural effusion	0	0	4 (1.2)	0	0	0
肺塞栓症	Pulmonary embolism	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
発熱	Pyrexia	0	0	2 (0.6)	0	1 (2.6)	0
敗血症性ショック	Septic shock	0	0	2 (0.6)	0	0	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PT = Preferred Term; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.
MedDRA Version 27.0

長期フォローアップ期

長期フォローアップ期間中にアベマシクリブ併用投与群（投与群 C）で報告された SAE の発現割合は低く（3.8%）、これらの事象は、治験薬の最終投与後約 30 日以降に発生した。長期フォ

ローアップ期間中に発生したSAEはいずれも治験薬との因果関係は否定され、安全性上の懸念は特定されなかった。

JZLA 試験では、長期フォローアップ期には治験薬投与と関連する SAE を収集することとしたが実際には報告がなかった。

2.7.4.2.2.6 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.2.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

JZLC 試験のアベマシクリブ併用投与群（投与群 C）及びイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）において、治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-28 に示す。なお、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。

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、投与群 C で 6.3%（13/208 例：いずれも2剤を中止）、投与群Aで4.3%（14/327例）と同程度であった。また、投与群Cでの治験薬投与中止に至った有害事象の大部分はグレード3以上であった。

治験薬の投与中止に至った主な有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（投与群 C で 3 例 1.4%、投与群 A で 3 例 0.9%）であった。そのほかの有害事象は各 1 例での発現であった。

なお、投与群 C において有害事象によるすべての治験薬投与中止以前にイムルネストラントのみを中止したのは 1 例（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［グレード 3］）、アベマシクリブのみを中止したのは 6 例（各 1 例：悪心［グレード 1］、疲労、下痢、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［グレード 2］、血中クレアチニン増加、塞栓症［グレード 3］）で、いずれも非重篤で治験薬との因果関係は否定されなかった。これら 7 例の被験者は、いずれも併用投与していた残りの 1 剤は投与を継続した。

JZLA 試験でアベマシクリブ併用投与を受けた被験者（コホート E1：42 例）において、治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（表 2.7.6.9-17）。

表 2.7.4.2-28 治験薬の投与中止に至った有害事象
（JZLC 試験：アベマシクリブ併用投与）（安全性解析対象集団）

PT, n (%)		Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208	Arm A Imlunestrant N=327
Any TEAEs leading to treatment discontinuation, n (%)		13 (6.3)	14 (4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	3 (1.4)	3 (0.9)
胆管結石	Bile duct stone	1 (0.5)	0
下痢	Diarrhoea	1 (0.5)	0
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	1 (0.5)	0
心電図ＱＴ延長	Electrocardiogram QT prolonged	1 (0.5)	0
疲労	Fatigue	1 (0.5)	0
心筋梗塞	Myocardial infarction	1 (0.5) [a]	0
肺炎	Pneumonia	1 (0.5) [a]	0
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	1 (0.5)	0
腎不全	Renal failure	1 (0.5)	0
嘔吐	Vomiting	1 (0.5)	0
腹痛	Abdominal pain	0	1 (0.3)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	0	1 (0.3) [a]
無力症	Asthenia	0	1 (0.3)
心停止	Cardiac arrest	0	1 (0.3) [a]
仙骨骨折	Fractured sacrum	0	1 (0.3)
肝毒性	Hepatotoxicity	0	1 (0.3)
血液量減少性ショック	Hypovolaemic shock	0	1 (0.3) [a]
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	0	1 (0.3)
発熱	Pyrexia	0	1 (0.3)
右室不全	Right ventricular failure	0	1 (0.3) [a]
上部消化管出血	Upper gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.3) [a]

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PT = Preferred Term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a Including patients who died due to TEAE during study treatment.
MedDRA Version 27.0

2.7.4.2.2.6.2 治験薬の投与変更に至った有害事象

治験薬の減量及び休薬状況の要約を第 2.7.4.1.2.2 項に示し、本項では治験薬の投与変更に至った有害事象を示す（表 2.7.4.2-29）。また、JZLA 試験（アベマシクリブ併用コホート）で治験薬の投与変更に至った有害事象を表 2.7.4.2-30 に示す。

<u>イムルネストラント又はアベマシクリブの投与変更</u>

全体として、治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合はアベマシクリブ併用投与群（投与群 C）（55.3%）がイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）（10.4%）より高かった。JZLC 試験の投与群 C で、イムルネストラント又はアベマシクリブの休薬に至った主な有害事象は、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の発現割合は、投与群 C（39.4%）が投与群 A（2.4%）より高かった。減量に至った主な有害事象は下痢（38 例［18.3%］）及び悪心（10 例［4.8%］）であった。いずれもアベマシクリブで予想される事象と概ね一致していた。また、投与変更に至った有害事象の発現は Relative dose intensity（投与群 C 97.7%、投与群 A 99.7%）に影響を及ぼさなかった。

イムルネストラントの投与変更

JZLC 試験のアベマシクリブ併用投与群（投与群 C）でイムルネストラントの休薬に至った主な有害事象は下痢（26 例［12.5%］）、好中球減少症（15 例［7.2%］）及び好中球数減少（12 例［5.8%］）であった。イムルネストラントの減量に至った主な有害事象は、下痢（9 例［4.3%］）、悪心（5 例［2.4%］）、好中球減少症及び好中球数減少（各 3 例［1.4%］）であった。

JZLA 試験でアベマシクリブと併用した被験者で認められたイムルネストラントの休薬又は減量に至った有害事象（表 2.7.4.2-29）の発現傾向は JZLC 試験の投与群 C と概ね同様であった。

アベマシクリブの投与変更

JZLC 試験のアベマシクリブ併用投与群（投与群 C）でアベマシクリブの休薬に至った主な有害事象は下痢（37 例［17.8%］）、好中球減少症（16 例［7.7%］）及び好中球数減少（15 例［7.2%］）であった。また、アベマシクリブの減量に至った主な有害事象は下痢（38 例［18.3%］）、悪心（8 例［3.8%］）及び好中球減少症（7 例［3.4%］）であった。

JZLA 試験でアベマシクリブと併用した被験者で認められたアベマシクリブの休薬又は減量に至った有害事象（表 2.7.4.2-30）の発現傾向は JZLC 試験の投与群 C と概ね同様であった。

表 2.7.4.2-29 治験薬の投与変更に至った主な有害事象（JZLC 試験：投与群 C 及び A）（安全性解析対象集団）

PT, n (%)		**Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208**	**Arm A Imlunestrant N=327**
Subjects reporting TEAE leading to any dose adjustment, n (%)		126 (60.6)	34 (10.4)
下痢	Diarrhoea	50 (24.0)	2 (0.6)
好中球減少症	Neutropenia	18 (8.7)	1 (0.3)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	17 (8.2)	2 (0.6)
悪心	Nausea	14 (6.7)	1 (0.3)
貧血	Anaemia	9 (4.3)	2 (0.6)
疲労	Fatigue	8 (3.8)	1 (0.3)
嘔吐	Vomiting	6 (2.9)	5 (1.5)

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	4 (1.9)			3 (0.9)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	4 (1.9)			0
白血球数減少	White blood cell count decreased	4 (1.9)			0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	3 (1.4)			3 (0.9)
無力症	Asthenia	3 (1.4)			0
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	3 (1.4)			3 (0.9)
食欲減退	Decreased appetite	3 (1.4)			0
肺炎	Pneumonia	3 (1.4)			1 (0.3)
肺臓炎	Pneumonitis	3 (1.4)			0
腎不全	Renal failure	3 (1.4)			0
腹痛	Abdominal pain	2 (1.0)			0
慢性腎臓病	Chronic kidney disease	2 (1.0)			0
薬疹	Drug eruption	2 (1.0)			0
倦怠感	Malaise	2 (1.0)			0
顎骨壊死	Osteonecrosis of jaw	2 (1.0)			0
発熱	Pyrexia	1 (0.5)			2 (0.6)
Subjects reporting TEAE leading to dose reduction, n (%)		Any drug	Imlunestrant	Abemaciclib	-
		82 (39.4)	34 (16.3)	78 (37.5)	8 (2.4)
下痢	Diarrhoea	38 (18.3)	9 (4.3)	38 (18.3)	0
悪心	Nausea	10 (4.8)	5 (2.4)	8 (3.8)	1 (0.3)
好中球減少症	Neutropenia	7 (3.4)	3 (1.4)	7 (3.4)	1 (0.3)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	7 (3.4)	3 (1.4)	6 (2.9)	0
疲労	Fatigue	6 (2.9)	1 (0.5)	5 (2.4)	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	3 (1.4)	3 (1.4)	2 (1.0)	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	3 (1.4)	1 (0.5)	3 (1.4)	2 (0.6)
貧血	Anaemia	2 (1.0)	0	2 (1.0)	1 (0.3)
無力症	Asthenia	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
薬疹	Drug eruption	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	0
肺臓炎	Pneumonitis	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
腎不全	Renal failure	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	0
嘔吐	Vomiting	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)

Subjects reporting TEAE leading to dose withheld, n (%)		115 (55.3)	95 (45.7)	112 (53.8)	34 (10.4)
下痢	Diarrhoea	40 (19.2)	26 (12.5)	37 (17.8)	2 (0.6)
好中球減少症	Neutropenia	17 (8.2)	15 (7.2)	16 (7.7)	1 (0.3)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	15 (7.2)	12 (5.8)	15 (7.2)	2 (0.6)
悪心	Nausea	12 (5.8)	11 (5.3)	11 (5.3)	0
貧血	Anaemia	9 (4.3)	9 (4.3)	8 (3.8)	2 (0.6)
疲労	Fatigue	5 (2.4)	2 (1.0)	5 (2.4)	1 (0.3)
嘔吐	Vomiting	5 (2.4)	5 (2.4)	5 (2.4)	5 (1.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	4 (1.9)	4 (1.9)	3 (1.4)	2 (0.6)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	4 (1.9)	3 (1.4)	3 (1.4)	0
白血球数減少	White blood cell count decreased	4 (1.9)	3 (1.4)	4 (1.9)	0

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category; PT = Preferred Term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 27.0

表 2.7.4.2-30 治験薬の投与変更に至った主な有害事象
（JZLA 試験：アベマシクリブ併用コホート）（安全性解析対象集団）

		JZLA/Ph1b Part (Cohort E1) Imlunestrant + Abemaciclib N=42
Adverse events leading to dose reduction (≥2 patients) PT, n (%)		
Imlunestrant		
疲労	Fatigue	2 (4.8)
Abemaciclib		
下痢	Diarrhoea	4 (9.5)
疲労	Fatigue	3 (7.1)
悪寒	Nausea	2 (4.8)
Adverse events leading to dose omission (≥2 patients) Consolidated PT, n (%)		
Imlunestrant		
下痢	Diarrhoea	3 (7.1)
疲労	*Fatigue*	3 (7.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	2 (4.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	2 (4.8)
悪心	Nausea	2 (4.8)
好中球減少症	*Neutropenia*	2 (4.8)
Abemaciclib		
下痢	Diarrhoea	6 (14.3)
好中球減少症	*Neutropenia*	5 (11.9)
悪心	Nausea	3 (7.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	2 (4.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	2 (4.8)
疲労	*Fatigue*	2 (4.8)

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PT = Preferred Term.
Note: Consolidated terms are shown in italics.
MedDRA Version 26.0

2.7.4.2.2.6.3 注目すべき有害事象（AESI）

非臨床毒性試験及び進行中の臨床試験データを検討した結果、トランスアミナーゼ上昇はイムルネストラントの AESI とされた。ALT 及び AST 増加もアベマシクリブの副作用として認識されている。本項では、アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）の結果を主に示す。トランスアミナーゼ上昇に関連する事象の管理は、より重度の肝障害の発生の可能性を最小限にするために重要である。

2.7.4.2.2.6.3.1 トランスアミナーゼ上昇

アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）及びイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）のトランスアミナーゼ上昇の概要を表 2.7.4.2-31 に示す。トランスアミナーゼ上昇の特性（グレード、事象に対する処置、発現時期等）を JZLC 試験の CSR（第 5.3.5.1.1 項）の Table JZLC.5.63 に示す。

全グレード及びグレード3以上のトランスアミナーゼ上昇の発現割合も投与群Cと投与群Aで同程度であり、アベマシクリブによる明らかな毒性の増強は認められなかった。

投与群 C では、トランスアミナーゼ上昇の多くが低グレード（1 又は 2）であり、用量調整を必要とせず、中止例も少なかったため（1.9%）、ほとんどの被験者が投与を継続できた。

投与群Cでは重篤なトランスアミナーゼ上昇は認められなかった。多く発現したトランスアミナーゼ上昇（PT）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。薬物性肝障害が1件認められた（JZLC試験CSR［第5.3.5.1.1項］JZLC Table.5.61）。

表 2.7.4.2-31　トランスアミナーゼ上昇の有害事象（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）

PT, n (%)		Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208		Arm A Imlunestrant N=327	
		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Patients with ≥1 Elevated Transaminases		42 (20.2)	11 (5.3)	51 (15.6)	4 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	28 (13.5)	10 (4.8)	34 (10.4)	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	34 (16.3)	5 (2.4)	41 (12.5)	3 (0.9)
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	1 (0.5)	0	0	0
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	1 (0.5)	0	0	0
肝毒性	Hepatotoxicity	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
高トランスアミナーゼ血症	Hypertransaminasemia	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	Transaminases increased	1 (0.5)	0	0	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PT = Preferred Term.
MedDRA Version 27.0

臨床検査値

ベースライン後の ALT 又は AST の異常値の大部分はグレード 1 又は 2 であった（JZLC 試験 CSR［第 5.3.5.1.1 項］Table.5.64）。

アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）及びイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）ともに、グレード 3 以上の臨床検査値の ALT 増加及び AST 増加の発現割合は、投与群 C 及び投与群 A ともに、臨床検査値と報告された TEAE とで、グレード 3 以上の ALT 増加及び AST 増加の発現割合は同程度であった。

アベマシクリブ併用投与群（投与群C）の1例でALTがULNの10倍を超え、同時に総ビリルビンの増加を認めた。

ALT 及び AST のベースラインからの変動は、ベースラインが基準範囲内の被験者集団と異常値の被験者集団で同様であった（JZLC 試験 CSR［第 5.3.5.1.1 項］JZLC Table.8.178）。

ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超える増加、総ビリルビンが ULN の 2 倍を超える増加

アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）の 3 例が ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超えて増加し、総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えて増加した。ALP は 3 例とも ULN の 2 倍を超えた。1 例は胆管結石、他の 1 例は中止後 30 日以上経過した肝転移、3 例目は肥満によるものであった。JZLC 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Table JZLC.5.66 にこれら 3 例に関する詳細を記述した。

治験依頼者の評価では、いずれの投与群でも Hy's liver law を満たす被験者は確認されなかった。

以下のとおり、トランスアミナーゼ上昇に関する追加解析が実施された（JZLC 試験 CSR［第 5.3.5.1.1 項］）。

解析内容	JZLC 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）
Comprehensive Analysis of ALT Increased TEAEs	Table JZLC.8.209
Comprehensive Analysis of AST Increased TEAEs	Table JZLC.8.210
Laboratory Toxicity Shift from Baseline to Worst Postbaseline CTCAE Grade for Liver Function Tests	Table JZLC.8.212
Summary of Treatment-Emergent Maximum Postbaseline CTCAE Laboratory Toxicities for ALT and AST	Table JZLC.5.64
Summary of Abnormal Hepatic Laboratory Results	Table JZLC.5.65

JZLA 試験

JZLC 試験で認められた ALT 増加及び AST 増加の TEAE 発現割合及び重症度は、JZLA 試験でイムルネストラント 400 mg とアベマシクリブを併用投与した局所進行又は転移・再発乳癌の被験者に認められた ALT 増加及び AST 増加の TEAE 発現割合と同程度であった。

2.7.4.2.2.6.4 アベマシクリブの注目すべき有害事象（AESI）

本項では、イムルネストラントとアベマシクリブを併用する際に臨床的に重要と考えられるが、他では議論されていないアベマシクリブの選択的 AESI について詳述する。選択的 AESI には、好中球減少症、感染症、静脈血栓塞栓症、間質性肺疾患を含めた。これらは、対象集団での関連性の医学的評価、及び/又は重複毒性の可能性に基づいて選択された。

2.7.4.2.2.6.4.1 好中球減少症

好中球減少症はアベマシクリブと関連している。

アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）及びイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）での好中球減少症に関する TEAE の概要を表 2.7.4.2-32 に示す。好中球減少症については、好中球減少症又は好中球数減少、臨床検査値としての好中球数減少を統合して JZLC 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Table JZLC.8.266 に要約した。

好中球減少症（TEAE）

アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）では、イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）と比べて*好中球減少症*（TEAE）がより頻繁に報告された。投与群 C では、ほとんどの事象がグレード 2（19.2%）及びグレード 3（19.2%）であり、投与開始後 1 ヵ月以内に発現した。投与群 C

では投与中止に至った事象がなく、減量に至った事象の発現割合が低いことから、好中球減少症は管理可能であった。投与群 C で 1 例に発現したグレード 4 の好中球数減少は、試験開始 19 日目に発現、1 ヵ月以内に消失し、被験者は試験を継続した。投与群 A では、好中球減少症（TEAE）の発現割合が低く、大部分は投与開始 1 ヵ月以内の発現ではなかった。発現までの期間の中央値は投与群 C と比べて投与群 A で長かった（投与群 A 82 日、投与群 C 29 日）。

好中球数減少（臨床検査値）

好中球数が減少（臨床検査値）した被験者の割合は、イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）よりもアベマシクリブ併用投与群（投与群 C）の方が高かった。好中球数が減少（臨床検査値）した被験者の概要を JZLC 試験 CSR Table JZLC.5.71 に示した。

投与群 C では、好中球数が減少（臨床検査値：グレード 3 以上）した被験者の割合は、*好中球減少症*（TEAE：グレード 3 以上）を発現した被験者の割合と類似していた（それぞれ 16.6%、19.7%）（表 2.7.4.2-32）。投与群 A では、全グレードの*好中球減少症*（TEAE）の発現割合は投与群 C と比べて低く、グレード 3 以上の好中球数減少の割合も低かった（4.0%）。

表 2.7.4.2-32 好中球減少症関連事象（TEAE）発現被験者、及び好中球数が減少（臨床検査値）した被験者の概要（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）

n (%)	Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208	Arm A Imlunestrant N=327
TEAE *Neutropenia*		
Any Grade	100 (48.1)	17 (5.2)
Grade 3	40 (19.2)	6 (1.8)
Grade 4	1 (0.5)	1 (0.3)
TEAE Febrile Neutropenia	1 (0.5)	1 (0.3)
TE-SAE *Neutropenia*	0	0
TE-SAE Febrile Neutropenia	0	1 (0.3)
Laboratory Neutrophil Count Decreased		
Any Grade	175 (85.4)	86 (26.5)
Grade 3 or 4	34 (16.6)	13 (4.0)
TEAE *Neutropenia* Leading to		
Study Treatment Discontinuation	0	0
Dose reduction of any study drug	14 (6.7)	1 (0.3)
Abemaciclib (Arm C)	13 (6.3)	NA
Imlunestrant (Arm C)	6 (2.9)	NA
Dose withheld of any study drug	31 (14.9)	3 (0.9)
Abemaciclib (Arm C)	31 (14.9)	NA
Imlunestrant (Arm C)	26 (12.5)	NA

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.

Note: Consolidated terms are italicized.

2.7.4.2.2.6.4.2 感染症関連事象

アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）及びイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）での感染症関連事象の概要を表 2.7.4.2-33 に示す。グレード全体及びグレード 3 以上の感染症関連事象の発現割合は、投与群 A と比べて投与群 C で高かった。最も発現割合の高かった感染症（発現割合 5%超）は、いずれの群でも COVID-19 であった。事象の大部分は軽度であった。最も多く報告された重篤な感染症関連事象は肺炎であり、発現割合は投与群 A で 0.6%、投与群 C で 1.4%であった。

表 2.7.4.2-33 感染症関連事象の概要（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）

n (%)		Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208	Arm A Imlunestrant N=327
TEAE Infection (System Organ Class) [a]			
Any Grade		64 (30.8)	72 (22.0)
Grade 3		8 (3.8)	7 (2.1)
Grade 4		0	1 (0.3)
Grade 5		1 (0.3)	1 (0.3)
TEAE Preferred Terms within Infection (System Organ Class) [a], with >3% Any Grade incidence in either arm			
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	11 (5.3)	20 (6.1)
尿路感染	Urinary tract infection	9 (4.3)	6 (1.8)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	8 (3.8)	12 (3.7)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	8 (3.8)	6 (1.8)
TE-SAE Infection (System Organ Class) [a]		12 (5.8)	8 (2.4)
TEAE Infection (System Organ Class) [a] Leading to			
Study Treatment Discontinuation		1 (0.5)	0
Dose reduction of any study drug		3 (1.4)	0
Dose withheld of any study drug		13 (6.3)	7 (2.1)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specified category;
TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.
a Includes all reported and preferred terms that are part of the Infections and Infestations System Organ Class. MedDRA Version 27.0

各投与群で 1 例が感染症により死亡した。アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）の 1 例（8[redacted]歳女性）は過去に喫煙しており、市中感染性肺炎を発現し、肺炎の特定不能な合併症により死亡した。イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）の 1 例はデング熱による敗血症性ショックにより死亡した。

肺炎により死亡した被験者は、感染症の TEAE により治験薬の投与を中止した被験者であった。投与群 C では、減量に至った被験者はごく少数であり（1.4%）、被験者の大部分が治験薬投与を継続した。

2.7.4.2.2.6.4.3 静脈血栓塞栓症

関連するケースを特定するため、SMQ「静脈の塞栓および血栓」を用いて包括的に検索し、詳細な医学的レビューを実施した。

投与群 C 及び投与群 A での静脈血栓塞栓症の概要を表 2.7.4.2-34 に示す。静脈血栓塞栓症の各事象の発現割合は、投与群間で類似していた。最も発現割合の高かった静脈血栓塞栓症は肺塞栓症であった。

表 2.7.4.2-34 静脈血栓塞栓症の有害事象の発現割合（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）

n (%)		**Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208**	**Arm A Imlunestrant N=327**
SMQ embolic and thrombotic events, venous		6 (2.9)	4 (1.2)
肺塞栓症	Pulmonary embolism	4 (1.9)	3 (0.9)
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	0	1 (0.3)
骨盤静脈血栓症	Pelvic venous thrombosis	1 (0.5)	0
末梢静脈血栓症	Peripheral vein thrombosis	1 (0.5)	0
表在性静脈血栓症	Superficial vein thrombosis	1 (0.5)	0
四肢静脈血栓症	Venous thrombosis limb	1 (0.5)	0
TE-SAE SMQ VTE		0	2 (0.6)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specified category; SMQ = standard MedDRA queries; TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event; VTE = venous thrombotic event.

アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）で、治験薬投与を中止した被験者はいなかった。投与量を調整した被験者は少なく、1 例はアベマシクリブ投与を休薬し、かつイムルネストラントを減量した。

2.7.4.2.2.6.5 その他の重要と考えられる有害事象

安全性データの検討に基づき、2.7.4.2.2.6.3.1 項に記載した AESI のトランスアミナーゼ上昇に加えて、イムルネストラントの安全性プロファイルの評価で重要と考えられる有害事象を本項に示した。下痢及び悪心は、イムルネストラントを投与された被験者で最もよく見られる有害事象であり、用量調整の回数が多く、投与期間に影響を及ぼすため本項に示した。いずれの事象もモニタリング及びコントロール可能であり、下痢又は悪心を発現した被験者の多くは治験薬投与の継続が可能であった。

2.7.4.2.2.6.5.1 下痢

下痢は、アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）で最も多く見られた有害事象であり、イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）と比較して発現割合が高かった。

投与群 C 及び投与群 A に発現した下痢の概要を表 2.7.4.2-35 に示す。ほとんどの事象はグレード 1 で、投与開始後 1 ヵ月間に発現した。用量調整により管理可能であり、下痢による中止は投与群 C の 1 例のみであった。

投与群 A での下痢の発現割合を 2.7.4.2.1.6.4.1 項に要約した。

表 2.7.4.2-35 下痢の概要（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）

n (%)	Arm C Imlunestrant +Abemaciclib N=208	Arm A Imlunestrant N=327
TEAE Diarrhea		
Any Grade	179 (86.1)	70 (21.4)
Grade 2	59 (28.4)	9 (2.8)
Grade 3	17 (8.2)	1 (0.3)
Grade 4	0	0
TE-SAE Diarrhea	2 (1.0)	0
TEAE Diarrhea Leading to		
Treatment Discontinuation	1 (0.5)	0
Treatment Dose Withheld	40 (19.2)	2 (0.6)
Treatment Dose Reductions	38 (18.3)	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.

アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）で 1 件以上の下痢を発現した被験者のうち、73.7%は止瀉薬を投与された。最も多く使用された抗下痢薬はロペラミドであった（JZLC 試験 CSR Table JZLC.8.216）。

下痢の詳細を表 2.7.4.2-36 に示す。

表 2.7.4.2-36 下痢の有害事象の詳細（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）

	Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208	**Arm A Imlunestrant N=327**
Patients with ≥1 Diarrhea, n (%)	179 (86.1)	70 (21.4)
Incidences per patient, n (%)		
1	109 (52.4)	54 (16.5)
2	36 (17.3)	10 (3.1)
≥3	34 (16.3)	6 (1.8)
Incidences of Grade ≥3 events per patient, n (%)	17 (8.2)	1 (0.3)
1	15 (7.2)	1 (0.3)
2	1 (0.5)	0
≥3	1 (0.5)	0
Dose adjustments, n (%)		
None	129 (62.0)	68 (20.8)
Dose reduction of any study drug	38 (18.3)	0
Abemaciclib (Arm C)	38 (18.3)	NA
Imlunestrant (Arm C)	9 (4.3)	NA
Dose withheld of any study drug	40 (19.2)	2 (0.6)
Abemaciclib (Arm C)	37 (17.8)	NA
Imlunestrant (Arm C)	26 (12.5)	NA
Treatment discontinuation		
Study treatment discontinuation	1 (0.5)	0
Discontinuation of abemaciclib only	1 (0.5)	NA
Discontinuation of imlunestrant only	0	NA
Time to onset of first diarrhea AE, n (%)	179 (86.1)	70 (21.4)
Median (range), days	5.0 (1-251)	30 (1-652)
Time to onset of first Grade ≥3 diarrhea, AE, n (%)	17 (8.2)	1 (0.3)
Median (range), days	22 (1-399)	22 (22-22)
Duration of diarrhea, days median (range)	42.0 (1-659)	14.0 (1-354)
Grade 1	41.5 (1-659)	9.5 (1-354)
Grade 2	13.0 (1-87)	3.0 (1-28)
Grade 3	9.0 (1-47)	8.0 (8-8)

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.

2.7.4.2.2.6.5.2 悪心

アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）及びイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）での悪心の概要を表 2.7.4.2-37 に示す。

悪心は、投与群 C で 2 番目に多く報告された TEAE であり、投与群 A と比べて発現割合が高かった。ほとんどの事象はグレード 1 であり、治験薬投与開始後 1 ヵ月以内に発現した。減量及び投与中止に至った被験者の割合は低く、管理可能であった。このことは、投与群 C で減量に至った事象の発現割合が低いことからも明らかであった。1 例は悪心によりアベマシクリブを投与中止したが、イムルネストラントの投与は継続した。

イムルネストラント投与で認められた悪心の発現状況を 2.7.4.2.1.6.4.2 項に示す。

表 2.7.4.2-37 悪心の概要（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）

n (%)	Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208	Arm A Imlunestrant N=327
TEAE Nausea		
Any Grade	101 (48.6)	56 (17.1)
Grade 2	32 (15.4)	11 (3.4)
Grade 3	4 (1.9)	1 (0.3)
TE-SAE Nausea	0	1 (0.3)
TEAE Nausea Leading to		
Treatment Discontinuation	0	0
Treatment Dose Withheld	12 (5.8)	0
Treatment Dose Reductions	10 (4.8)	1 (0.3)

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.

アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）及びイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）での悪心の詳細を表 2.7.4.2-38 に示す。

表 2.7.4.2-38 悪心の詳細（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）

	Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208	Arm A Imlunestrant N=327
Patients with ≥1 Nausea, n (%)	101 (48.6)	56 (17.1)
Incidences per patient, n (%)		
1	73 (35.1)	48 (14.7)
2	17 (8.2)	6 (1.8)
≥3	11 (5.3)	2 (0.6)
Incidences of Grade ≥3 events per patient, n (%)	4 (1.9)	1 (0.3)
1	3 (1.4)	1 (0.3)
2	1 (0.5)	0
≥3	0	0
Dose adjustments, n (%)		
None	87 (41.8)	55 (16.8)
Dose reduction of any study drug	10 (4.8)	1 (0.3)
Abemaciclib (Arm C)	8 (3.8)	NA
Imlunestrant (Arm C)	5 (2.4)	NA
Dose withheld/delay of any study drug	12 (5.8)	0
Abemaciclib (Arm C)	11 (5.3)	NA
Imlunestrant (Arm C)	11 (5.3)	NA
Treatment discontinuation		
Study treatment discontinuation	0	0
Discontinuation of abemaciclib only	1 (0.5)	NA
Discontinuation of imlunestrant only	0	NA
Time to onset of first nausea AE	101 (48.6)	56 (17.1)
Median (range), days	15.0 (1-617)	19.5 (1-591)
Time to onset of first Grade ≥3 nausea, AE	4 (1.9)	1 (0.3)
Median (range), days	13.5 (1-674)	26 (26-26)
Duration of nausea, days median (range)	35.0 (1-531)	37.0 (1-867)
Grade 1	32.0 (1-502)	37.0 (1-867)
Grade 2	19.0 (2-266)	16.0 (4-89)
Grade 3	7.0 (6-13)	24.0 (24-24)

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; SOC = standard of care: investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

2.7.4.2.2.6.5.3 間質性肺疾患

間質性肺疾患の評価は、SMQ の間質性肺疾患（狭義及び広義）を用いて行った。

間質性肺疾患の概要（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）	表 2.7.4.2-39
間質性肺疾患関連事象の発現割合（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）	表 2.7.4.2-40
間質性肺疾患関連事象の詳細（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）	表 2.7.4.2-41

間質性肺疾患の概要

JZLC 試験において、間質性肺疾患（SMQ）はアベマシクリブ併用投与群（投与群 C）で 5 例（2.4%）、イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）で 4 例（1.2%）に認められた（表 2.7.4.2-39）。多くは低グレードであり、グレード 1 は投与群 C で 2 例（1.0%）、投与群 A で 3 例（0.9%）に認められ、グレード 3 以上の事象はいずれの投与群でも認められなかった。また、死亡、又は投与中止に至った間質性肺疾患（SMQ）はいずれの投与群でも認められなかった。間質性肺疾患（SMQ）の全体及びグレード 3 以上の発現割合、重篤性、用量調整に至った間質性肺疾患について、投与群 C と投与群 A に大きな差はなかった。

TEAE として報告された間質性肺疾患

JZLC 試験のアベマシクリブ併用投与群（投与群 C）で報告された間質性肺疾患関連事象はすべて肺臓炎（グレード 1：2 例［1.0%］、グレード 2：3 例［1.4%］、表 2.7.4.2-40）で、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。JZLC 試験において、重篤な間質性肺疾患（SMQ）は投与群 C の 1 例（肺臓炎）でのみ認められた。当該症例は 6[redacted] 歳の白人女性で、イムルネストラントとアベマシクリブの投与開始 144 日目に肺臓炎（グレード 2）を発症して入院、151 日目に回復した。イムルネストラントの投与量調整には至らなかった。アベマシクリブ投与を休薬したが、肺臓炎から回復後に投与を再開した。

間質性肺疾患の発現時期

JZLC試験のアベマシクリブ併用投与群（投与群C）で間質性肺疾患（SMQ）が認められた5例は、いずれも間質性肺疾患を1回のみ発現し、再発は認められなかった（表 2.7.4.2-41）。

間質性肺疾患（SMQ）の初回発現までの期間の中央値（最小値、最大値）は、投与群 C で 144.0（63、420）日、投与群 A で 172.0（57、421）日であった。

表 2.7.4.2-39 間質性肺疾患の概要（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）

n (%)	Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208	Arm A Imlunestrant N=327
Number of patients with Maximum TEAE Grade		
Any Grade	5 (2.4)	4 (1.2)
Grade 2	3 (1.4)	1 (0.3)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Study drug related TEAE	5 (2.4)	3 (0.9)
TE-SAE	1 (0.5)	0
Study drug related TE-SAE	1 (0.5)	0
Treatment discontinuation		
Study treatment discontinuation	0	0
Abemaciclib discontinuation only	0	0
Imlunestrant discontinuation only	0	0
Dose adjustment due to AE:		
None	2 (1.0)	3 (0.9)
Dose reduction of any study drug	2 (1.0)	1 (0.3)
Abemaciclib only (Arm C)	2 (1.0)	0
Imlunestrant only (Arm C)	0	0
Dose omission of any study drug	3 (1.4)	1 (0.3)
Abemaciclib only (Arm C)	2 (1.0)	0
Imlunestrant only (Arm C)	1 (0.5)	0

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.

表 2.7.4.2-40 間質性肺疾患関連事象の発現割合（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）

n (%)		Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208	Arm A Imlunestrant N=327
SMQ interstitial lung disease		5 (2.4)	4 (1.2)
間質性肺疾患	Interstitial lung disease	0	1 (0.3)
肺臓炎	Pneumonitis	5 (2.4)	1 (0.3)
肺線維症	Pulmonary fibrosis	0	1 (0.3)
肺毒性	Pulmonary toxicity	0	1 (0.3)

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; SMQ = standard MedDRA queries.
Note: MedDRA Version 27.0

表 2.7.4.2-41 間質性肺疾患関連事象の詳細（JZLC 試験）（安全性解析対象集団）

n (%), unless otherwise noted	Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=208	Arm A Imlunestrant N=327
Number of events		
Incidences per patient, n	5 (2.4)	4 (1.2)
1	5 (2.4)	4 (1.2)
2	0	0
≥3	0	0
Time to onset of first AE	5 (2.4)	4 (1.2)
Median (Min, Max), days	144.0 (63, 420)	172.0 (57, 421)
Time to onset of first Grade ≥3 AE	0	0
Median (Min, Max), days	NA	NA
Duration of AE, days, median (Min, Max)		
Grade 1	125.5 (19, 222)	193.5 (36, 351)
Grade 2	8.0 (7, 16)	71.0 (71, 71)
Grade 3	NA	NA
Grade 4	NA	NA
≥ Grade 3	NA	NA

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; NA = not applicable.

2.7.4.2.2.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

SOC（器官別大分類）ごとの有害事象の発現状況は第 2.7.4.2.2.2.1 項に示した。

2.7.4.2.2.7.1 安全性及び忍容性に関する患者報告アウトカム

2.7.4.2.2.7.1.1 PRO-CTCAE の注射部位疼痛及び注射部位腫脹（投与群 B）

標準内分泌療法群（投与群 B）でフルベストラント（筋注）を投与された被験者では、被験者の報告による PRO-CTCAE（はい／いいえ）に基づいて注射部位疼痛、注射部位腫脹、発赤を評価した。

投与群 B でフルベストラント（筋注）を投与された被験者のうち、72%がフルベストラント投与中に注射部位疼痛、注射部位腫脹、又は発赤を報告し、約 30%がこれらの事象を各サイクルの最初の週に報告した（JZLC 試験 CSR Table JZLC.8.300, 8.301）（第 5.5.4.1 項）。

2.7.4.2.2.7.1.2 PRO-CTCAE の下痢

患者報告による下痢は、PRO-CTCAE の項目から 1 つの質問を選択し、評価した。この項目では、被験者は下痢の頻度を 5 段階（なかった、ほとんどなかった、ときどき、頻繁に、ほぼいつも）で評価した。

患者報告による下痢の発現割合について、ベースライン後に「ときどき」、「頻繁に」、又は「ほぼいつも」下痢があったと報告した被験者の割合は、イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）及び標準内分泌療法群（投与群 B）では同程度であったが、アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）では高かった（JZLC 試験 CSR Table JZLC.8.302）。また、治験期間における「頻繁

に」又は「ほぼいつも」下痢があった期間の比率（平均値）は、投与群 A が 0.027、投与群 B が 0.023 であったのに対して、投与群 C では 0.217 と高かった。（JZLC 試験 CSR Table JZLC.8.303）。

安全性解析対象集団での週ごとの下痢の発現頻度を JZLC 試験 CSR （第 5.3.5.1.1 項）Figure JZLC.8.66 に示す。

2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明

JZLC 試験の CSR（第 5.3.5.1.1 項）の appendix「The Patient Narratives」には、被験者の死亡、その他の重篤な有害事象、及び臨床的重要性から注目すべきと考えられるその他の重要な有害事象など、注目すべき被験者について個別に叙述されている。

JZLA 試験の CSR（第 5.3.5.2.1 項）の appendix「The Patient Narratives」には、治験薬の投与中又は最終投与後 30 日以内に認められた死亡、その他の SAE、及び治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者について個別に叙述されている。

JZLB 試験では、以下の基準に該当する被験者については、叙述が必要であるとしたが、該当する被験者は認められなかった。

- 治験薬との因果関係が否定できない SAE を発現した。
- 重篤か非重篤かを問わず、有害事象により治験薬投与を中止した被験者、治験薬投与中もしくは治験薬投与中止日から 30 日以内に死亡した被験者。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査値異常の解析（ベースライン後の最悪 CTCAE グレード別）では、新たな安全性シグナルは認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学検査の臨床検査データの解析から得られた所見は、有害事象の解析結果とおおむね一致していた。血液学的検査及び血液生化学検査の臨床検査値一覧について、ベースライン時及びベースライン後の最悪 CTCAE グレードの臨床検査値のシフトテーブルを解析した結果、さらなる安全性所見は認められなかった。

JZLC 及び JZLA 試験では、血液学的検査及び血液生化学検査値の分析結果は有害事象の解析とおおむね一致していた。ベースライン時と投与後の最悪値のシフトテーブルから新たな安全性上の問題点は確認されなかった。

第 2.7.4.2.1.6.3 項に肝検査値異常の詳細を示す。

以下に、JZLC 及び JZLA 試験での臨床検査値に関する主な解析結果の参照先を示した。

項目	JZLC 試験 治験総括報告書 （第 5.3.5.1.1 項）	JZLA 試験 治験総括報告書 （第 5.3.5.2.1 項）
投与後悪化した最悪 Grade の発現頻度	Table JZLC.8.218	**Ph1a** Table 8.205 **Ph1b** Table 8.264～Table 8.268（コホート別）
投与前及び投与後最悪 Grade の シフトテーブル	Table JZLC.8.219	**Ph1a** Table 8.206 **Ph1b** Table 8.269～Table 8.273（コホート別）
投与前及び投与後最悪 Grade のシフトテーブル肝機能検査	Table JZLC.8.212	**Ph1a** Table 8.207 **Ph1b** Table 8.274～Table 8.278（コホート別）

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

JZLC 及び JZLA 試験では、バイタルサイン及び心電図の分析結果は有害事象の解析と概ね一致しており、新たな安全性上の問題点は確認されなかった。

以下に、JZLC 及び JZLA 試験でのバイタルサイン及び心電図に関する主な解析結果の参照先を示した。

項目	JZLC 試験 治験総括報告書 （第 5.3.5.1.1 項）	JZLA 試験 治験総括報告書 （第 5.3.5.2.1 項）
要約統計量（バイタルサイン）	Table JZLC.8.223	**Ph1a** Table 8.209 **Ph1b** Table 8.284～Table 8.288（コホート別）
投与前及び投与後最悪値のシフトテーブル（バイタルサイン）	Table JZLC.8.224	**Ph1a** Table 8.208 **Ph1b** Table 8.279～Table 8.283（コホート別）
QTc の投与後変化量の要約	Table JZLC.8.225	**Ph1a** Table 8.211 **Ph1b** Table 8.294～Table 8.298（コホート別）

2.7.4.4.1 バイタルサイン

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のいずれでも、治験薬投与期間中にバイタルサインに臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.4.4.2 心電図

イムルネストラント単剤投与では、心電図検査の解析から得られた所見は、有害事象の解析結果と一致しており、新たな安全性に問題のある所見は認められなかった。

イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）の 3 例で QT 延長の有害事象が認められ、いずれもグレード 1 又は 2 であった。標準内分泌療法群（投与群 B）では心電図に関連する有害事象は

認められなかった。QT 延長が認められた 3 例のうち、2 例では実施医療機関での解析でベースライン時に QTc 延長があり、うち 1 例では QTc 延長の既往歴があった。もう 1 例は試験開始 67 日目にイムルネストラント投与を中止し、短期フォローアップ期（イムルネストラント投与中止後 32 日目、試験開始 109 日目）に QTc 延長が認められた。

アベマシクリブとの併用投与では、アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）の 4 例で QTc 延長の TEAE が認められた。3 例では、ベースライン時の QTc 延長、併用薬（ロペラミド／ファモチジン）の使用、又は同時期に発現した TEAE（糸球体濾過量が低下した被験者での低カリウム血症）が QT 延長の発現に関与していた。残りの 1 例は併用薬としてロペラミドを投与されており、投与中止後約 1 ヵ月間にわたり QTc 延長が持続していた。

JZLA 試験でみられたバイタルサイン及び心電図の解析結果は、いずれも JZLC 試験での結果と一致していた。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

イムルネストラントの安全性プロファイルは、以下に示す内因性要因について、イムルネストラント単剤又はイムルネストラントとアベマシクリブ併用投与したときの TEAE 及び重篤な有害事象に基づいて検討した。

- *ESR1* 変異：*ESR1* 変異検出集団と安全性解析対象集団
- 年齢（65 歳未満と 65 歳以上の被験者）
- 性別：女性と男性被験者
- 人種：白人、アジア人、その他
- CDK4/6 阻害剤の前治療歴：なし、あり

イムルネストラント単剤及びアベマシクリブ併用時のイムルネストラントの安全性及び忍容性を評価するために、選択した部分集団及び特殊な被験者集団を対象として補足的に部分集団解析を実施した。JZLC 試験の安全性解析対象集団の内因性要因に基づく解析では TEAE の発現割合に数値的な違いは認められた。一部の部分集団の被験者数が限られていること、低グレードの TEAE で認められたことを考慮すると、これらの数値的な違いは臨床的に重要ではないと考えられる。

JZLC 及び JZLA 試験の各部分集団別の TEAE の概要は、Appendix to the Summary of Clinical Safety for Japan Submission (Integrated Safety Analysis)（第 5.3.5.3.1 項）の以下の表に示した。

- Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Maximum CTCAE Grade by Baseline ESR1
- Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Maximum CTCAE Grade by Age Group
- Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Maximum CTCAE Grade by Gender
- Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Maximum CTCAE Grade by Race

2.7.4.5.2 外因性要因

JZLC 試験では、北米／西欧から 349 例（39.9%）及び東アジアから 233 例（26.7%）が登録された（表 2.7.4.1-5）。登録された被験者の地域は人種と一致しており、北米／西欧地域では白人の割合が高く、東アジア地域ではアジア人の割合が高かった。

全体として、各投与群の各部分集団における安全性プロファイルは、全体の安全性解析対象集団と一貫していた。外因性要因によって部分集団における TEAE の発現割合に数値的な差異が認められたが、これらの差異は予想されたものであり、臨床的に意味があるとは考えられなかった。

JZLC 及び JZLA 試験での部分集団別の TEAE の概要は、Appendix to the Summary of Clinical Safety for Japan Submission (Integrated Safety Analysis)（第 5.3.5.3.1 項）の以下の表に示した。

- Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Maximum CTCAE Grade by Region

2.7.4.5.3 日本人集団と全体集団の安全性の比較

日本人安全性解析対象集団（定義は 2.7.4.1.1.2 参照）に含まれた被験者数は、JZLC 試験で 77 例、JZLA 試験で 1 例であった。JZLA 試験の 1 例（コホート E3）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。本項では、JZLC 試験での日本人安全性解析対象集団について、安全性データを評価した。

2.7.4.5.3.1 曝露状況（日本人集団）

JZLC 試験では日本人被験者 77 例（投与群 A 30 例、投与群 B 24 例、投与群 C 23 例）が治験薬投与を受けた。

JZLC 試験での日本人被験者の曝露状況及び投与変更状況を表 2.7.4.5-1 に示した。

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（投与群 A）及び標準内分泌療法群（投与群 B）で高かったが、アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）（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。その他の日本人集団で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同様な傾向を示した。

表 2.7.4.5-1 治験薬の曝露状況及び投与変更状況（JZLC 試験）
（日本人安全性解析対象集団）

	Arm A N=30	Arm B N=24		Arm C N=23	
	Imlunestrant	Exemestane N=1	Fulvestrant N=23	Imlunestrant N=23	Abemaciclib N=23
Cycles received per subject [a], median (min- max)	7.00 (2.00 - 25.00)	8.00 (8.00 - 8.00)	8.00 (2.00 - 29.00)	7.00 (1.00 - 28.00)	6.00 (1.00 - 27.00)
Relative dose intensity [b], median (min- max)	100.00 (44.64- 101.20)	100.00 (100.00 – 100.00)	100.00 (100.00- 116.67)	86.24 (25.00- 100.59)	62.61 (25.00- 100.00)
Dose Withheld, n (%)	1 (3.3)	0	-- c	14 (60.9)	18 (78.3)
1 episode of dose withheld	0	0	-- c	7 (30.4)	6 (26.1)
2 episodes of dose withheld	0	0	-- c	5 (21.7)	9 (39.1)
≥ 3 episodes of dose withheld	1 (3.3)	0	-- c	2 (8.7)	3 (13.0)
Reason for Dose Withheld, n (%)					
Adverse Events	1 (3.3)	0	-- c	14 (60.9)	18 (78.3)
Scheduling conflict	0	0	-- c	1 (4.3)	1 (4.3)
Treatment availability	0	0	-- c	0	1 (4.3)
Other	0	0	-- c	0	0
Dose reductions n (%)	1 (3.3)	-- d	0	9 (39.1)	14 (60.9)
1 dose reduction	1 (3.3)	-- d	0	9 (39.1)	10 (43.5)
2 dose reductions	0	-- d	-- d	0	4 (17.4)
Reason for Does Reductions, n (%)					
Adverse Events	1 (3.3)	-- d	-- d	9 (39.1)	14 (60.9)
Injection Delay Fulvestrant [c], n (%)	--	--	3 (13.0)	--	--
Adverse Events	--	--	2 (8.7)	--	--
Dose re-escalation after reduction, n (%)	0	-- d	-- d	0	0

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category.

a Each cycle consists of 28 days

b Relative dose intensity (%) = (dose intensity/planned dose) ×100

c Administration of fulvestrant injections later than required per protocol were counted as dose delays rather than dose holds

d Not allowed per protocol

2.7.4.5.3.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性及びその他の特性（日本人集団）

JZLC 試験の日本人 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。

日本人集団の年齢は全体集団より中央値で 5 歳高く、65 歳以上の被験者割合も日本人集団の方が全体集団より多かった。BMI（中央値）は日本人集団で低かった。また、CDK4/6 阻害剤の治療歴を有する被験者の割合は全体集団と比べて低かった（第 2.7.3.3.1.2.1 項）。

- 年齢（中央値）： 日本人集団 66.0 歳、全体集団 61.0 歳
- 年齢（65 歳以上）： 日本人集団 54.4%、全体集団 39.4%
- BMI（中央値）： 日本人集団 23.4、全体集団 26.7
- CDK4/6 阻害剤の治療歴あり： 日本人集団 21.5%、全体集団 59.8%

2.7.4.5.3.3　有害事象の解析（日本人集団）

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について、JZLC 試験の日本人被験者での主な有害事象の解析を以下に示した。全体集団の結果は、第 2.7.4.2.1 項（イムルネストラント単剤投与）及び第 2.7.4.2.2 項（アベマシクリブとの併用投与）に示した。

日本人集団の被験者数は限られているものの、総じて、日本人集団で認められた有害事象、TE-SAE、及び死亡に至った有害事象の発現状況、並びに有害事象の種類及びその重症度は、全体集団と比べて大きな違いはなく、個々の有害事象についても日本人集団で特に注意が必要なものはなかった。本項にその評価の詳細を示す。

2.7.4.5.3.3.1　有害事象の要約（日本人集団）

JZLC 試験の日本人集団での有害事象の要約を表 2.7.4.5-2 に示す。

イムルネストラント単剤投与

JZLC 試験における日本人集団のイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）での有害事象、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、いずれも全体集団の投与群 A（表 2.7.4.2-1）と同程度であった。有害事象による死亡は日本人集団では認められなかった。

アベマシクリブ併用投与

JZLC 試験における日本人集団のアベマシクリブ併用投与群（投与群 C）での有害事象及び重篤な有害事象の発現割合（100.0%及び 13.0%）は、全体集団の投与群 C（98.1%及び 20.2%；表 2.7.4.2-21）と同程度であった。日本人集団の投与群 C におけるグレード 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（60.9%及び 17.4%）は、全体集団の投与群 C（48.6%及び 6.3%）と比べて高かった。有害事象による死亡は日本人集団では認められなかった。

表 2.7.4.5-2 有害事象の要約（JZLC 試験）（日本人安全性解析対象集団）

n (%)	Arm A Imlunestrant N=30	Arm B Fulvestrant / Exemestane N=24	ArmC Imlunestrant + Abemaciclib N=23
Patients with ≥ 1 TEAE	27 (90.0)	19 (79.2)	23 (100.0)
Related to study treatment	14 (46.7)	10 (41.7)	23 (100.0)
Patients with Grade ≥ 3 TEAE	3 (10.0)	3 (12.5)	14 (60.9)
Related to study treatment	0	0	11 (47.8)
Patients with ≥1 TE-SAE	2 (6.7)	2 (8.3)	3 (13.0)
Related to study treatment	1 (3.3)	0	1 (4.3)
Patients who discontinued study treatment due to AE	2 (6.7)	0	4 (17.4)
Patients who died due to AE on study treatment	0	0	0
Patients who died due to AE within 30 days of discontinuation from study treatment	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of subjects in 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.

2.7.4.5.3.3.2 比較的よく見られる有害事象（日本人集団）

イムルネストラント単剤投与

JZLC 試験の日本人集団で、イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）の発現割合が標準内分泌療法群（投与群 B）より 10%以上高かった有害事象は下痢（投与群 A 26.7%、投与群 B 12.5%）（以下、同順）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（16.7%、4.2%）、食欲減退（10.0%、0%）、*疲労*（10.0%、0%）、癌疼痛（10.0%、0%）であった（表 2.7.4.5-3）。日本人集団で認められた主な有害事象（5%以上）のうち、投与群 A の日本人集団での発現割合が全体集団より 10%以上高いものはなかった。グレード 3 以上の有害事象の発現割合で、投与群 A において日本人集団での発現割合が全体集団（表 2.7.4.2-3）より 5%以上高いものは、癌疼痛（日本人集団で 6.7%、全体集団で 1.2%）であった。

アベマシクリブ併用投与

JZLC 試験の日本人集団で、アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）の発現割合がイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）より 10%以上高かった有害事象は下痢（投与群 C 91.3%、投与群 A 26.7%）（以下、同順）、悪心（47.8%、13.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（30.4%、13.3%）、*白血球減少症*（34.8%、3.3%）、*好中球減少症*（34.8%、3.3%）、*発疹*（30.4%、0%）、嘔吐（26.1%、6.7%）、*貧血*（26.1%、0%）、倦怠感（17.4%、0%）、末梢性浮腫（13.0%、0%）であった（表 2.7.4.5-3）。日本人集団で認められた主な有害事象（5%以上）のうち、投与群 C において日本人集団での発現割合が全体集団より 10%以上高いものは、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%）、及び挫傷（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、投与群 C において日本人集団での発現割合が全体集団（表 2.7.4.2-23）より 5%以上高いものは、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（日本人集団 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%）、及び*発疹*（13.0%、1.4%）であった。

JZLC 試験で、日本人集団で認められた治験薬との因果関係が否定できないと判断された主な有害事象は表 2.7.4.7-2 に示した。

表 2.7.4.5-3　日本人被験者に認められた主な有害事象（JZLC 試験）（日本人安全性解析対象集団）（いずれかの投与集団で 5%以上の被験者に発現した有害事象及びすべてのグレード 3 以上の有害事象）

Consolidated PT, n (%)		Arm A Imlunestrant N=30		Arm B Fulvestrant / Exemestane N=24		Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=23	
		Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5
Any TEAE		27 (90.0)	3 (10.0)	19 (79.2)	3 (12.5)	23 (100)	14 (60.9)
下痢	Diarrhoea	8 (26.7)	0	3 (12.5)	0	21 (91.3)	2 (8.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	5 (16.7)	0	1 (4.2)	0	6 (26.1)	5 (21.7)
悪心	Nausea	4 (13.3)	0	1 (4.2)	0	11 (47.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	4 (13.3)	0	1 (4.2)	0	7 (30.4)	2 (8.7)
背部痛	Back pain	4 (13.3)	0	2 (8.3)	0	0	0
関節痛	Arthralgia	3 (10.0)	0	2 (8.3)	0	2 (8.7)	0
咳嗽	*Cough*	3 (10.0)	0	2 (8.3)	0	1 (4.3)	0
便秘	Constipation	3 (10.0)	0	1 (4.2)	0	2 (8.7)	0
食欲減退	Decreased appetite	3 (10.0)	0	0	0	3 (13.0)	0
疲労	*Fatigue*	3 (10.0)	0	0	0	3 (13.0)	0
癌疼痛	Cancer pain	3 (10.0)	2 (6.7)	0	0	0	0
口内炎	Stomatitis	2 (6.7)	0	3 (12.5)	0	2 (8.7)	0
発熱	Pyrexia	2 (6.7)	0	2 (8.3)	0	3 (13.0)	0
上咽頭炎	Nasopharyngitis	2 (6.7)	0	2 (8.3)	0	2 (8.7)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	*COVID-19*	2 (6.7)	0	2 (8.3)	0	1 (4.3)	0
膀胱炎	Cystitis	2 (6.7)	0	2 (8.3)	0	0	0
腹痛	*Abdominal pain*	2 (6.7)	0	1 (4.2)	0	3 (13.0)	0
歯周炎	Periodontitis	2 (6.7)	0	1 (4.2)	0	1 (4.3)	0
嘔吐	Vomiting	2 (6.7)	0	0	0	6 (26.1)	0
胃腸炎	Gastroenteritis	2 (6.7)	0	0	0	0	0
挫傷	Contusion	1 (3.3)	0	2 (8.3)	0	3 (13.0)	0
骨折	*Fracture*	1 (3.3)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
胸痛	Chest pain	1 (3.3)	0	2 (8.3)	0	0	0
白血球減少症	*Leukopenia*	1 (3.3)	0	1 (4.2)	0	8 (34.8)	3 (13.0)
好中球減少症	*Neutropenia*	1 (3.3)	0	1 (4.2)	0	8 (34.8)	3 (13.0)
皮膚乾燥	Dry skin	1 (3.3)	0	1 (4.2)	0	2 (8.7)	0
血小板減少症	*Thrombocytopenia*	1 (3.3)	0	0	0	2 (8.7)	0
顎骨壊死	Osteonecrosis of jaw	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0

Consolidated PT, n (%)		Arm A Imlunestrant N=30		Arm B Fulvestrant / Exemestane N=24		Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=23	
		Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5	Any grade	Grade 3/4/5
末梢性運動ニューロパチー	Peripheral motor neuropathy	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
ほてり	*Hot flush*	0	0	3 (12.5)	0	1 (4.3)	0
不眠症	Insomnia	0	0	3 (12.5)	0	1 (4.3)	0
脱毛症	Alopecia	0	0	2 (8.3)	0	1 (4.3)	0
皮下出血	Haemorrhage subcutaneous	0	0	2 (8.3)	0	0	0
注射部位疼痛	Injection site pain	0	0	2 (8.3)	0	0	0
注射部位反応	Injection site reaction	0	0	2 (8.3)	0	0	0
発疹	*Rash*	0	0	1 (4.2)	0	7 (30.4)	3 (13.0)
貧血	*Anaemia*	0	0	1 (4.2)	0	6 (26.1)	0
倦怠感	Malaise	0	0	1 (4.2)	0	4 (17.4)	0
味覚不全	*Dysgeusia*	0	0	1 (4.2)	0	2 (8.7)	0
リンパ球減少症	*Lymphopenia*	0	0	1 (4.2)	0	2 (8.7)	1 (4.3)
そう痒症	Pruritus	0	0	1 (4.2)	0	2 (8.7)	0
眼部手術	Eye operation	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
水晶体摘出	Lens extraction	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
頭位性回転性めまい	Vertigo positional	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
硝子体切除	Vitrectomy	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
末梢性浮腫	Oedema peripheral	0	0	0	0	3 (13.0)	0
熱傷	Thermal burn	0	0	0	0	2 (8.7)	0
回転性めまい	Vertigo	0	0	0	0	2 (8.7)	0
心電図ＱＴ延長	Electrocardiogram QT prolonged	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)
頭部損傷	Head injury	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)
クレブシエラ性菌血症	Klebsiella bacteraemia	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)
筋力低下	Muscular weakness	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)

Abbreviations: N = number of subjects in Japan Safety Population; n = number of subjects in the specified category; PT = preferred term; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.

Note: Consolidated terms are shown in italics.

Note: Adverse events with an incidence rate of 5% or higher in either group (any grade) or adverse events judged to be grade 3/4/5 are summarized in the table.

MedDRA Version 27.0

2.7.4.5.3.3.3 死亡（日本人集団）

イムルネストラント単剤投与

JZLC試験で、イムルネストラント単剤投与群（投与群A）の日本人被験者での死亡は2例であり、いずれも病勢進行によるものであった。有害事象による死亡は認められなかった（表2.7.4.5-4）。

アベマシクリブとの併用投与

JZLC試験で、アベマシクリブ併用投与群（投与群C）の日本人被験者での死亡は4例であり、いずれも病勢進行によるものであった。有害事象による死亡は認められなかった。

表 2.7.4.5-4 死亡の要約（JZLC 試験）（日本人安全性解析対象集団）

Summary of Deaths
Japan Safety Population
J2J-OX-JZLC

		Arm A (Imlun) (N=30)		Arm B (SOC) (N=24)		Arm C (Imlun + Abema) (N=23)		Total (N=77)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
All Deaths	Total	2	(6.7)	4	(16.7)	4	(17.4)	10	(13.0)
Deaths within 30 days of treatment discontinuation	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Deaths on therapy or within 30 days of treatment discontinuation	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Deaths after 30 days of treatment discontinuation	Total	2	(6.7)	4	(16.7)	4	(17.4)	10	(13.0)
Reasons for death	STUDY DISEASE	2	(6.7)	4	(16.7)	4	(17.4)	10	(13.0)

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects within category; Imlun = imlunestrant; Abema = abemaciclib; SOC = investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.
Data cutoff date is 24-Jun-2024.

2.7.4.5.3.3.4 重篤な有害事象（日本人集団）

イムルネストラント単剤投与

JZLC試験のイムルネストラント単剤投与群（投与群A）及び標準内分泌療法群（投与群B）で1件以上の重篤な有害事象を発現した日本人被験者は、各 2 例（6.7%及び 8.3%）であり（表 2.7.4.5-5）、そのうち治験薬との因果関係が否定出来ないと判断された TE-SAE を発現した被験者は投与群Aの1例（3.3%）（無力症）であった。投与群Aの日本人被験者で認められた重篤な有害事象（表 2.7.4.5-5）のうち、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なかった。

アベマシクリブとの併用投与

JZLC 試験のアベマシクリブ併用投与群（投与群 C）及びイムルネストラント単剤投与群（投与群A）で1件以上の重篤な有害事象を発現した日本人被験者は、3例（13.0%）及び2例（6.7%）であり（以下同順）（表 2.7.4.5-5）、そのうち治験薬との因果関係が否定出来ないと判断された重篤な有害事象を発現した被験者は各1例（4.3%及び3.3%）（斑状丘疹状皮疹及び無力症）であった。投与群 C の日本人被験者で認められた重篤な有害事象（表 2.7.4.5-5）のうち、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なかった。

表 2.7.4.5-5 重篤な有害事象（JZLC 試験）（日本人安全性解析対象集団）

		Arm A Imlunestrant N=30		Arm B Fulvestrant / Exemestane N=24		Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=23	
PT, n (%)		**All**	**Related**	**All**	**Related**	**All**	**Related**
Any TE-SAE		2 (6.7)	1 (3.3)	2 (8.3)	0	3 (13.0)	1 (4.3)
無力症	Asthenia	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
クレブシエラ性菌血症	Klebsiella bacteraemia	0	0	0	0	1 (4.3)	0
リンパ浮腫	Lymphoedema	0	0	0	0	1 (4.3)	0
末梢性運動ニューロパチー	Peripheral motor neuropathy	1 (3.3)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)
尺骨骨折	Ulna fracture	0	0	1 (4.2)	0	0	0
頭位性回転性めまい	Vertigo positional	0	0	1 (4.2)	0	0	0

Abbreviations: N = number of subjects in Japan Safety Population; n = number of subjects in the specified category; PT = preferred term; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.
MedDRA Version 27.0

2.7.4.5.3.3.5 治験薬の投与中止に至った有害事象（日本人集団）

イムルネストラント単剤投与

JZLC 試験のイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）の日本人被験者では、30 例中 2 例（6.7%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ（表 2.7.4.5-6）、全体集団（14/327 例［4.3%］）と同程度の発現割合であった。

アベマシクリブとの併用投与

JZLC 試験のアベマシクリブ併用投与群（投与群 C）の日本人被験者では、23 例中 4 例（17.4%；いずれも 2 剤を中止）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ（表 2.7.4.5-6）、全体集団（13/208 例［6.3%］）と比べてその発現割合は高かった。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、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2 例（8.7%）、その他は各 1 例に認められた。

なお、JZLC 試験の投与群 C の日本人被験者において、有害事象によるすべての治験薬の投与中止以前にイムルネストラントのみ又はアベマシクリブのみを中止したのは各 1 例であり、いずれもアラニンアミノトランスフェラーゼ増加による中止であった。

表 2.7.4.5-6 治験薬の投与中止に至った有害事象（JZLC 試験）（日本人安全性解析対象集団）

PT, n (%)		Arm A Imlunestrant N=30	Arm B Fulvestrant / Exemestane N=24	Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=23
Any TEAEs leading to dose discontinuation, n (%)		2 (6.7)	0	4 (17.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1 (3.3)	0	2 (8.7)
無力症	Asthenia	1 (3.3)	0	0
心電図ＱＴ延長	Electrocardiogram QT prolonged	0	0	1 (4.3)
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	0	0	1 (4.3)

Abbreviations: N = number of subjects in Japan Safety Population; n = number of subjects in the specified category; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent serious adverse event.
MedDRA Version 27.0

2.7.4.5.3.3.6 治験薬の投与変更に至った有害事象（日本人集団）

治験薬の減量及び休薬状況の要約を第 2.7.4.5.3.1 項に示し、本項では治験薬の投与変更に至った有害事象を示す。

イムルネストラント単剤投与

JZLC 試験のイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）の日本人被験者では、治験薬の投与変更に至った有害事象が 30 例中 1 例（3.3%）に認められ（表 2.7.4.5-7）、全体集団（34/327 例［10.4%］）と比べて低かった。

アベマシクリブとの併用投与

JZLC 試験のアベマシクリブ併用投与群（投与群 C）の日本人被験者では、治験薬の投与変更に至った有害事象は 23 例中 17 例（73.9%）に認められ（表 2.7.4.5-8）、全体集団（126/208 例［60.6%］）と比べて日本人での発現割合は高かった。治験薬の投与変更に至った主な有害事象のうち、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。

表 2.7.4.5-7　治験薬の投与変更に至った有害事象（JZLC 試験：単剤投与）
（日本人安全性解析対象集団）（いずれかの薬剤での発現割合が 2 例以上）

	Arm A Imlunestrant N=30	**Arm B Fulvestrant / Exemestane N=24**	
		Fulvestrant N=23	**Exemestane N=1**
Subjects reporting TEAE leading to any dose adjustment, n (%)	1 (3.3)	2 (8.3)	
Subjects reporting adverse events leading to dose reduction, n (%)	1 (3.3)		
Subjects reporting adverse events leading to dose withheld or delay [a], n (%)	1 (3.3)	2 (8.7)	0

Abbreviations: N = number of subjects in Japan Safety Population; n = number of subjects in the specified category; TEAE = treatment-emergent serious adverse event.

a　Indicated dose withheld for imlunestrant and exemestane, and dose delay for fulvestrant.

MedDRA Version 27.0

表 2.7.4.5-8 治験薬の投与変更に至った主な有害事象（JZLC 試験：投与群 C 及び A）（日本人安全性解析対象集団）（いずれかの薬剤での発現割合が 2 例以上）

PT, n (%)		Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=23		Arm A Imlunestrant N=30
		Abemaciclib N=23	Imlunestrant N=23	
Subjects reporting TEAE leading to any dose adjustment, n (%)		17 (73.9)		1 (3.3)
下痢	Diarrhoea	6 (26.1)		0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	3 (13.0)		1 (1.3)
食欲減退	Decreased appetite	2 (8.7)		0
薬疹	Drug eruption	2 (8.7)		0
悪心	Nausea	2 (8.7)		0
白血球数減少	White blood cell count decreased	2 (8.7)		0
Subjects reporting adverse events leading to dose reduction, n (%)		14 (60.9)	9 (39.1)	1 (3.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	2 (8.7)	3 (13.0)	0
下痢	Diarrhoea	7 (30.4)	2 (8.7)	0
薬疹	Drug eruption	1 (4.3)	2 (8.7)	0
悪心	Nausea	2 (8.7)	1 (4.3)	0
Subjects reporting adverse events leading to dose withheld, n (%)		18 (78.3)	14 (60.9)	1 (3.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	2 (8.7)	3 (13.0)	1 (3.3)
食欲減退	Decreased appetite	2 (8.7)	1 (4.3)	0
下痢	Diarrhoea	5 (21.7)	2 (8.7)	0
薬疹	Drug eruption	2 (8.7)	2 (8.7)	0
心電図ＱＴ延長	Electrocardiogram QT prolonged	1 (4.3)	1 (4.3)	0
悪心	Nausea	2 (8.7)	2 (8.7)	0
白血球数減少	White blood cell count decreased	2 (8.7)	1 (4.3)	0

Abbreviations: N = number of subjects in Japan Safety Population; n = number of subjects in the specified category; PT = preferred term; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 27.0

2.7.4.5.3.4 注目すべき有害事象（AESI；日本人集団）

2.7.4.5.3.4.1 トランスアミナーゼ上昇（日本人集団）

JZLC 試験での日本人集団で認められたトランスアミナーゼ上昇の有害事象の概要を表 2.7.4.5-9 に示す。

イムルネストラント単剤投与

JZLC 試験のイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）において、日本人集団で、TEAE として報告されたトランスアミナーゼ上昇はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（全グレード

16.7%、グレード 3 以上 0%、以下同順）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（13.3%及び 0%）であり（表 2.7.4.5-9）、全体集団（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：10.4%及び 0.3%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：12.5%及び 0.9%、表 2.7.4.2-11）と比べていずれの事象も大きな差（10%以上の差）はなかった。これらトランスアミナーゼ上昇のうち、重篤な有害事象はなく、治験薬の投与中止に至った有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 1 例（3.3%、第 2.7.4.5.3.3.5 項）であった。

アベマシクリブとの併用投与

JZLC 試験のアベマシクリブ併用投与群（投与群 C）において、日本人集団で、TEAE として報告されたトランスアミナーゼ上昇はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（全グレード 26.1%、グレード 3 以上 21.7%、以下同順）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（30.4%及び 8.7%）であった。全体集団（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：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：16.3%及び 2.4%、表 2.7.4.2-31）と比べて、全グレードの発現割合はいずれの事象も日本人集団で 10%以上高く、グレード 3 以上の発現割合はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加では日本人集団で 10%以上高かった。これらトランスアミナーゼ上昇のうち、重篤な有害事象はなく、治験薬の投与中止に至った有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 2 例（8.7%、第 2.7.4.5.3.3.5 項）であった。

表 2.7.4.5-9 トランスアミナーゼ上昇の有害事象の概要
（日本人安全性解析対象集団）（JZLC 試験）

	Arm A Imlunestrant N = 30 n (%)		Arm B SOC N = 24 n (%)		Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N = 23 n (%)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Alanine aminotransferase increased	5 (16.7)	0	1 (4.2)	0	6 (26.1)	5 (21.7)
Aspartate aminotransferase increased	4 (13.3)	0	1 (4.2)	0	7 (30.4)	2 (8.7)

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; SOC = standard of care: investigator's choice of endocrine therapy of fulvestrant or exemestane; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.5.3.5 その他の重要と考えられる有害事象（日本人集団）

2.7.4.5.3.5.1 下痢（日本人集団）

イムルネストラント単剤投与

JZLC 試験のイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）において、日本人集団で報告された下痢の有害事象は、全体集団と比べて、全グレード（日本人集団 26.7%［表 2.7.4.5-10］、全体集団 21.4%［表 2.7.4.2-14］、以下同順）、グレード 3（0%及び 0.3%）ともに発現割合は同様であった。また、投与群 A の日本人集団では、TE-SAE となった下痢、又は治験薬の投与中止もしくは投与変更に至った下痢はなかった。

アベマシクリブとの併用投与

JZLC 試験のアベマシクリブ併用投与群（投与群 C）において、日本人集団で報告された下痢の有害事象は、全体集団と比べて、全グレード（日本人集団 91.3%［表 2.7.4.5-10］、全体集団 86.1%［表 2.7.4.2-35］、以下同順）、グレード 3（8.7%及び 8.2%）ともに発現割合は同様であった。投与群 C の日本人集団では、TE-SAE となった下痢はなく（全体集団 2 例［1.0%］）治験薬の投与中止（日本人集団 0%、全体集団 0.5%、以下同順）、休薬（17.4%及び 19.2%）、又は減量（26.1%及び 18.3%）に至った有害事象の発現割合は全体集団と大きな差はなかった。

表 2.7.4.5-10　下痢の概要（日本人安全性解析対象集団）（JZLC 試験）

	Arm A Imlunestrant N = 30 n (%)	**Arm B SOC N = 24 n (%)**	**Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N = 23 n (%)**
TEAE Diarrhea	8 (26.7)	3 (12.5)	21 (91.3)
Any Grade	8 (26.7)	3 (12.5)	21 (91.3)
Grade 1	7 (23.3)	3 (12.5)	14 (60.9)
Grade 2	1 (3.3)	0	5 (21.7)
Grade 3	0	0	2 (8.7)
Grade 4	0	0	0
TE-SAE Diarrhea	0	0	0
TEAE Diarrhea Leading to…			
All Treatment Discontinuation	0	0	0
Treatment Dose Withheld	0	0	4 (17.4)
Treatment Dose Reductions	0	0	6 (26.1)

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event; SOC = standard of care: investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.5.3.5.2　悪心（日本人集団）

イムルネストラント単剤投与

JZLC 試験のイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）において、日本人集団で報告された悪心の有害事象は、全体集団と比べて、全グレード（日本人集団 47.8%［表 2.7.4.5-11］、全体集団 17.1%［表 2.7.4.2-16］、以下同順）、グレード 3（0%及び 0.3%）ともに発現割合は同様であった。また、投与群 A の日本人集団では、TE-SAE となった悪心、又は治験薬の投与中止もしくは投与変更に至った悪心はなかった。

アベマシクリブとの併用投与

JZLC 試験のアベマシクリブ併用投与群（投与群 C）において、日本人集団で報告された悪心の有害事象は、全体集団と比べて、全グレード（日本人集団 47.8%［表 2.7.4.5-11］、全体集団 48.6%［表 2.7.4.2-37］、以下同順）、グレード 3（0%及び 1.9%）ともに発現割合は同様であった。投与群 C において、TE-SAE 及び治験薬の投与中止に至った悪心は全体集団で認められず、休薬（日本人集団 8.7%、全体集団 5.8%、以下同順）又は減量（8.7%及び 4.8%）に至った有害事象の発現割合は全体集団と大きな差はなかった。

表 2.7.4.5-11 悪心の概要（JZLC 試験）（日本人安全性解析対象集団）

	Arm A Imlunestrant N = 30 n (%)	Arm B SOC N = 24 n (%)	Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N = 23 n (%)
TEAE Nausea			
Any Grade	4 (13.3)	1 (4.2)	11 (47.8)
Grade 1	3 (10.0)	1 (4.2)	9 (39.1)
Grade 2	1 (3.3)	0	2 (8.7)
Grade 3	0	0	0
TE-SAE Nausea	0	0	0
TEAE Nausea Leading to…			
All Treatment Discontinuation	0	0	0
Treatment Dose Withheld	0	0	2 (8.7)
Treatment Dose Reductions	0	0	2 (8.7)

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event; SOC = standard of care: investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.5.3.5.3 間質性肺疾患（日本人集団）

間質性肺疾患の評価は、SMQ の間質性肺疾患（狭義及び広義）を用いて行った。

間質性肺疾患の概要（JZLC 試験）（日本人安全性解析対象集団）	表 2.7.4.5-12
間質性肺疾患関連事象の発現割合（JZLC 試験）（日本人安全性解析対象集団）	表 2.7.4.5-13
間質性肺疾患関連事象の詳細（JZLC 試験）（日本人安全性解析対象集団）	表 2.7.4.5-14

<u>間質性肺疾患の概要</u>

JZLC 試験の日本人集団において、間質性肺疾患（SMQ）はイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）で 2 例（6.7%）、アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）で 1 例（4.3%）、合計 3 例に認められた（表 2.7.4.5-12）。いずれの事象もグレード 1 であり、グレード 3 以上の事象は認められなかった。そのうち 1 例は間質性肺疾患により治験薬の投与変更（休薬及び減量）に至った（当該事象の詳細は本項中の「第三者評価委員会での評価」を参照）が、重篤な間質性肺疾患、又は死亡もしくは投与中止に至った間質性肺疾患（SMQ）は日本人集団では認められなかった。JZLC 試験の日本人集団で報告された間質性肺疾患（SMQ）の発現割合は投与群 A で全体集団と比べて日本人集団で高かったが、投与群 A で報告された 2 例中 1 例は第三者委員会で間質性肺疾患ではないと判定されており、投与群 A 及び投与群 C いずれにおいても全体集団と日本人集団とで発現割合に明らかな違いは認められなかった。

- 投与群 A：日本人集団 6.7%（30 例中 2 例）、全体集団 1.2%（327 例中 4 例；表 2.7.4.2-18）、以下同順
- 投与群 C：4.3%（23 例中 1 例）及び 2.4%（208 例中 5 例；表 2.7.4.2-39）

TEAE として報告された間質性肺疾患

JZLC 試験の日本人集団で報告された間質性肺疾患関連事象は、イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）では間質性肺疾患及び肺毒性、アベマシクリブ併用投与群（投与群 C）では肺臓炎（表 2.7.4.5-13）で、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。

間質性肺疾患の発現時期

JZLC 試験のイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）及びアベマシクリブ併用投与群（投与群 C）で間質性肺疾患（SMQ）が認められた 3 例は、いずれも間質性肺疾患を 1 回のみ発現し、再発は認められなかった（表 2.7.4.5-14）。

第三者評価委員会での評価

日本国内から組み入れられた被験者については、ILD をより正確に評価するため、治験担当医師からの報告とは別に第三者 ILD 評価委員会（ILDAC）を設置し、ILD 関連事象の評価を行っている。当該委員会で評価された JZLC 及び JZLA 試験で報告された ILD のうち、転移・再発乳癌患者でイムルネストラント 400 mg 単剤投与又はアベマシクリブとの 2 剤併用投与を受けた被験者は JZLC 試験の 1 例（投与群 A；間質性肺疾患）のみであった。ILDAC にて評価された当該 1 例の評価結果を以下に示す。

- 被験者 No. [redacted]（JZLC 試験：投与群 A）

本症例は 6[redacted] 歳の転移性乳癌の女性であり、イムルネストラント単剤投与群に割り当てられ治験薬投与を開始した。投与開始約 2 か月後 CT 画像で両肺に地図状の陰影が認められたが無症状であった。治験担当医師より間質性肺炎（グレード 1）と報告されたが、第三者 ILD 評価委員会では発現時 CT の所見から吸気不足による正常所見と評価され、間質性肺疾患ではないと判定された。なお、本症例は治験薬の休薬及び減量を行い、発現より約 1 か月後に特段の治療なく回復に至っている。

表 2.7.4.5-12 間質性肺疾患の概要（JZLC 試験）（日本人安全性解析対象集団）

n (%)	Arm A Imlunestrant N=30	Arm B Fulvestrant / Exemestane N=24	Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=23
Number of patients with Maximum TEAE Grade			
Any Grade	2 (6.7)	0	1 (4.3)
Grade 1	2 (6.7)	0	1 (4.3)
Grade 2	0	0	0
≥ Grade 3	0	0	0
Study drug related TEAE	2 (6.7)	0	1 (4.3)
TE-SAE	0	0	0
Study drug related TE-SAE	0	0	0

n (%)	Arm A Imlunestrant N=30	Arm B Fulvestrant / Exemestane N=24	Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=23
Treatment discontinuation			
Study treatment discontinuation	0	0	0
Abemaciclib discontinuation only	0	0	0
Imlunestrant discontinuation only	0	0	0
Dose adjustment due to AE:			
None	1 (3.3)	0	1 (4.3)
Dose reduction of any study drug	1 (3.3)	0	0
Abemaciclib only (Arm C)	0	0	0
Imlunestrant only (Arm C)	0	0	0
Dose omission of any study drug	1 (3.3)	0	0
Abemaciclib only (Arm C)	0	0	0
Imlunestrant only (Arm C)	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

表 2.7.4.5-13 間質性肺疾患関連事象の発現割合（JZLC 試験）（日本人安全性解析対象集団）

n (%)		Arm A Imlunestrant N=30	Arm B Fulvestrant / Exemestane N=24	Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=23
SMQ interstitial lung disease		2 (6.7)	0	1 (4.3)
間質性肺疾患	Interstitial lung disease	1 (3.3)	0	0
肺臓炎	Pneumonitis	0	0	1 (4.3)
肺毒性	Pulmonary toxicity	1 (3.3)	0	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; SMQ = standard MedDRA queries.
MedDRA Version 27.0

表 2.7.4.5-14 間質性肺疾患関連事象の詳細（JZLC 試験）（日本人安全性解析対象集団）

n (%), unless otherwise noted	Arm A Imlunestrant N=30	Arm B Fulvestrant / Exemestane N=24	Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=23
Number of events			
Incidences per patient, n	2 (6.7)	0	1 (4.3)
1	2 (6.7)	0	1 (4.3)
2	0	0	0
≥ 3	0	0	0
Time to onset of first AE			
Median (Min, Max), days	239.0 (57, 421)	NA	420.0 (420, 420)
Time to onset of first Grade ≥3 AE			
Median (Min, Max), days	NA	NA	NA

n (%), unless otherwise noted	Arm A Imlunestrant N=30	Arm B Fulvestrant / Exemestane N=24	Arm C Imlunestrant + Abemaciclib N=23
Duration of AE, days, median (Min, Max)			
Grade 1	36.0 (36, 36)	NA	183.0 (183, 183)
Grade 2	NA	NA	NA
Grade 3	NA	NA	NA
≥ Grade 3	NA	NA	NA

Abbreviations: AE = Adverse Event; Max = maximum; Min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; NA = not applicable.

2.7.4.5.3.6 アベマシクリブの注目すべき有害事象（AESI）（日本人集団）

好中球減少症

JZLC 試験のアベマシクリブ併用投与群（投与群 C）において、日本人集団での*好中球減少症*の発現割合（全グレード 34.8%、グレード 3 以上 13.0%、以下同順）は、全体集団（48.1%及び 19.7%、表 2.7.4.2-23）より低かった。

＜日本人集団（JZLC 試験の投与群 C）で報告された*好中球減少症*＞

- 好中球減少症：全グレード 1 例（4.3%）、グレード 3 以上 1 例（4.3%）
- 好中球数減少：全グレード 7 例（30.4%）、グレード 3 以上 2 例（8.7%）

静脈血栓塞栓症

JZLC 試験のアベマシクリブ併用投与群（投与群 C）において、日本人集団で報告された静脈血栓塞栓症関連事象は、肺塞栓症（日本人集団 1 例［4.3%］、全体集団 4 例［1.9%］（表 2.7.4.2-34）、以下同順）及び末梢静脈血栓症（1 例［4.3%］及び 1 例［0.5%］）であり、各事象の発現割合に全体集団との明らかな差は認められなかった。

ILD

第 2.7.4.5.3.5.3 項【間質性肺疾患（日本人集団）】を参照のこと。

2.7.4.5.4 薬物相互作用

2.7.4.5.4.1 代謝を介した薬物相互作用の可能性

イムルネストラントが CYP450 の基質の PK に及ぼす影響

JZLI 試験では、イムルネストラントはデキストロメトルファン（CYP2D6 の基質）の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} をそれぞれ 33%及び 43%増加させ、イムルネストラントが CYP2D6 活性に対する阻害作用を有することが示された。したがって、イムルネストラントは CYP2D6 を阻害するため、相互作用を受けやすい CYP2D6 基質の血中濃度を上昇させる可能性がある。

JZLI 試験では、イムルネストラントはレパグリニド（CYP2C8 の基質）の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。また、オメプラゾール（CYP2C19 の基質）の C_{max} を 28%増加させたが、

$AUC_{0-\infty}$は増加させなかった。したがって、イムルネストラントは CYP2C8 及び CYP2C19 の基質の PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられる。

JZLK 試験では、イムルネストラントはミダゾラム（CYP3A4 の基質）の $AUC_{0-tlast}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。したがって、イムルネストラントは CYP3A4 の基質の PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないと予想される。

2.7.4.5.4.2 トランスポーターを介する薬物相互作用の可能性

イムルネストラントが BCRP の基質の PK に及ぼす影響

JZLI 試験では、イムルネストラントはロスバスタチン（BCRP の基質）の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} をそれぞれ約 49%及び 65%増加させ、イムルネストラントが BCRP 活性に対する阻害作用を有することが示された。したがって、BCRP 基質とムルネストラントとの併用についての一般的注意をイムルネストラントの添付文書に含める。

イムルネストラントが P-gp の基質の PK に及ぼす影響

JZLI 試験では、イムルネストラントはジゴキシン（P-gp の基質）の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} をそれぞれ約 39%及び 60%増加させ、イムルネストラントが P-gp 活性に対する阻害作用を有することが示された。したがって、P-gp 基質とイムルネストラントとの併用についての一般的注意をイムルネストラントの添付文書に含める。

2.7.4.5.4.3 他の薬剤がイムルネストラントの薬物動態に及ぼす影響

CYP3A 阻害薬がイムルネストラントの PK に及ぼす影響

JZLD 試験では、イトラコナゾール（CYP3A 阻害薬）はイムルネストラントの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} をそれぞれ約 111%及び 87%増加させた。CYP3A4 を強く阻害する薬剤との併用に注意し、他の薬剤への変更を検討する。

CYP3A 誘導薬がイムルネストラントの PK に及ぼす影響

JZLD 試験では、カルバマゼピン（CYP3A 誘導薬）はイムルネストラントの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} をそれぞれ約 42%及び 29%減少させた。併用が避けられない場合には、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。

P-gp 阻害薬がイムルネストラントの PK に及ぼす影響

JZLI 試験では、キニジン（P-gp 阻害薬）はイムルネストラントの $AUC_{0-\infty}$を 13.1%減少させたが、C_{max} には影響を及ぼさなかった。したがって、P-gp 阻害薬はイムルネストラントの PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられる。

胃酸抑制薬がイムルネストラントの PK に及ぼす影響

JZLD 試験では、オメプラゾール（プロトンポンプ阻害薬）はイムルネストラント 400 mg の $AUC_{0-tlast}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。したがって、胃内 pH の変化はイムルネストラント

の PK に臨床的に重要な影響を及ぼさず、イムルネストラントは胃酸抑制剤と併用可能であると考えられる。

食事の影響

JZLD 試験では、低脂肪食摂取後にイムルネストラントを投与したときの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は、空腹時に投与したときと比較してそれぞれ 104%及び 255%増加した。イムルネストラント投与前 1 時間及び投与後 2 時間は食事を摂取しないことが推奨される。

2.7.4.5.4.4 薬物相互作用の結論

生物薬剤学試験、臨床薬理試験、及び臨床試験の結果に基づいて、以下に示す内因性又は外因性要因に基づく用量調整が推奨される。

- 食事：イムルネストラントは空腹時に投与することが推奨される。イムルネストラント投与前 1 時間から投与後 2 時間後までは食事をしないこと。
- 肝機能：軽度肝障害患者では用量調整を必要としない。中等度及び重度肝障害患者では 200 mg に減量すること。
- CYP3A4 阻害薬との併用：CYP3A4 を強く阻害する薬剤との併用に注意し、他の薬剤への変更を検討すること。
- CYP3A4 誘導薬との併用： CYP3A4 を強く誘導する薬剤との併用は避け、他の薬剤への変更を検討すること。併用が避けられない場合には、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こと。

CYP 又はトランスポーターの基質である薬剤との併用について、以下のように考察する。

- CYP2D6 基質：イムルネストラントは CYP2D6 を阻害するため、相互作用を受けやすい CYP2D6 基質の血中濃度を上昇させる可能性がある。
- P-糖タンパク基質：イムルネストラントは P-gp を阻害するため、相互作用を受けやすい P-gp 基質の血中濃度を上昇させる可能性がある。P-gp 基質とイムルネストラントとの併用についての一般的注意をイムルネストラントの添付文書に含める。
- BCRP 基質：イムルネストラントは BCRP を阻害するため、相互作用を受けやすい BCRP 基質の血中濃度を上昇させる可能性がある。BCRP 基質をイムルネストラントとの併用についての一般的注意をイムルネストラントの添付文書に含める。
- CYP2C8、CYP2C19、及び CYP3A の基質：イムネストラントは CYP2C8、CYP2C19、及び CYP3A の基質の PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさない。

上記試験の詳細は、臨床薬理試験の概要の第 2.7.2.2.2.4 項及び第 2.7.2.2.2.5 項に示した。

2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中又は授乳中の女性でのイムルネストラントの臨床試験は実施していない。

妊娠中、授乳中、並びに妊娠又はパートナーの妊娠を希望している患者は、臨床試験から除外した。さらに、試験期間中及び治験薬最終投与後 6 ヵ月間（フルベストラントを投与された被験者の場合は 2 年間）は、効果的な避妊法を使用する必要があった。したがって、妊娠中又は授乳中の患者でのイムネストラントの曝露に関する臨床データはない。

非臨床試験における所見に基づくと、イムルネストラントを妊婦に投与した場合、胎児に害を及ぼす可能性がある。非臨床試験では、器官形成期の妊娠ラットに本剤を投与すると、臨床試験でのヒトに対する曝露量以下の母動物の曝露量で、母体毒性、早期分娩、胚致死、催奇形性胎児への影響が認められた。妊娠可能な女性に対しては、胎児への潜在的なリスクについて添付文書に記載する。

同様の生殖発生毒性は、他のエストロゲン調整薬で確認されている。

生殖能力を有する患者の使用、妊娠中の使用、授乳中の使用に関連する潜在的なリスクについて添付文書に記載する。

2.7.4.5.6 過量投与

イムルネストラントの過量投与は報告されていない。

2.7.4.5.7 薬物乱用

該当なし。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

該当なし。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対するイムルネストラントの影響を示唆する所見は得られていない。また、これらを評価することを目的とした試験も実施していない。

2.7.4.6 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。

イムルリオ錠 200mg

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5　参考文献..... 1

2.7.5　参考文献

(1) 2.7.1 で引用した文献

なし

(2) 2.7.2 で引用した文献

第 2.7.2 項【参考文献】参照

(3) 2.7.3 で引用した文献

第 2.7.3 項【参考文献】参照

(4) 2.7.4 で引用した文献

なし

(5) 2.7.6 で引用した文献

第 2.7.6 項【参考文献】参照