イムルリオ錠 200mg

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 3
2.7.6.1　臨床試験一覧 3
2.7.6.2　J2J-MC-JZLD 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.1 項） 8
2.7.6.2.1　試験概要 8
2.7.6.2.2　試験成績 15
2.7.6.2.2.1　被験者背景 15
2.7.6.2.2.2　薬物動態 15
2.7.6.2.2.3　安全性 24
2.7.6.2.3　結論 26
2.7.6.3　J2J-MC-JZLE 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.2 項） 27
2.7.6.3.1　試験概要 27
2.7.6.3.2　試験成績 29
2.7.6.3.2.1　被験者背景 29
2.7.6.3.2.2　薬物動態 30
2.7.6.3.2.2.1　パート 1 30
2.7.6.3.2.2.2　パート 2 34
2.7.6.3.2.3　安全性 37
2.7.6.3.3　結論 38
2.7.6.4　J2J-MC-JZLG 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.3.1 項） 40
2.7.6.4.1　試験概要 40
2.7.6.4.2　試験成績 41
2.7.6.4.2.1　被験者背景 41
2.7.6.4.2.2　薬物動態 41
2.7.6.4.2.3　安全性 42
2.7.6.4.3　結論 42
2.7.6.5　J2J-MC-JZLI 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.1 項） 44
2.7.6.5.1　試験概要 44
2.7.6.5.2　試験成績 49
2.7.6.5.2.1　被験者背景 49
2.7.6.5.2.2　薬物動態 49
2.7.6.5.2.2.1　コホート 1 49
2.7.6.5.2.2.2　コホート 2 52
2.7.6.5.2.2.3　コホート 3 58
2.7.6.5.2.2.4　コホート 4 61
2.7.6.5.2.3　安全性 67
2.7.6.5.3　結論 68
2.7.6.6　J2J-MC-JZLK 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.2 項） 71
2.7.6.6.1　試験概要 71
2.7.6.6.2　試験成績 73
2.7.6.6.2.1　被験者背景 73
2.7.6.6.2.2　薬物動態 73
2.7.6.6.2.3　安全性 76
2.7.6.6.3　結論 76
2.7.6.7　J2J-MC-JZLB 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.1 項） 77
2.7.6.7.1　試験概要 77
2.7.6.7.2　試験成績 78
2.7.6.7.2.1　被験者背景 78
2.7.6.7.2.2　バイオマーカー 80
2.7.6.7.2.3　安全性 82

2.7.6.7.2.4 薬物動態 83
2.7.6.7.3 結論 83
2.7.6.8 J2J-OX-JZLC 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項） 87
2.7.6.8.1 試験概要 87
2.7.6.8.2 試験成績 94
2.7.6.8.2.1 被験者の内訳 94
2.7.6.8.2.2 被験者背景及び疾患特性 95
2.7.6.8.2.3 前治療状況 98
2.7.6.8.2.4 治験薬曝露状況 100
2.7.6.8.2.5 有効性 101
2.7.6.8.2.5.1 グラフィカルアプローチにより決定された有意水準のまとめ 102
2.7.6.8.2.5.2 イムルネストラント単剤投与、投与群 A と投与群 B の比較 102
2.7.6.8.2.5.3 アベマシクリブとの併用投与、投与群 C と投与群 A の比較 105
2.7.6.8.2.6 安全性 105
2.7.6.8.2.6.1 イムルネストラント単剤投与、投与群 A と投与群 B の比較 105
2.7.6.8.2.6.2 アベマシクリブとの併用投与、投与群 C と投与群 A の比較 113
2.7.6.8.2.7 薬物動態 121
2.7.6.8.3 結論 121
2.7.6.9 J2J-MC-JZLA 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項） 216
2.7.6.9.1 試験概要 216
2.7.6.9.2 試験成績 224
2.7.6.9.2.1 被験者の内訳 224
2.7.6.9.2.1.1 第 1a 相 224
2.7.6.9.2.1.2 第 1b 相 225
2.7.6.9.2.2 有効性評価可能集団及び安全性解析対象集団の被験者数 228
2.7.6.9.2.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 229
2.7.6.9.2.3.1 第 1a 相 229
2.7.6.9.2.3.2 第 1b 相 230
2.7.6.9.2.4 曝露状況 234
2.7.6.9.2.4.1 第 1a 相 234
2.7.6.9.2.4.2 第 1b 相 234
2.7.6.9.2.5 有効性 238
2.7.6.9.2.5.1 第 1a 相 238
2.7.6.9.2.5.2 第 1b 相 238
2.7.6.9.2.5.3 イムルネストラント単独投与時の ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌患者に対する有効性（第 1a 相及び第 1b 相） 241
2.7.6.9.2.6 安全性 242
2.7.6.9.2.6.1 第 1a 相 242
2.7.6.9.2.6.2 第 1b 相 248
2.7.6.9.2.7 薬物動態 268
2.7.6.9.2.8 薬力学 269
2.7.6.9.2.9 バイオマーカー 269
2.7.6.9.3 第 2 相試験の推奨用量 269
2.7.6.9.4 結論 269

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）
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	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）
$AUC_{0-tlast}$/ AUC_{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_{0-264}	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）
BIRC	盲検下独立評価委員会（blinded Independent Review Committee）
BMI	body mass index
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 inhibitors）
CI	信頼区間（confidence interval）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum observed plasma drug concentration）
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019）
CR	完全奏効（complete response）
CT	コンピュータ断層撮影（computed tomography）
CTCAE	有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）
ctDNA	血中腫瘍 DNA（circulating tumor DNA）
CYP	シトクロム P450（cytochrome P450）
DCR	病勢コントロール率（disease control rate）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
DoR	奏効期間（duration of response）
EC80	80%効果濃度（effective concentration 80%）
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group）
ESR1	エストロゲン受容体 1（estrogen receptor 1）
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）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
HER2+	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 陽性（human epidermal growth factor receptor 2 positive）
HER2-	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 陰性（human epidermal growth factor receptor 2 negative）
HR	ホルモン受容体（hormone receptor）
IHC	免疫組織化学（immunohistochemistry）
ITT	intent to treat

略語	定義
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（medical dictionary for regulatory activities）
MRI	核磁気共鳴画像診断法（magnetic resonance imaging）
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
NCI	米国国立癌研究所（National Cancer Institute）
NRS	数値評価スケール（numeric rating scale）
ORR	奏効率（objective response rate）
OS	全生存期間、全生存率（overall survival）
PD	薬力学（pharmacodynamic(s)）
PD	進行（progressive disease）
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（pharmacokinetic(s)）
PR	部分奏効（partial response）
PRO	患者報告アウトカム（patient-reported outcome）
PS	患者の一般状態を表す指標（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）
QTcF	Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QT interval using Fridericia's correction）
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）
SAE	重篤な有害事象（serious adverse event）
SD	安定（stable disease）
SERD	選択的エストロゲン受容体分解剤（selective estrogen receptor degrader）
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）
TE-SAE	重篤な TEAE（treatment-emergent serious adverse event）
$t_{1/2}$	消失半減期（half-life）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time of maximum observed plasma drug concentration）

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表

試験の種類 (評価・ 参考資料)	試験 番号	報告書の 添付場所	主要目的	試験デザイン	治験薬 投与量・投与方法・投与経路	登録被験者数	対象被験者	投与期間 （イムルネストラント）	試験の 進行状況 報告書の種類
バイオアベイラビリティ試験									
海外 第 1 相試験 (参考資料)	J2J-MC-JZLD	5.3.1.1.1	以下の各種条件がイムルネストラントの PK に及ぼす影響を評価する。 • 低脂肪食摂取 • オメプラゾール投与による胃内 pH 変化 • イトラコナゾール併用投与による CYP3A 阻害 • カルバマゼピン併用投与による CYP3A 誘導	コホート 1： 非盲検、無作為化、2 群 2 期クロスオーバー試験 コホート 2～5： 非盲検、上乗せ試験（コホート 5 はイムルネストラントを投与しない）	コホート 1： 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 を経口投与し、第 2 期の 1 日目に食事条件を入れ替えて同量のイムルネストラントを経口投与 コホート 2： イムルネストラント 400 mg を 1 及び 9 日目に経口投与、オメプラゾール 40 mg を 5～9 日目に 1 日 1 回経口投与 コホート 3： イムルネストラント 200 mg を 1 及び 10 日目に経口投与、イトラコナゾール 200 mg を 5 日目に 1 日 2 回、6～16 日目に 1 日 1 回経口投与 コホート 4： イムルネストラント 400 mg を 1 及び 18 日目に経口投与、カルバマゼピン 100～300 mg を漸増して 6～23 日目に経口投与 コホート 5： ミダゾラム 1.2 mg を 1、11、及び 14 日目に経口投与、カルバマゼピン 100～300 mg を漸増して 2～14 日目に経口投与	コホート 1：8 例 コホート 2：10 例 コホート 3：21 例 コホート 4：29 例 コホート 5：15 例	コホート 1～4： 健康女性被験者 コホート 5： 健康男性及び女性被験者	コホート 1～4：単回投与 コホート 5： 投与なし	完了 完全な報告書
海外 第 1 相試験 (参考資料)	J2J-MC-JZLE	5.3.1.1.2	[^{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を評価する。	非盲検試験	パート 1： [^{14}C]-イムルネストラント 400 mg（溶液）を経口投与 パート 2： イムルネストラント 400 mg（錠剤）を経口投与後に[^{14}C]-イムルネストラント 100 µg 未満を静脈内投与	パート 1：8 例 パート 2：8 例	健康女性被験者	単回投与	完了 完全な報告書

試験の種類 (評価・ 参考資料)	試験 番号	報告書の 添付場所	主要目的	試験デザイン	治験薬 投与量・投与方法・投与経路	登録被験者数	対象被験者	投与期間 （イムルネストラント）	試験の 進行状況 報告書の種類
内因性要因を検討した PK 試験									
海外 第 1 相試験 (参考資料)	J2J-MC-JZLG	5.3.3.3.1	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。	非盲検試験	グループ 1～3：イムルネストラント 400 mg を経口投与 グループ 4：イムルネストラント 200 mg を経口投与	グループ 1（肝機能正常）：9 例 グループ 2（軽度肝機能障害）：6 例 グループ 3（中等度肝機能障害）：6 例 グループ 4（重度肝機能障害）：6 例	肝機能障害を有する女性被験者及び肝機能が正常な女性被験者	単回投与	完了 完全な報告書
外因性要因を検討した PK 試験									
海外 第 1 相試験 (参考資料)	J2J-MC-JZLI	5.3.3.4.1	イムルネストラントが以下の併用薬の PK に及ぼす影響を評価する。 • レパグリニド • オメプラゾール • デキストロメトルファン • ロスバスタチン • ジゴキシン キニジンがイムルネストラントの PK に及ぼす影響を評価する。	非盲検、クロスオーバー、上乗せ試験	コホート 1： イムルネストラント 800 mg を 3 日目に経口投与、レパグリニド 0.5 mg を 1 及び 3 日目に経口投与 コホート 2： イムルネストラント 800 mg を 3 日目に経口投与、オメプラゾール 20 mg+デキストロメトルファン 30 mg を 1 及び 3 日目に経口投与 コホート 3： イムルネストラント 400 mg を 1 及び 18 日目に経口投与、キニジン 200 mg を 15～24 日目に 1 日 2 回経口投与 コホート 4：イムルネストラント 400 mg を 10 日目に経口投与、ロスバスタチン 10 mg+ジゴキシン 0.25 mg を 1 及び 10 日目に経口投与	コホート 1：27 例 コホート 2：27 例 コホート 3：32 例 コホート 4：27 例	健康女性被験者	単回投与	完了 完全な報告書
海外 第 1 相試験 (参考資料)	J2J-MC-JZLK	5.3.3.4.2	イムルネストラントがミダゾラム（CYP3A4 基質）の PK に及ぼす影響を評価する。	非盲検、クロスオーバー、上乗せ試験	イムルネストラント 400 mg を 3～9 日目に 1 日 1 回反復経口投与 ミダゾラム 0.5 mg を 1 及び 9 日目に経口投与	20 例	健康女性被験者	7 日間	完了 完全な報告書

試験の種類 (評価・ 参考資料)	試験 番号	報告書の 添付場所	主要目的	試験デザイン	治験薬 投与量・投与方法・投与経路	登録被験者数	対象被験者	投与期間 （イムルネストラント）	試験の 進行状況 報告書の種類
患者における PD 試験及び PK/PD 試験									
国際共同第 1 相試験 (参考資料)	J2J-MC-JZLB	5.3.4.2.1	ER+早期乳癌患者を対象に、ER の発現に対するイムルネストラント各用量の PD 作用を評価する。	非盲検、無作為化試験	イムルネストラント 200、400、又は 800 mg を 1 日 1 回反復経口投与	200 mg コホート：28 例 400 mg コホート：30 例 800 mg コホート：29 例	閉経後の女性で、根治手術を予定しているステージ I～III の ER+/HER2-乳癌患者	約 15 日間	完了 完全な報告書
申請する適応症に関する比較対照試験									
国際共同 第 3 相試験 (評価資料)	J2J-OX-JZLC	5.3.5.1.1	• ITT 集団を対象に、イムルネストラント単剤投与時（投与群 A）とフルベストラント又はエキセメスタン（投与群 B）の PFS を比較する。 • *ESR1* 変異検出集団を対象に、投与群 A と投与群 B の PFS を比較する。 • ITT 集団を対象に、イムルネストラント+アベマシクリブ併用投与時（投与群 C）と投与群 A の PFS を比較する。	非盲検、無作為化試験	• 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 を単剤で 1 日 1 回経口投与 • 投与群 B：フルベストラント：500 mg を単剤で初回、2 週後、4 週後、その後 4 週に 1 回筋肉内投与。エキセメスタン：28 日間を 1 サイクルとして、25 mg を単独で 1 日 1 回経口投与 • 投与群 C：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 日 1 回経口投与 28 日間を 1 サイクルとして、アベマシクリブ 150 mg を 1 日 2 回経口投与	投与群 A：331 例 投与群 B：330 例 投与群 C：213 例	ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌患者	原疾患の増悪、許容できない毒性、又はその他の中止基準に該当するまで投与を継続	継続中 中間報告書

試験の種類 (評価・ 参考資料)	試験 番号	報告書の 添付場所	主要目的	試験デザイン	治験薬 投与量・投与方法・投与経路	登録被験者数	対象被験者	投与期間 （イムルネストラント）	試験の 進行状況 報告書の種類
非対照試験									
国際共同 第 1 相試験 (評価資料)	J2J-MC-JZLA	5.3.5.2.1	イムルネストラントを単独投与及び他の抗がん剤と併用投与したときの第 2 相試験の推奨用量を検討する。	第 1a 相： 非盲検、用量漸増 第 1b 相： 無作為化、用量拡大	• 第 1a 相：28 日間を 1 サイクルとして、イムルネストラント 200～1600 mg を 1 日 1 回経口投与（1600 mg は投与しなかった） • 第 1b 相：第 1a 相で決定したイムルネストラント単独での第 2 相試験の推奨用量（400 mg 1 日 1 回）を他の抗がん剤と併用投与。他の抗がん剤は、日本を含む各国の添付文書の用法・用量のとおり投与	第 1a 相 • ER+局所進行又は転移・再発乳癌患者：74 例 • ER+再発・治療抵抗性又は転移性子宮類内膜癌患者：7 例 第 1b 相 • ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌患者：191 例 • ER+/HER2+局所進行又は転移・再発乳癌患者：46 例 • ER+再発・治療抵抗性又は転移性子宮類内膜癌患者：67 例	以下のいずれかの被験者を対象とした。 • ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌患者 • ER+/HER2+局所進行又は転移・再発乳癌患者 • ER+再発・治療抵抗性又は転移性子宮類内膜癌患者	被験者に原疾患の増悪、許容できない毒性が認められるまで、又は被験者が同意を撤回するまで投与を継続	継続中 中間報告書

略号：CYP = シトクロム P450、ER = エストロゲン受容体、ER+ = エストロゲン受容体陽性、*ESR1* = エストロゲン受容体 1、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、ITT = intent to treat、PD = 薬力学、PFS = 無増悪生存期間、無増悪生存率、PK = 薬物動態

2.7.6.2 J2J-MC-JZLD 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.1 項）

2.7.6.2.1 試験概要

標題

Evaluation of the Effect of Food, Omeprazole, Itraconazole, and Carbamazepine on the Pharmacokinetics of LY3484356 in Healthy Females of Non-Childbearing Potential

実施医療機関数及び実施国

2 施設（米国）

試験実施期間

最初の被験者の同意取得日：2021 年 4 月 26 日

最後の被験者の最終来院日：2022 年 4 月 [redacted] 日

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

- 妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象に、以下の各種条件がイムルネストラントの PK（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、及び t_{max}）に及ぼす影響を評価する。
  - 低脂肪食摂取（コホート 1）
  - オメプラゾール併用投与による胃内 pH 変化（コホート 2）
  - イトラコナゾール併用投与による CYP3A 阻害（コホート 3）
  - カルバマゼピン併用投与による CYP3A 誘導（コホート 4）

副次目的：

- 妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象に、イムルネストラント 200 又は 400 mg を単回経口投与したときの安全性と忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は 5 つのコホートからなる。以下に、コホート 1～4 の概要を示す。

コホート 5 ではイムルネストラントを投与していないため本項では割愛する。

コホート 1：低脂肪食摂取の影響（図 2.7.6.2-1）

コホート 1 は非盲検、無作為化、2 群 2 期、クロスオーバー試験である。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（空腹時又は低脂肪食摂取後）を入れ替えて同量のイムルネストラントを投与した。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。

コホート 2：オメプラゾール併用投与による胃内 pH 変化の影響（図 2.7.6.2-2）

コホート 2 は非盲検、上乗せ試験である。イムルネストラント 400 mg を以下の条件で投与した。2 回のイムルネストラント投与の間に 8 日間のウォッシュアウト期間を設定した。

- イムルネストラントを単独投与（1 日目）
- オメプラゾール 40 mg を 5～9 日目まで 1 日 1 回投与し、9 日目にイムルネストラントを併用投与

コホート 3：イトラコナゾール併用投与による CYP3A 阻害の影響（図 2.7.6.2-3）

コホート 3 は非盲検、上乗せ試験である。イムルネストラント 200 mg を以下の条件で投与した。2 回のイムルネストラント投与の間に 9 日間のウォッシュアウト期間を設定した。

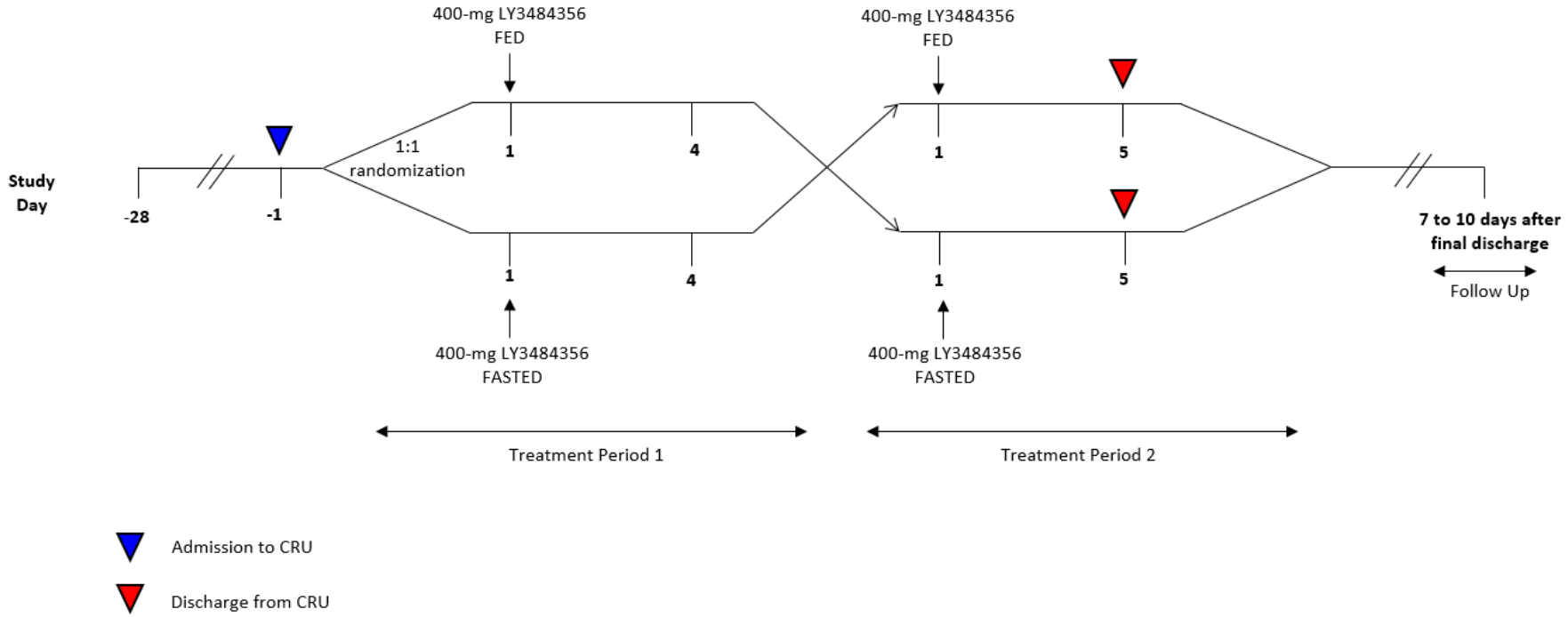
- イムルネストラントを単独投与（1 日目）
- イトラコナゾール 200 mg を 5 日目に 1 日 2 回投与、6～16 日目は 1 日 1 回投与し、10 日目にイムルネストラントを併用投与

コホート 4：カルバマゼピン併用投与による CYP3A 誘導の影響（図 2.7.6.2-4）

コホート 4 は非盲検、上乗せ試験である。イムルネストラント 400 mg を以下の条件で投与した。2 回のイムルネストラント投与の間に 17 日間のウォッシュアウト期間を設定した。

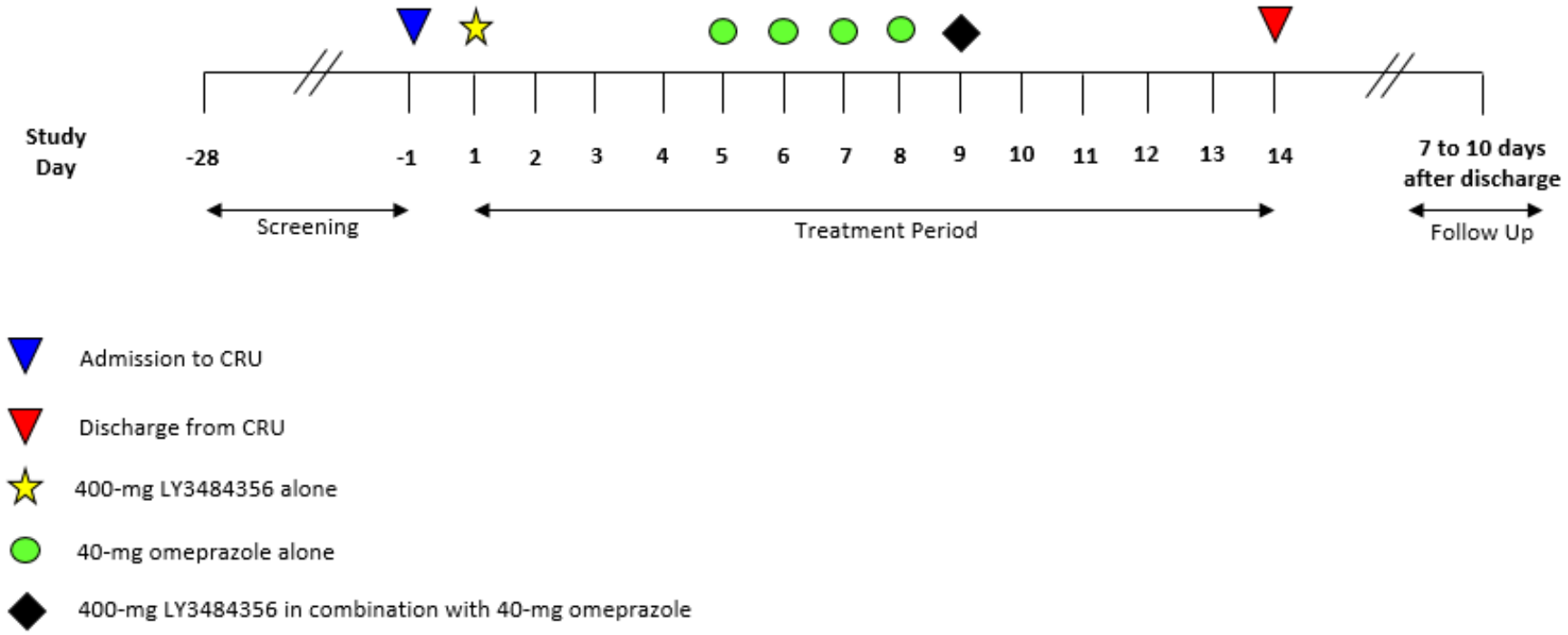
- イムルネストラントを単独投与（1 日目）
- カルバマゼピン 100～300 mg を 6～23 日目に漸増投与し、18 日目にイムルネストラントを併用投与

  カルバマゼピンの漸増投与スケジュール：6～8 日目は 100 mg を 1 日 2 回、9～11 日目は 200 mg を 1 日 2 回、12～22 日目は 300 mg を 1 日 2 回、23 日目は 300 mg を 1 日 1 回投与



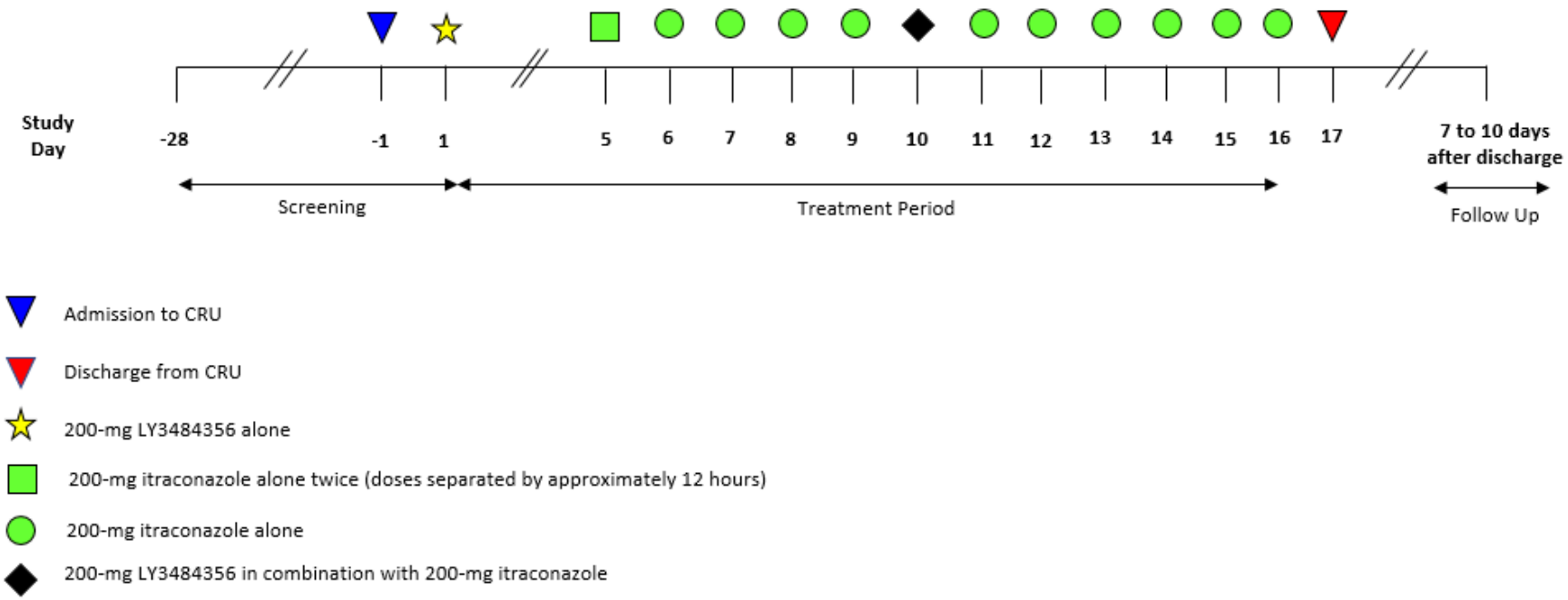
Abbreviation: CRU = clinical research unit; LY3484356 =イムルネストラント
Source = JZLD CSR Figure JZLD 3.1

図 2.7.6.2-1　試験デザイン（コホート 1：低脂肪食摂取の影響）



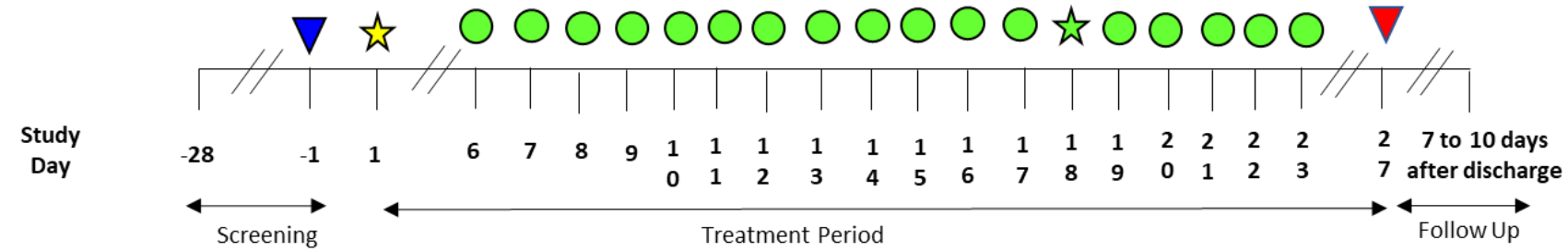
Abbreviation: CRU = clinical research unit; LY3484356 =イムルネストラント
Source = JZLD CSR Figure JZLD 3.2

図 2.7.6.2-2　試験デザイン（コホート 2：オメプラゾール併用投与による胃内 pH 変化の影響）



Abbreviation: CRU = clinical research unit; CYP = cytochrome P450; LY3484356 =イムルネストラント
Source = JZLD CSR Figure JZLD 3.3

図 2.7.6.2-3　試験デザイン（コホート 3：イトラコナゾール併用投与による CYP3A 阻害の影響）



Admission to CRU

Discharge from CRU

400-mg LY3484356 alone

Carbamazepine BID alone (100-mg Days 6 to 8; 200-mg Days 9 to 11; 300-mg Days 12 to 23; morning dose only on Day 23)

400-mg LY3484356 in combination with 300-mg carbamazepine morning dose

Abbreviation: BID = twice daily; CRU = clinical research unit; CYP = cytochrome P450; LY3484356 =イムルネストラント
Source = JZLD CSR Figure JZLD 3.4

図 2.7.6.2-4　試験デザイン（コホート 4：カルバマゼピン併用投与による CYP3A 誘導の影響）

対象被験者

18～65 歳の妊娠する可能性がない健康な女性

被験者数

	コホート 1	コホート 2	コホート 3	コホート 4
計画例数	10	10	20	26
登録例数	8	10	21	29
投与例数	8	10	20	29
完了例数	8	9	20	18

治験薬の用量及び投与方法

イムルネストラント：200 mg 錠を 1 又は 2 錠経口投与

薬物動態解析方法

対数変換したイムルネストラントの C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$、及び $AUC_{0\text{-}\infty}$に基づいて、各コホートで食事の影響及び薬物相互作用（オメプラゾール、イトラコナゾール、又はカルバマゼピンとの併用）を評価した。

コホート 1：低脂肪食摂取の影響

投与時期、投与順序、及び食事条件（空腹時、低脂肪食摂取後）を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いた。評価可能な全データを解析対象とした。

各食事条件（空腹時、低脂肪食摂取後）の PK パラメータの最小二乗幾何平均値、空腹時投与に対する低脂肪食摂取後投与の PK パラメータの最小二乗幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（CI）を示した。

コホート 2～4：オメプラゾール併用投与による胃内 pH 変化、イトラコナゾール併用投与による CYP3A 阻害又はカルバマゼピン併用投与による CYP3A 誘導の影響

投与条件（単独投与、併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いた。評価可能な全データを解析対象とした。

各投与条件（単独投与、併用投与）の PK パラメータの最小二乗幾何平均値、イムルネストラントの単独投与に対する併用投与（オメプラゾール、イトラコナゾール、又はカルバマゼピン）の PK パラメータの最小二乗幾何平均値の比及びその 90% CI を示した。

t_{max} はコホート 1～4 のいずれでも Wilcoxon の符号順位検定を用いて解析した。各コホート内で t_{max} を比較するために、t_{max} の中央値の差及びその 90% CI、並びに Wilcoxon の符号順位検定による p 値を算出した。

2.7.6.2.2　試験成績

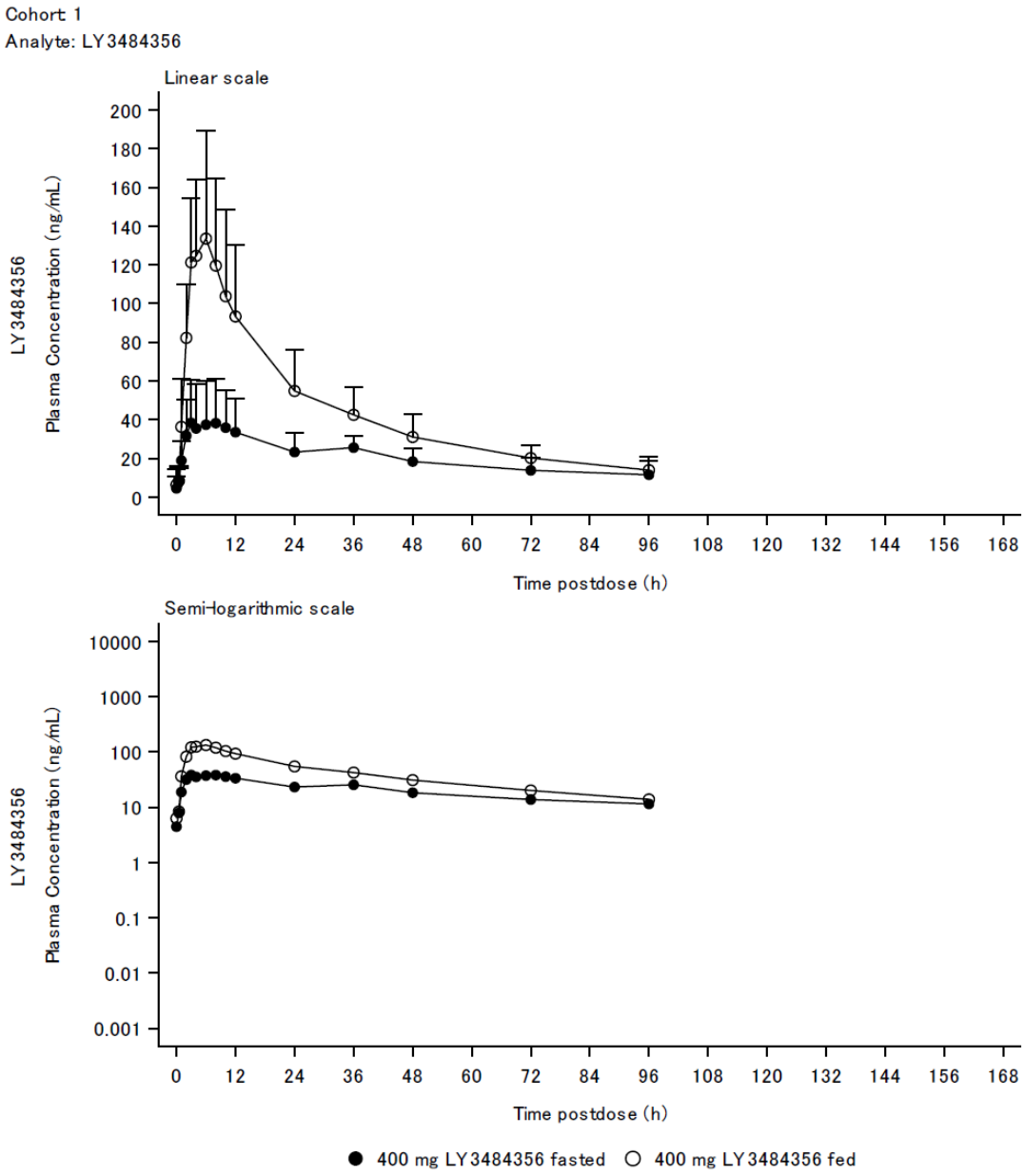
2.7.6.2.2.1　被験者背景

本試験のコホート 1～4 に組み入れられた被験者の年齢は 30～65 歳、体重は 54.5～99.9 kg、BMI は 21.5～34.6 kg/m^2 であった。

2.7.6.2.2.2　薬物動態

低脂肪食摂取の影響（図 2.7.6.2-5、表 2.7.6.2-1）

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 $AUC_{0\text{-tlast}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、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 99%、104%、及び 255%増加し、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.
Source = JZLD CSR Figure JZLD 5.1

図 2.7.6.2-5　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 1）

表 2.7.6.2-1　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; LY3484356 =イムルネストラント; n = number of observations
Model: Log(PK) = treatment + sequence + period + participant + random error, where participant was fitted as a random effect

Cohort: 1

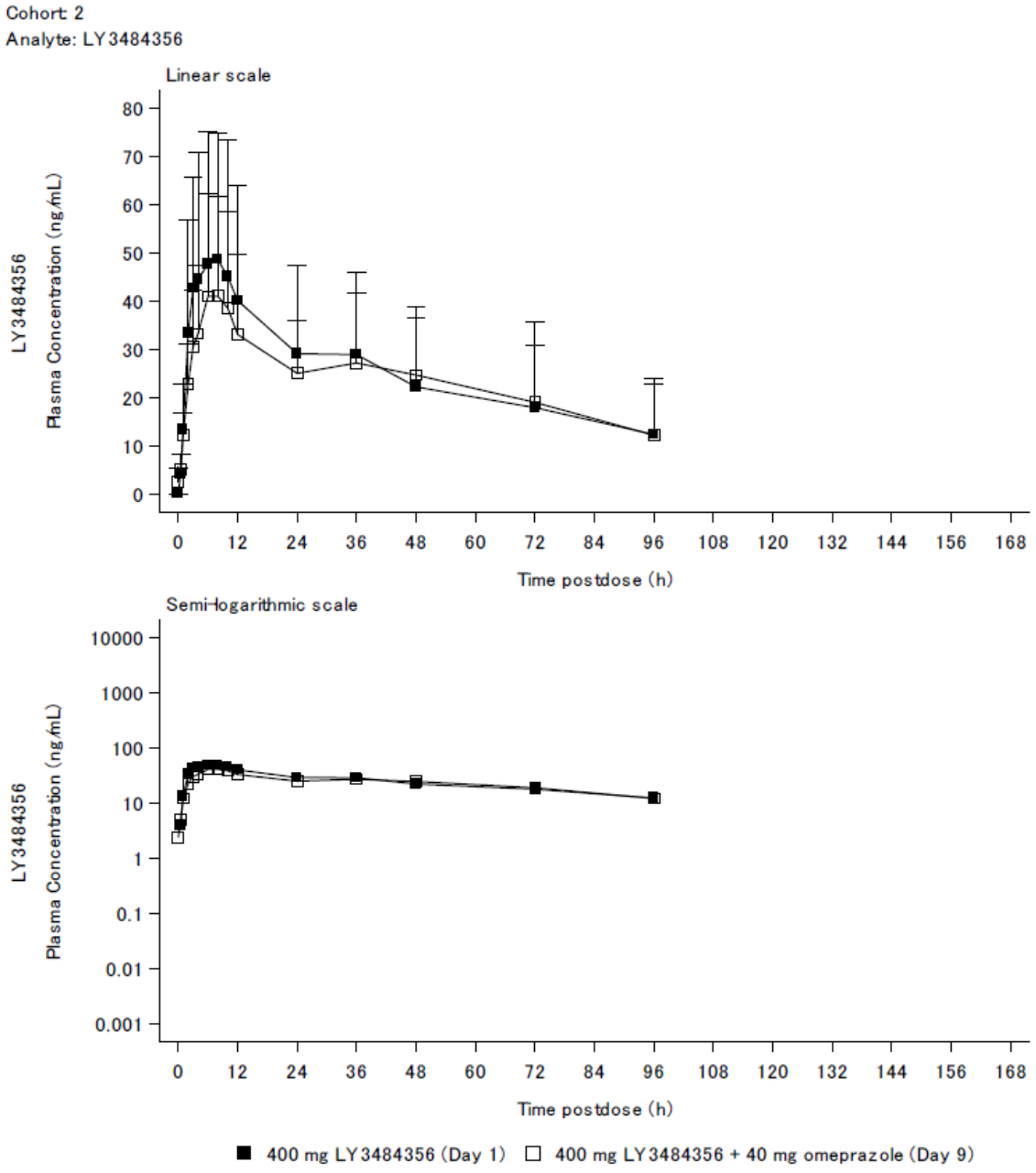
Parameter	Treatment	n	Median	Median of differences (Test - Reference)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (h)	400 mg LY3484356 fasted (Reference)	8	8.00			
	400 mg LY3484356 fed (Test)	8	3.02	-3.00	(-32.75, 0.00)	0.0938

Abbreviations: CI = confidence interval; 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

Source = JZLD CSR Table JZLD 5.6

オメプラゾール併用投与による胃内 pH 変化の影響（図 2.7.6.2-6、表 2.7.6.2-2）

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} の最小二乗幾何平均値は、イムルネストラント単独投与時と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。また、t_{max} も両者間に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
Source = JZLD CSR Figure JZLD 5.2

図 2.7.6.2-6　イムルネストラント 400 mg を単独又はオメプラ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 2）

表 2.7.6.2-2　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; 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
AUC(0-inf) was not analyzed due to limited data available (exclusions >20%)
Page 1 of 2

Cohort: 2

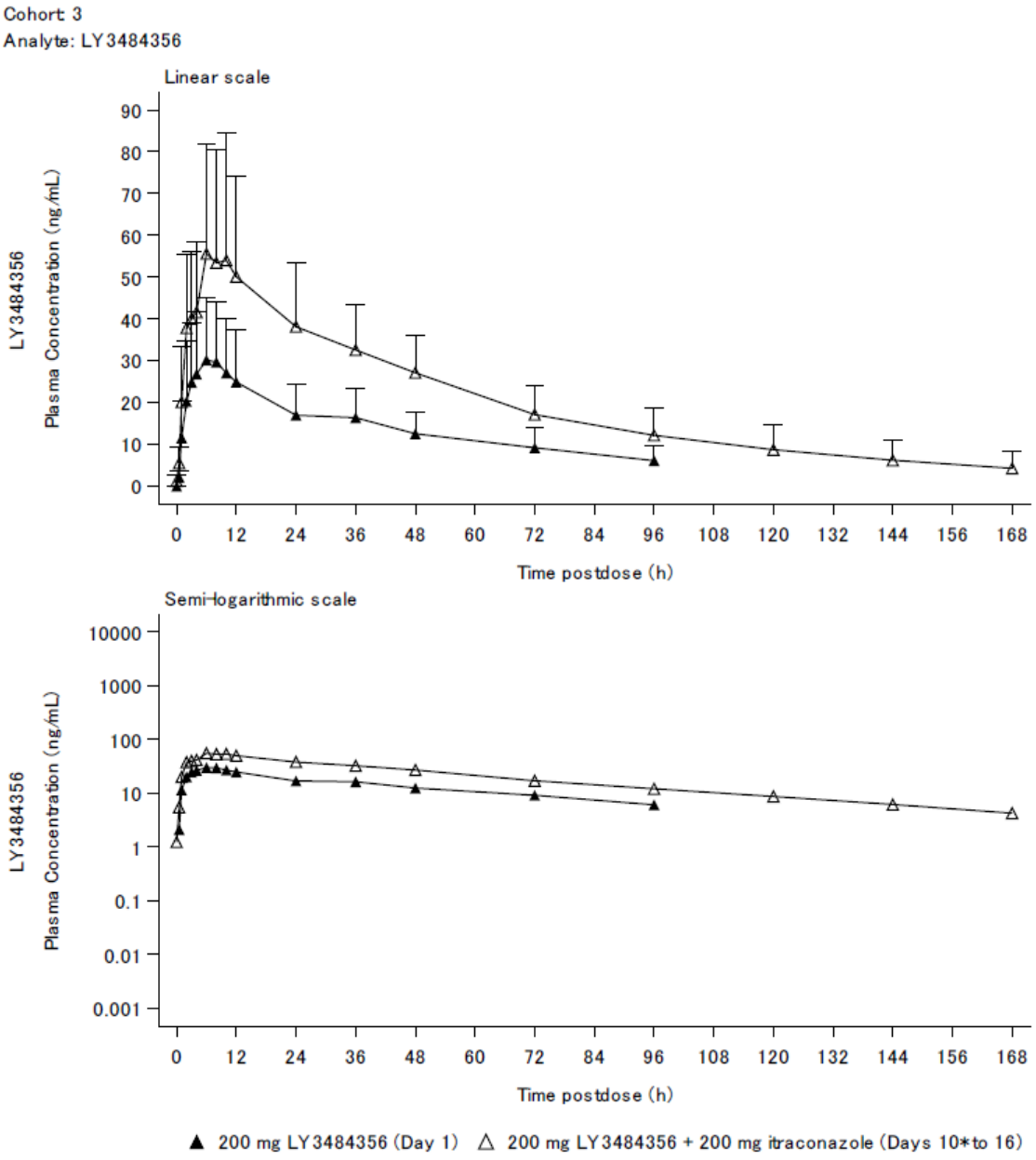
Parameter	Treatment	n	Median	Median of differences (Day 9 - Day 1)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (h)	400 mg LY3484356 (Day 1)	9	6.07			
	400 mg LY3484356 + 40 mg omeprazole (Day 9)	9	6.00	2.00	(-2.00, 5.00)	0.1484

Abbreviations: CI = confidence interval; 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

Source = JZLD CSR Table JZLD 5.9

イトラコナゾール併用投与による CYP3A 阻害の影響（図 2.7.6.2-7、表 2.7.6.2-3）

イトラコナゾール併用投与時の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は、イムルネストラント単独投与時と比較してそれぞれ 149%、111%、及び 87%増加し、いずれも統計学的に有意な差が認められた。t_{max} については両者間に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
Source = JZLD CSR Figure JZLD 5.3

図 2.7.6.2-7　イムルネストラント 200 mg を単独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 2.7.6.2-3　イムルネストラントの薬物動態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

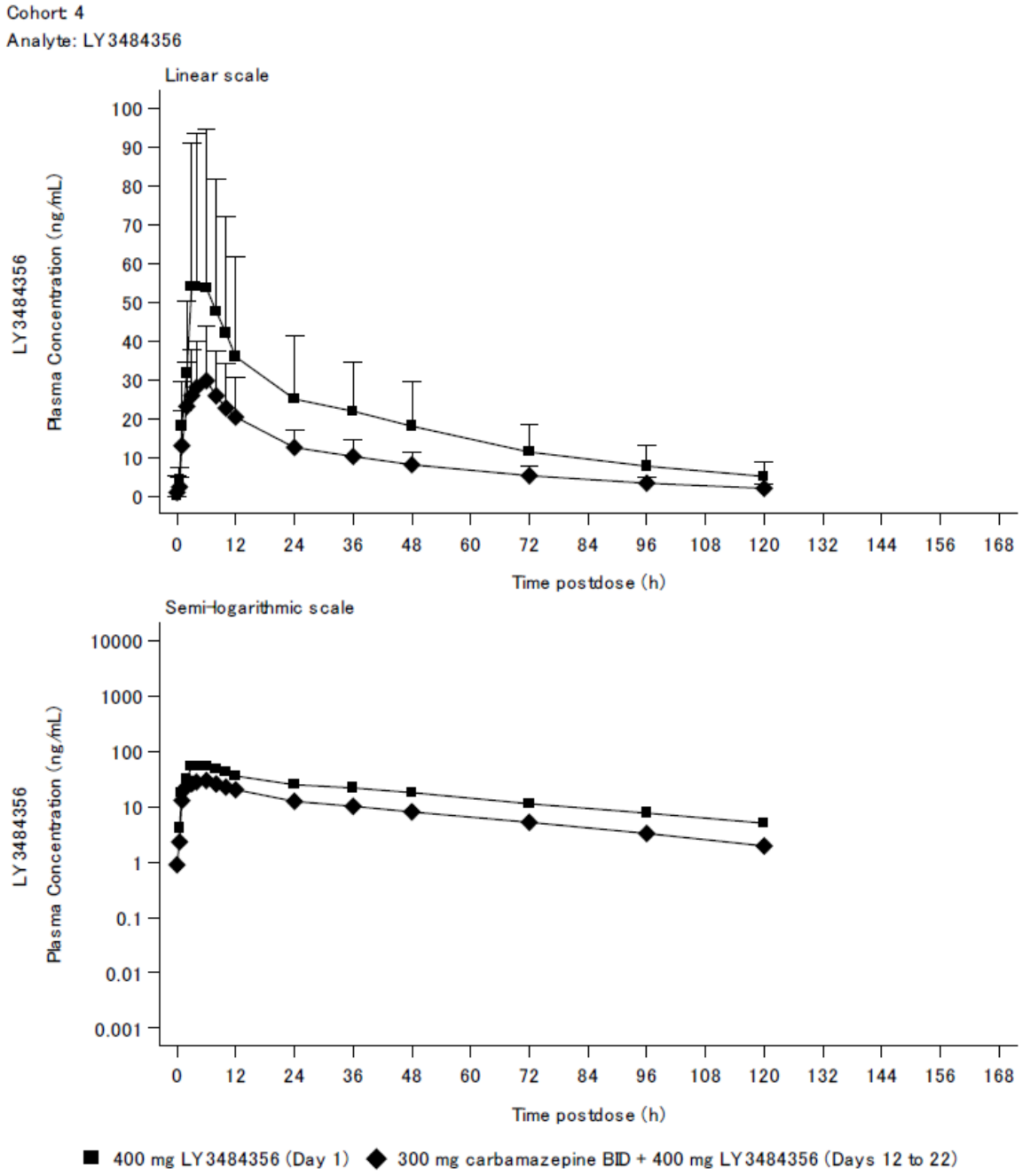
Parameter	Treatment	n	Median	Median of differences (200 mg LY3484356 + 200 mg itraconazole - 200 mg LY3484356)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (h)	200 mg LY3484356	20	6.00			
	200 mg LY3484356 + 200 mg itraconazole	20	6.00	0.00	(-1.00, 3.00)	0.6505

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

Source = JZLD CSR Table JZLD 5.12

カルバマゼピン併用投与による CYP3A 誘導の影響（図 2.7.6.2-8、表 2.7.6.2-4）

カルバマゼピン併用投与時の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は、イムルネストラント単独投与時と比較してそれぞれ 42.2%及び 29.0%減少し、いずれも統計学的に有意な差が認められた。t_{max} については両者間に統計学的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
Source = JZLD CSR Figure JZLD 5.6

図 2.7.6.2-8　イムルネストラント 400 mg を単独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 2.7.6.2-4　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

Source = JZLD CSR Table JZLD 5.19

2.7.6.2.2.3　安全性

コホート 1～4 の有害事象の概要を表 2.7.6.2-5 に示した。

コホート 1

妊娠する可能性がない健康女性被験者 8 例に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単回経口投与した。空腹時では 1 例（12.75%）に 1 件（腹痛）、低脂肪食摂取後では 1 例（12.75%）に 1 件（便秘）の TEAE が認められた。いずれも重症度は軽度であり、回復したが、治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至った TEAE は認められなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図データに臨床的に重要な所見は認められなかった。

コホート 2

妊娠する可能性がない健康女性被験者 10 例にイムルネストラント 400 mg（単回経口投与）を単独又はオメプラゾールと併用して投与した。1 日目にイムルネストラントを単独投与した後、2 例（20.0%）に 2 件（便秘 1 件、下痢 1 件：いずれも軽度）の TEAE が認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。オメプラゾール投与後、2 例（20.0%）に 4 件の TEAE が認められた。そのうち 1 例（10.0%）に発現した 2 件の TEAE（腹痛 1 件［軽度］、下痢 1 件［中等度］）は、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。9 日目にイムルネストラントをオメプラゾールと併用投与した後、1 例に 1 件の鼻閉（軽度）が認められたが治験薬との因果関係は否定された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかったが、試験中止に至った TEAE（下痢）が 1 例に認められた。臨床検査値に関連する TEAE として 1 例にアミラーゼ増加（軽度）が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。バイタルサイン及び 12 誘導心電図データに臨床的に重要な所見は認められなかった。

コホート 3

妊娠する可能性がない健康女性被験者 20 例にイムルネストラント 200 mg（単回経口投与）を単独又はイトラコナゾールと併用して投与した。1 日目にイムルネストラントを単独投与した後、6 例（30.0%）に 8 件の TEAE が認められた。そのうち 3 例（15.0%）に認められた 3 件の TEAE（頭痛 2 件、下痢 1 件：いずれも軽度）は治験薬との因果関係は否定されなかった。10 日目にイムルネストラントをイトラコナゾールと併用した後、4 例（20.0%）に 5 件の TEAE が認められ、そのうち 2 例（10.0%）に認められた 3 件の TEAE（悪心、霧視、及びそう痒症：いずれも軽度）は治験薬との因果関係は否定されなかった。全体で多く認められた TEAE は、下痢（6 例）、頭痛（3 例）、及び消化不良（2 例）であった。死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至った TEAE は認められなかった。臨床検査値及び 12 誘導心電図データに臨床的に重要な所見は認められなかった。

なお、本コホートでは 21 例が登録されたが、そのうち 1 例は治験薬の投与開始前に有害事象（悪心）のため本試験を中止した。

コホート 4

妊娠する可能性がない健康女性被験者 29 例にイムルネストラント 400 mg（単回経口投与）を単独又はカルバマゼピンと併用して投与した。1 日目にイムルネストラント単独投与後、3 例（10.3%）に 3 件の TEAE が認められ、そのうち 2 例（6.9%）に認められた 2 件の TEAE（便秘、腹痛：いずれも軽度）は治験薬との因果関係は否定されなかった。12～22 日目にカルバマゼピン 300 mg を投与（18 日目はイムルネストラント併用投与）したところ、28 例中 19 例（67.9%）に 43 件の TEAE が認められ、そのうち 18 例（64.3%）に発現した 36 件の TEAE は治験薬との因果関係は否定されなかった。全体で多く認められた TEAE は、浮動性めまい（11 例）、便秘（8 例）、頭痛（8 例）、COVID-19（5 例）、悪心（4 例）、傾眠（2 例）、及び蕁麻疹（2 例）であった。治験薬との因果関係が否定されなかった TEAE では、浮動性めまい（11 例）、便秘（8 例）、頭痛（7 例）、悪心（4 例）、傾眠（2 例）、及び蕁麻疹（2 例）が多く認められた。大部分の TEAE は重症度が軽度であったが、中等度の TEAE が 8 件（3 件は浮動性めまい）、高度の TEAE が 1 件（E 型肝炎）認められた。中等度及び高度の TEAE はいずれもカルバマゼピン 300 mg の投与中又は投与後に発現し消失した。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（E 型肝炎）が 1 例に認められたが、イムルネストラントとの因果関係は否定された。試験中止に至った TEAE は 10 例に認められ、そのうち 5 例は COVID-19 感染によるものであり、それ以外は各 1 例に発現した事象であった。臨床検査値に関連する TEAE として低ナトリウム血症（軽度）が 1 例に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。12 誘導心電図データに臨床的に重要な所見は認められなかった。

表 2.7.6.2-5 有害事象の概要

	Number of events [number of participants with events] (percentage of participants with events)			
	Cohort 1 (N=8)	**Cohort 2** (N=10)	**Cohort 3** (N=20)	**Cohort 4** (N=29)
All TEAEs				
Mild	2 [2] (25.0%)	6 [4] (40.0%)	26 [11] (55.0%)	56 [21] (72.4%)
Moderate	0	1 [1] (10.0%)	0	8 [6] (20.7%)
Severe	0	0	0	1 [1] (3.4%)
Treatment-related TEAEs	2 [2] (25.5%)	4 [3] (30.0%)	19 [10] (50.0%)	54 [20] (69.0%)
Deaths	0	0	0	0
SAEs	0	0	0	1
AEs leading to study discontinuation	0	1	1	10

Abbreviations: AE = adverse event; LY3484356 =イムルネストラント; N = number of participants; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source = JZLD CSR Table JZLD 5.1

2.7.6.2.3 結論

薬物動態

- 低脂肪食摂取の影響：
  低脂肪食摂取後にイムルネストラントを投与したときの $AUC_{0\text{-tlast}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、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 99%、104%、及び 255%増加し、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} に統計学的に有意な差は認められなかった。
- オメプラゾール併用投与による胃内 pH 変化の影響：
  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} の最小二乗幾何平均値は、イムルネストラント単独投与時と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。また、t_{max} も両者間に統計学的に有意な差は認められなかった。
- イトラコナゾール併用投与による CYP3A 阻害の影響：
  イトラコナゾール併用投与時の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は、イムルネストラント単独投与時と比較してそれぞれ 149%、111%、及び 87%増加し、いずれも統計学的に有意な差が認められた。t_{max} については両者間に統計学的に有意な差は認められなかった。
- カルバマゼピン併用投与による CYP3A 誘導の影響：
  カルバマゼピン併用投与時のイムルネストラントの $AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は、イムルネストラント単独投与時と比較してそれぞれ 42.2%及び 29.0%減少し、いずれも統計学的に有意な差が認められた。t_{max} については両者間に統計学的な差は認められなかった。

安全性

- イムルネストラントを、空腹時又は低脂肪食摂取後に投与した場合（コホート 1）、単独又はオメプラゾール存在下で投与した場合（コホート 2）、単独又はイトラコナゾール存在下で投与した場合（コホート 3）、単独又はカルバマゼピン存在下で投与した場合（コホート 4）の忍容性はおおむね良好であった。
- コホート 4 では、イムルネストラント単独投与時と比較して、カルバマゼピン併用投与時で TEAE が多く認められた。これらの TEAE の多くは、カルバマゼピンの予想される副作用と一致していた。また、これらの TEAE の発現頻度及び重症度はカルバマゼピンの用量に伴って高くなった。コホート 4 では 5 例が試験期間中に COVID-19 を発症した。
- 臨床検査値及びバイタルサインに関連する所見は TEAE の発現状況と一貫性があり、安全性について新たな所見は認められなかった。

2.7.6.3　J2J-MC-JZLE 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.2 項）

2.7.6.3.1　試験概要

標題

An Open label, Two part Study of the Disposition and Absolute Bioavailability of [^{14}C] LY3484356 in Healthy Females of Non Childbearing Potential

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

最初の被験者の同意取得日：2021 年 8 月 ■ 日

最後の被験者の最終来院日：20■ 年 ■ 月 ■ 日

開発の相

第 1 相

目的

パート 1

主要目的：

- 妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象に、[^{14}C]-イムルネストラント 400 mg（100 µCi 含有）を単回経口投与したときの放射能の排泄を評価する。

副次目的：

- [^{14}C]-イムルネストラント 400 mg（100 µCi 含有）を単回経口投与したときの血漿中放射能及び血漿中イムルネストラントの PK を評価する。
- 尿、糞便、及び（可能であれば）呼気中に排泄された放射能の定量により、マスバランスを評価する。
- 血漿、尿、及び糞便中のイムルネストラントの代謝物を同定する。
- 妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象に、[^{14}C]-イムルネストラント 400 mg（100 µCi 含有）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

パート 2

主要目的：

- イムルネストラント 400 mg を単回経口投与した後に、[^{14}C]-イムルネストラント 100 µg 未満（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絶対的バイオアベイラビリティを評価する。

副次目的：

- イムルネストラント 400 mg を単回経口投与した後に、[14C]-イムルネストラント 100 µg 未満（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（未変化体）、[14C]-イムルネストラント（未変化体）、及び放射能の PK を評価する。
- 妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象に、イムルネストラント 400 mg を単回経口投与した後に、[14C]-イムルネストラント 100 µg 未満（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安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は 2 つのパートからなる。

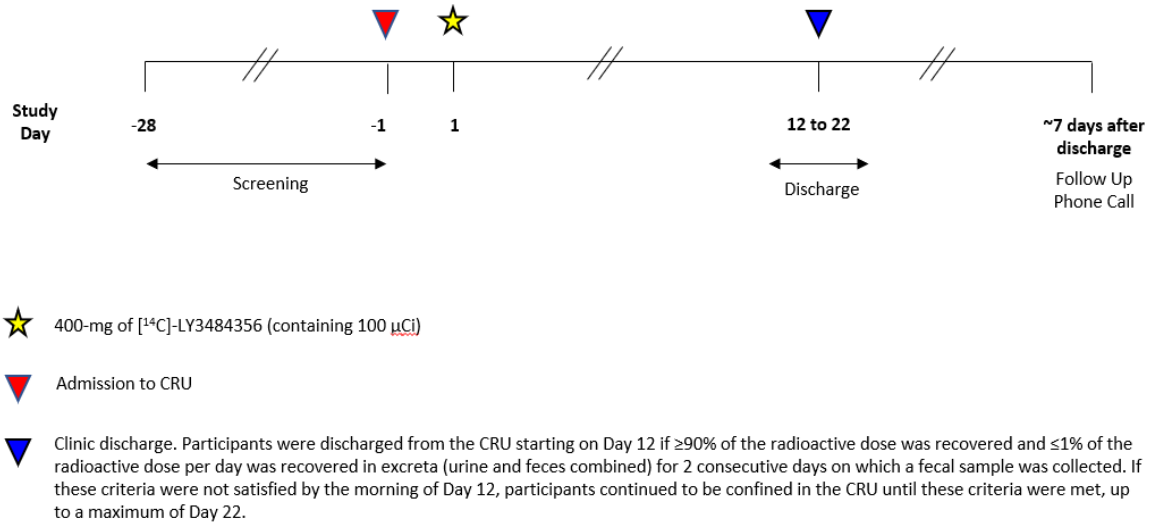
パート 1：[14C]-イムルネストラント経口投与後の放射能の PK（図 2.7.6.3-1）

1 日目の空腹時に[14C]-イムルネストラント 400 mg（放射能として 100 µCi 含有）を溶液として単回経口投与し、12～22 日目の間で以下の両条件を満たすまで検体を採取した。

- 投与した放射能の 90%以上が尿及び糞便検体から回収される。
- 糞便検体が採取された日の尿及び糞便検体中の 1 日当たりの合計放射能の回収率が、2 日間連続して投与した放射能の 1%以下である。

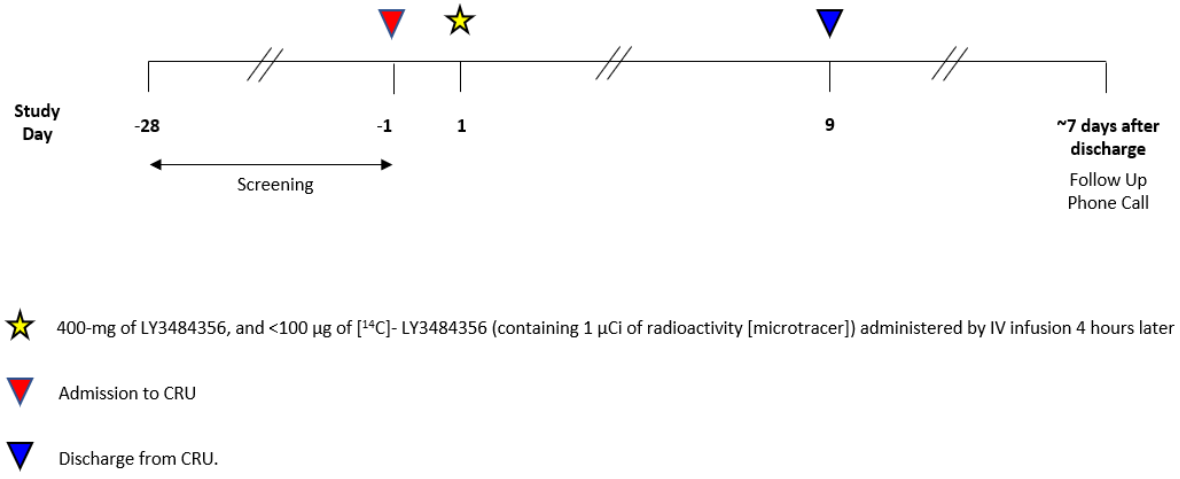
パート 2：イムルネストラントを経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（図 2.7.6.3-2）

1 日目の空腹時に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[14C]-イムルネストラント 100 µg 未満（放射能として 1 µCi 含有［マイクロトレーサー］）を約 15 分かけて単回静脈内投与した。静脈内投与中及び投与終了後少なくとも 2 時間は、静脈内投与と逆の腕から血液検体を採取した。



Abbreviations: CRU = clinical research unit; LY3484356 = イムルネストラント
Source = JZLE CSR Figure JZLE 3.1

図 2.7.6.3-1　試験デザイン（JZLE 試験、パート 1）



Abbreviations: CRU = clinical research unit; LY3484356 = イムルネストラント
Source = JZLE CSR Figure JZLE 3.2

図 2.7.6.3-2　試験デザイン（JZLE 試験、パート 2）

対象被験者

18～65 歳の妊娠する可能性がない健康女性

被験者数

	パート 1	パート 2
計画例数	6	8
割付例数	8	8
投与例数	8	8
完了例数	6	8
PK 解析対象例数（血漿）	6	8
PK 解析対象例数（尿及び糞便）	5	-

治験薬の用量及び投与方法

- パート 1：[14C]-イムルネストラント 400 mg（100 µCi 含有）を溶液として単回経口投与した。
- 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、4 時間後に[14C]-イムルネストラント 100 µg 未満（放射能として約 1 µCi 含有［マイクロトレーサー］）を約 15 分かけて単回静脈内投与した。

2.7.6.3.2　試験成績

2.7.6.3.2.1　被験者背景

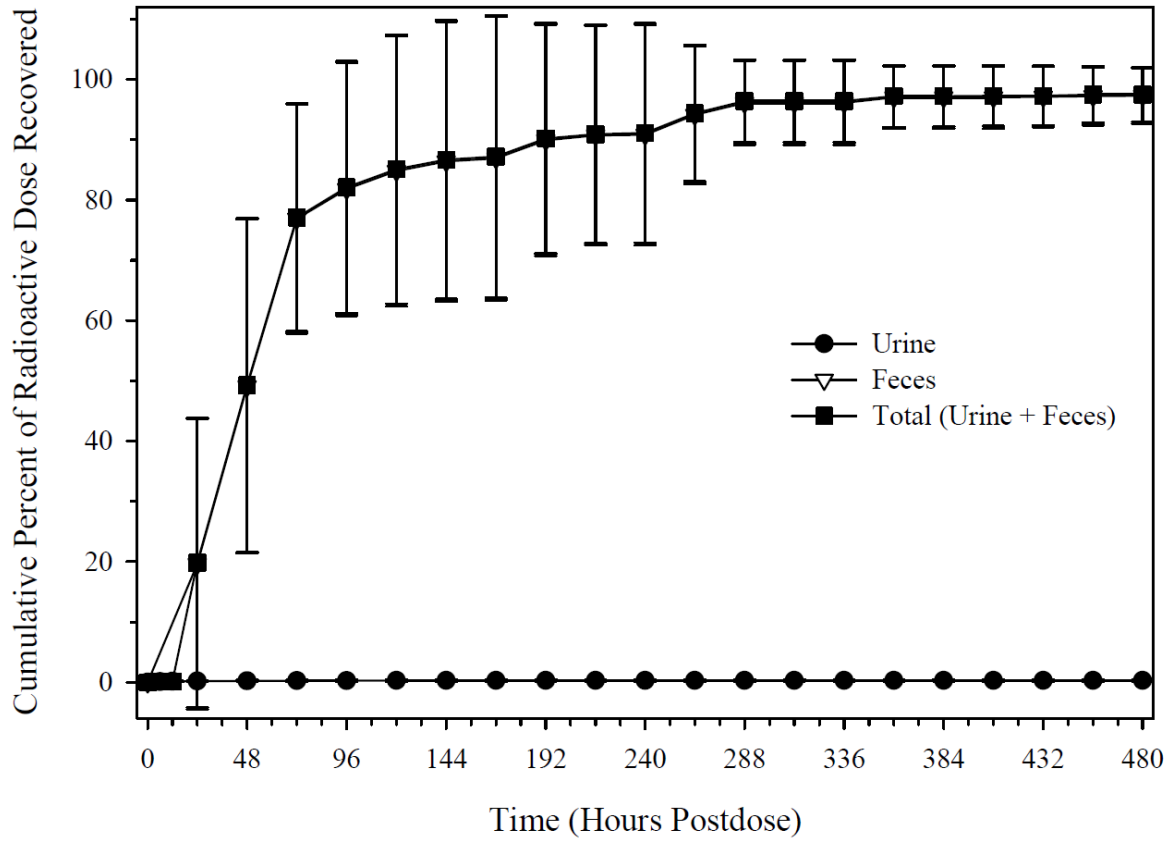
本試験に組み入れられた被験者の年齢は 36～65 歳、体重は 52.6～93.3 kg、BMI は 20.5～34.1 kg/m^2 であった。

2.7.6.3.2.2　薬物動態

2.7.6.3.2.2.1　パート 1

尿及び糞便中に排泄された放射能（図 2.7.6.3-3）

評価可能なデータを有する 5 例を対象とした、投与後 480 時間まで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。[^{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%（最小値～最大値：90.0%～101.0%）であった。尿中の放射能の回収率の平均値は 0.278%（最小値～最大値：0.109%～0.497%）であった。



Source = JZLE CSR Figure JZLE 5.1

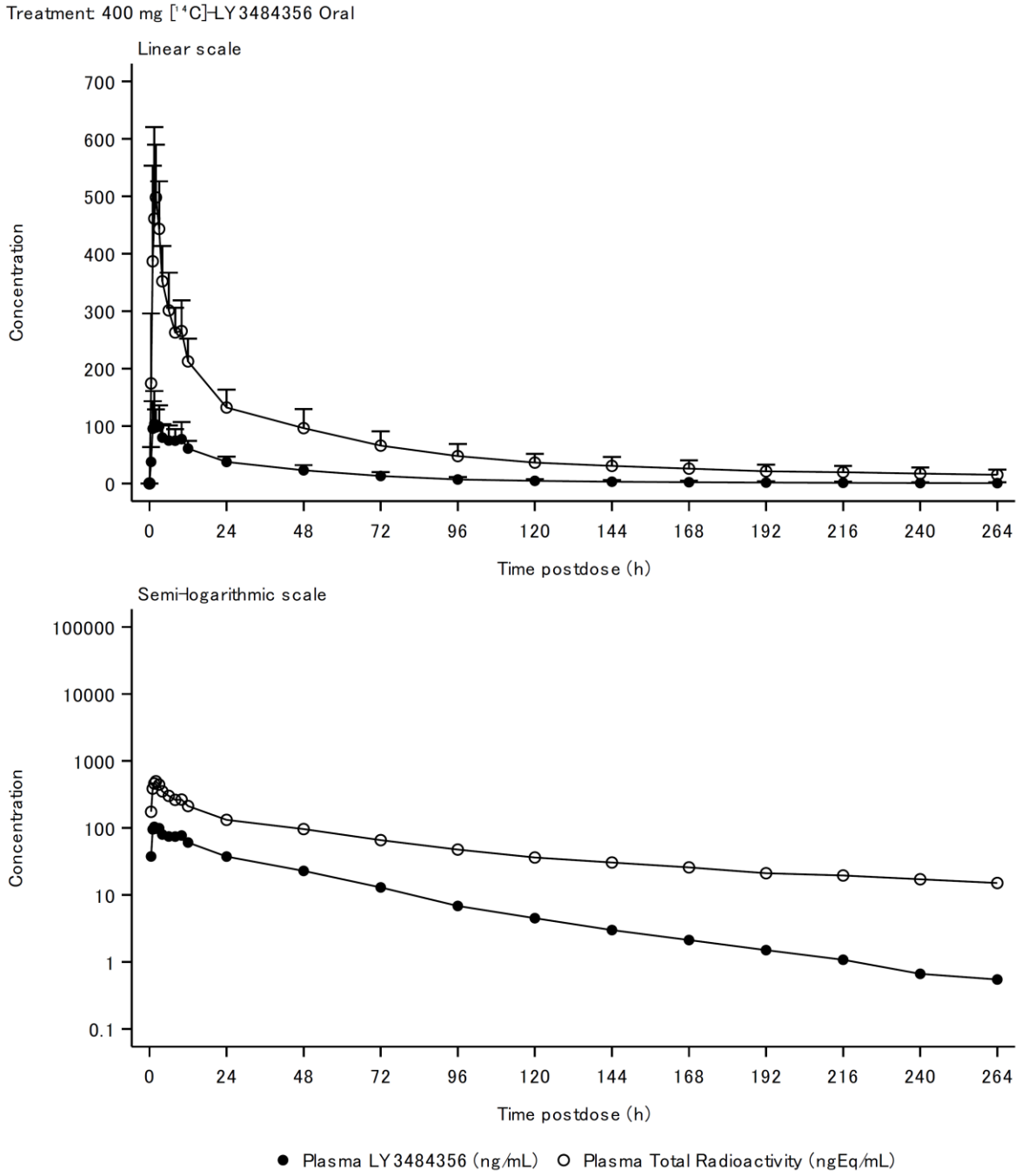
図 2.7.6.3-3　[^{14}C]-イムルネストラント 400 mg（100 μCi）を単回経口投与したときの尿及び糞便中の放射能の累積回収率（算術平均値 ± 標準偏差）
（JZLE 試験、評価可能なデータを有する 5 例）

血漿中イムルネストラント及び放射能の薬物動態（図 2.7.6.3-4、表 2.7.6.3-2）

[^{14}C]-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（最小値～最大値：1.00～3.00 時間）であった。C_{max} に達した後、血漿中イムルネストラント濃度は一相性に低下し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 33.4 時間（最小値～最大値：24.0～65.3 時間）であった。

[^{14}C]-イムルネストラントを単回経口投与したとき、放射能は血漿中に速やかに認められ、t_{max} の中央値は 2.00 時間（最小値～最大値：1.50～3.00 時間）であった。C_{max} に達した後、血漿中放射能濃度はおおむね一相性に低下し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 110 時間（最小値～最大値：84.7～184 時間）であった。

血漿中放射能濃度プロファイルは、イムルネストラント未変化体のプロファイルをおおむね反映していたが、イムルネストラントと比較して放射能濃度の消失（$t_{1/2}$）は緩やかであった。血漿中イムルネストラント／血漿中放射能の比は、$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、及び C_{max} でそれぞれ 0.191、0.175、及び 0.201 であり、放射能の大部分はイムルネストラントの代謝物によるものであることが示された。



Abbreviation: LY3484356 = イムルネストラント
Source = JZLE CSR Figure JZLE 5.2

図 2.7.6.3-4　血漿中イムルネストラント及び放射能濃度推移（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］）（JZLE 試験、パート 1）

表 2.7.6.3-1　血漿中イムルネストラント及び放射能の PK パラメータの要約（JZLE 試験、パート 1）

Part: 1
Treatment: 400 mg [^{14}C]-LY3484356 Oral (N=8)

Parameter	Geometric mean (Geometric CV%) [n]	
	Plasma LY3484356	Plasma Total Radioactivity
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	3100 (38%) [6]	NA
AUC(0-tlast) (ng.hEq/mL)	NA	16200 (37%) [6]
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	3130 (38%) [6]	NA
AUC(0-∞) (ng.hEq/mL)	NA	17900 (39%) [6]
%AUC(tlast-∞) (%)	0.909 (50%) [6]	8.63 (34%) [6]
Cmax (ng/mL)	108 (48%) [6]	NA
Cmax (ngEq/mL)	NA	537 (18%) [6]
tmax (h)#	2.00 (1.00-3.00) [6]	2.00 (1.50-3.00) [6]
t1/2 (h)~	33.4 (24.0-65.3) [6]	110 (84.7-184) [6]
CL/F (L/h)	128 (38%) [6]	NA
Vz/F (L)	6150 (37%) [6]	NA
Vss/F (L)	5360 (35%) [6]	NA
AUC(0-tlast) LY3484356/Total Radioactivity Ratio	NA	0.191 (24%) [6]
AUC(0-∞) LY3484356/Total Radioactivity Ratio	NA	0.175 (27%) [6]
Cmax LY3484356/Total Radioactivity Ratio	NA	0.201 (47%) [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 extra-vascular 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; NA = not applicable; t1/2 = half-life associated with the terminal rate constant (λz) in noncompartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extra-vascular administration; 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

Source = JZLE CSR Table JZLE 5.6

血漿中及び糞便中のイムルネストラント及び同定された代謝物

ヒト血漿中の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。ハミルトン法により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 が循環血中での主成分であり、それぞれ 19.8%及び 19.9%を占めることが示された。硫酸抱合体 M2 及び酸化体の硫酸抱合体 M12 は、それぞれ 4.47%及び 4.64%を占めた。

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。

2.7.6.3.2.2.2 パート 2

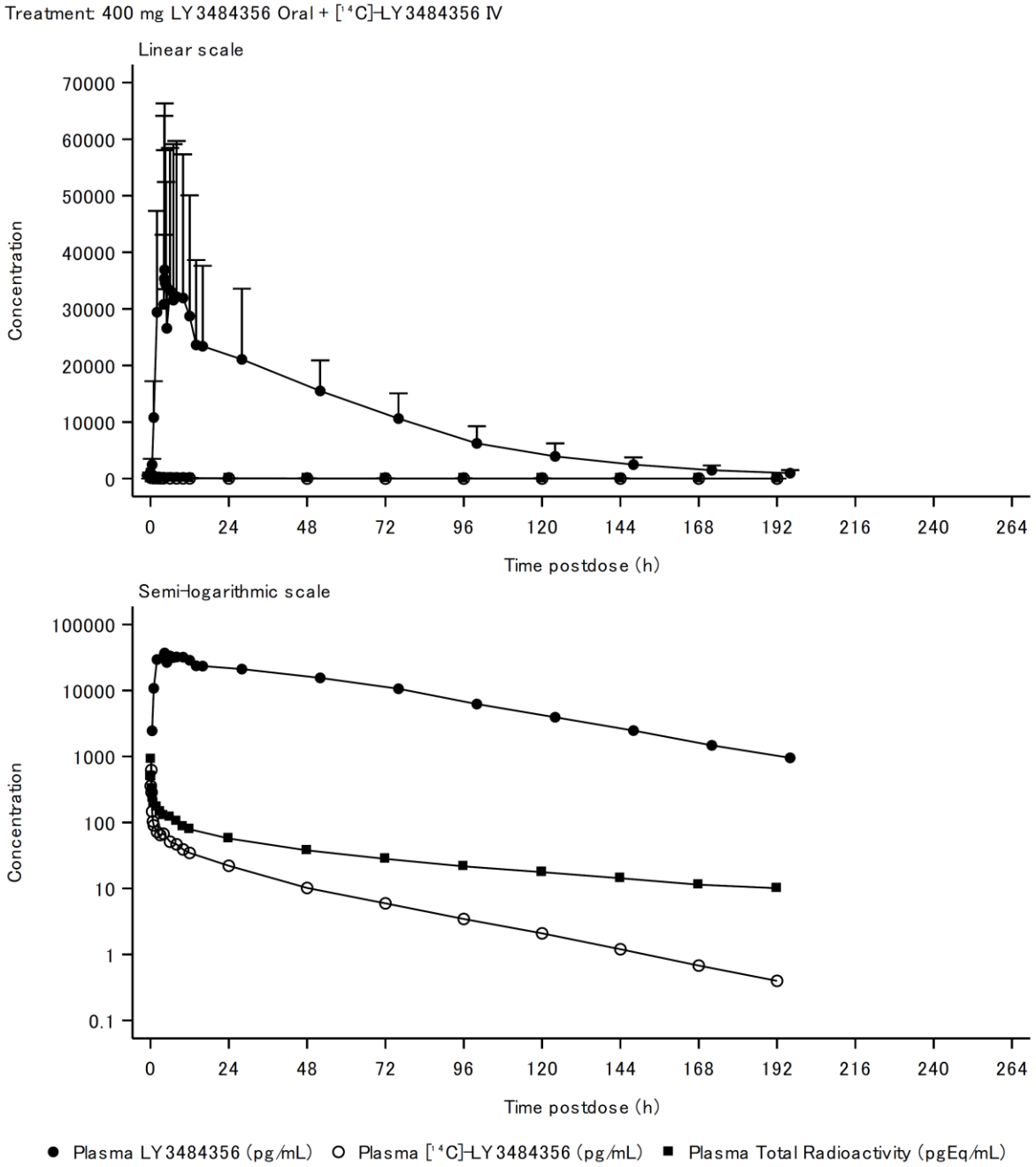
血漿中イムルネストラント、[^{14}C]-イムルネストラント、及び放射能の薬物動態（図 2.7.6.3-5、表 2.7.6.3-2）

イムルネストラント 400 mg（200 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与したとき、t_{max} の中央値は 4.37 時間（最小値～最大値：2.00～16.00 時間）であり、パート 1 の溶液投与時（t_{max} の中央値 2 時間）と比較して吸収速度が遅いことが確認された。イムルネストラントの $t_{1/2}$ の幾何平均値は 31.2 時間（最小値～最大値：17.1～39.4 時間）であり、パート 1 の溶液投与時（$t_{1/2}$ の幾何平均値 33.4 時間）と同程度であった。

[^{14}C]-イムルネストラント 100 µg 未満（放射能として約 1 µCi 含有、[^{14}C]-イムルネストラントの実際の静脈内投与量は 44.55～45.95 µg）を 15 分かけて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）に C_{max} に達した（t_{max} の中央値 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（未変化体）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。

投与量で標準化した $AUC_{0-\infty}$に基づく、イムルネストラントの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。

血漿中放射能は、[^{14}C]-イムルネストラント（未変化体）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（未変化体）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。



Abbreviations: IV = intravenous; LY3484356 = イムルネストラント
Source = JZLE CSR Figure JZLE 5.3

図 2.7.6.3-5　血漿中イムルネストラント（未変化体）、[14C]-イムルネストラント（未変化体）、及び放射能濃度の推移（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］）（JZLE 試験、パート 2）

表 2.7.6.3-2　血漿中イムルネストラント（未変化体）、[14C]-イムルネストラント（未変化体）、及び放射能の PK パラメータの要約（JZLE 試験、パート 2）

Part: 2
Treatment: 400 mg LY3484356 Oral + [^{14}C]-LY3484356 IV (N=8)

	Geometric mean (Geometric CV%) [n]		
Parameter	Plasma LY3484356	Plasma [^{14}C]-LY3484356	Plasma Total Radioactivity
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	1760 (45%) [8]	1.87 (24%) [8]	NA
AUC(0-tlast) (ng.hEq/mL)	NA	NA	6.34 (15%) [8]
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	1810 (45%) [8]	1.95 (26%) [8]	NA
AUC(0-∞) (ng.hEq/mL)	NA	NA	7.44 (18%) [8]
%AUC(tlast-∞) (%)	2.44 (34%) [8]	3.55 (56%) [8]	14.1 (34%) [8]
Cmax (ng/mL)	33.1 (59%) [8]	0.575 (21%) [8]	NA
Cmax (ngEq/mL)	NA	NA	0.857 (18%) [8]
tmax (h)#	4.37 (2.00-16.00) [8]	0.25 (0.08-0.32) [8]	0.25 (0.25-0.32) [8]
t1/2 (h)~	31.2 (17.1-39.4) [8]	29.6 (15.8-70.1) [8]	73.2 (50.6-97.2) [8]
CL/F (L/h)	221 (45%) [8]	NA	NA
CL (L/h)	NA	23.1 (26%) [8]	NA
Vz/F (L)	9960 (25%) [8]	NA	NA
Vz (L)	NA	988 (25%) [8]	NA
Vss/F (L)	11900 (38%) [8]	NA	NA
Vss (L)	NA	739 (24%) [8]	NA
F (%)	NA	10.5 (32%) [8]	NA
AUC(0-tlast)[^{14}C]-LY3484356/Total Radioactivity Ratio	NA	NA	0.296 (17%) [8]
AUC(0-∞)[^{14}C]-LY3484356/Total Radioactivity Ratio	NA	NA	0.262 (18%) [8]
Cmax[^{14}C]-LY3484356/Total Radioactivity Ratio	NA	NA	0.670 (17%) [8]

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 = total body clearance of drug calculated after intra-vascular administration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; Cmax = maximum observeddrug concentration; CV = coefficient of variation; F = absolute bioavailability; IV = intravenous; LY3484356 = イムルネストラント; N = number of participants; n = number of observations; NA = not applicable; t1/2 = half-life associated with the terminal rate constant (λz) innoncompartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vss = volume of distribution at steady state afterintra-vascular administration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extra-vascular administration; Vz = volume of distribution during the terminal phase after intra-vascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration
Median (minimum-maximum)~ Geometric mean (minimum-maximum)
Page 2 of 2

Source = JZLE CSR Table JZLE 5.7

2.7.6.3.2.3 安全性

パート 1 及びパート 2 の有害事象の概要を表 2.7.6.3-3 に示した。

イムルネストラントを溶液として単回経口投与したとき（パート 1）、及びイムルネストラントの錠剤を単回経口投与後に単回静脈内投与したとき（パート 2）の忍容性は全体として良好であった。TEAE の発現割合は、パート 1 でより高かった。死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至った TEAE は認められなかった。

パート 1

イムルネストラントを溶液として単回経口投与したとき、8 例全例（100%）に 16 件の TEAE が認められ、そのうち 5 例（62.5%）に発現した 8 件の TEAE は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

多く認められた TEAE は、下痢（3 例に 5 件）、悪心及び嘔吐（各 2 例に 2 件）であった。それ以外のすべての TEAE は各 1 件認められた。TEAE の多くは軽度であり、2 件の TEAE が中等度と判断された。すべての TEAE は試験終了時までに消失した。

パート 2

イムルネストラントの錠剤を単回経口投与後に単回静脈内投与したとき、8 例中 3 例（37.5%）に 5 件の TEAE（悪心、頭痛、味覚不全、上室性期外収縮、及び注入部位疼痛）が認められ、すべて治験薬との因果関係が否定できない TEAE と判断された。パート 2 では 2 例以上に認められた TEAE はなかった。すべての TEAE が軽度と判断され、試験終了時までに消失した。

1 例に治験薬との因果関係が否定できない TEAE である上室性期外収縮（医師記載事象名）として報告された心房性期外収縮（MedDRA PT）が認められた。本事象は、1 日目の投与後約 1.75 時間に発現し、約 54 日間持続した。本事象は軽度であり、治療を要さずに消失した。

パート 1 及びパート 2

有害事象以外に、バイタルサインの測定値及び本試験の安全性に関連するその他の観察項目で、臨床的に意味のある所見は認められなかった。評価及び観察項目は、本試験のパート 1 とパート 2 で同一であった。

表 2.7.6.3-3 有害事象の概要（JZLE 試験）

	Number of events [number of participants with events] (% of participants with events)	
	400 mg [^{14}C]-LY3484356 Oral Solution (N = 8)	400 mg LY3484356 Oral Tablet + [^{14}C]-LY3484356 (N = 8)
All TEAEs	16 [8] (100.0%)	5 [3] (37.5%)
Mild	14 [7] (87.5%)	5 [3] (37.5%)
Moderate	2 [2] (25.0%)	0
Severe	0	0
Treatment-related AEs	8 [5] (62.5%)	5 [3] (37.5%)
Fatal AEs	0	0
SAEs	0	0
Treatment-related SAEs	0	0
AEs leading to discontinuation from study	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; LY3484356 = イムルネストラント; N = number of participants; n = number of observations; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source = JZLE CSR Table JZLE 5.1

2.7.6.3.3 結論

薬物動態

パート 1

- [^{14}C]-イムルネストラント 400 mg を単回経口投与したとき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（5 例の評価可能なデータに基づく）。糞便中の放射能の回収率の平均値は 97.3%であり、主な排泄経路は糞便中排泄であった。尿中の放射能の回収率の平均値は 0.278%であった。
- [^{14}C]-イムルネストラント 400 mg を溶液として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。イムルネストラント及び放射能のプロファイルはおおむね同様であった。$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、及び C_{max} の血漿中イムルネストラント／血漿中放射能の比がそれぞれ 0.191、0.175、及び 0.201 であること、並びに血漿中放射能の $t_{1/2}$ がイムルネストラント（未変化体）と比較して長かったことから、循環血中に代謝物の存在が示された。
- 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 は、血漿中の薬物に関連する主成分であり、それぞれ約 20%を占めた。また、循環血中の微量代謝物は硫酸抱合体 M2 及び酸化体の硫酸抱合体 M12 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。糞便中の主要代謝物は 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、それぞれ投与した放射能の 5.1%（平均値）以下であった。

パート 2

- $AUC_{0-\infty}$に基づく、イムルネストラント 400 mg（200 mg 錠 2 錠）を単回経口投与したとき、イムルネストラントの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 200 mg 錠 2 錠を単回経口投与したとき、400 mg を溶液として単回経口投与したときと比較してイムルネストラントは緩やかに吸収され、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（未変化体）及び放射能の $t_{1/2}$ の幾何平均値は、それぞれ 29.6 及び 73.2 時間であった。

安全性

パート 1

- 妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象に、イムルネストラント 400 mg を溶液として単回経口投与したときの忍容性は良好であった。死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至った TEAE は認められなかった。バイタルサイン及び 12 誘導心電図データに臨床的に重要な所見は認められなかった。

パート 2

- 妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象に、イムルネストラント 400 mg（200 mg 錠 2 錠）を単回経口投与後に[^{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の忍容性は良好であった。死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至った TEAE は認められなかった。臨床検査値及びバイタルサインデータに臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.4 J2J-MC-JZLG 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.3.1 項）

2.7.6.4.1 試験概要

標題

Pharmacokinetics of Imlunestrant in Participants with Hepatic Impairment

実施医療機関数及び実施国

3 施設（米国）

試験実施期間

最初の被験者の同意取得日：2022 年 7 月 5 日

最後の被験者の最終来院日：2024 年 2 月 28 日

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

- 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。

副次目的：

- 肝機能障害を有する妊娠する可能性がない女性被験者及び肝機能が正常な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忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は非盲検、単回投与試験であり、Child-Pugh 分類により肝機能を分類した以下の 4 グループからなる。

- グループ 1：肝機能正常
- グループ 2：軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）
- グループ 3：中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）
- グループ 4：重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）

グループ 1、2、及び 3 の被験者にはイムルネストラント 400 mg を、グループ 4 の被験者にはイムルネストラント 200 mg を、空腹時に単回経口投与した。PK 評価用血液検体を投与後 10 日間にわたり採取した。

対象被験者

- 妊娠する可能性がない女性
- 各グループで規定する Child-Pugh 分類による肝機能の基準に合致する者

被験者数

	グループ 1 肝機能正常	グループ 2 軽度肝機能障害	グループ 3 中等度肝機能障害	グループ 4 重度肝機能障害
計画例数	6～12	6	6	6
登録例数	9	6	6	6
投与例数	9	6	6	6
完了例数	9	6	6	6

治験薬の用量及び投与方法

- グループ 1～3：イムルネストラント 400 mg、単回経口投与
- グループ 4：イムルネストラント 200 mg、単回経口投与

薬物動態解析方法

グループ 2～4 の $AUC_{0-\infty}$、AUC_{tlast}、及び C_{max} をグループ 1 と比較した。

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者背景

本試験に組み入れられ、治験薬を投与された 27 例の年齢は 45～71 歳、BMI は 21.6～41.8 kg/m^2 であった。

2.7.6.4.2.2 薬物動態

グループ 1、2、及び 3 の被験者にはイムルネストラント 400 mg を、グループ 4 の被験者にはイムルネストラント 200 mg を単回投与した。グループ 4 では、投与量で標準化したパラメータを算出した。肝機能が正常な被験者と肝機能障害の被験者の PK パラメータの差を評価するため、体重を共変量とした共分散分析モデルで解析し、肝機能が正常な被験者に対する肝機能障害の被験者のパラメータの最小二乗幾何平均値の比の 90% CI が 1 を含まない場合に、得られた結果は有意であるとした。

肝機能が正常な被験者と軽度肝機能障害の被験者で、$AUC_{0-tlast}$、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.4-1）。

中等度肝機能障害の被験者にイムルネストラントを投与したときの、肝機能が正常な被験者に対する $AUC_{0-tlast}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 2.20 及び 2.22 で、いずれも有意な増加が認められた。C_{max} に有意な差は認められなかった。

重度肝機能障害の被験者にイムルネストラントを投与したときの、肝機能が正常な被験者に対する投与量で標準化した $AUC_{0-tlast}$ 及び投与量で標準化した $AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 2.91 及び 3.06 で、いずれも有意な増加が認められた。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。

表 2.7.6.4-1 肝機能正常、又は軽度、中等度もしくは重度肝機能障害を有する妊娠する可能性がない女性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 パラメータの比較（JZLG 試験）

Parameter	Hepatic Function/Impairment Group	n	GLSM	Ratio of GLSM (Impairment : Normal) (90% CI)
$AUC_{(0\text{-}tlast)}$ (ng.h/mL)	Normal (Reference)	9	1970	
	Mild (Test)	6	2410	1.23 (0.822, 1.83)
	Moderate (Test)	6	4320	2.20 (1.47, 3.29)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (ng.h/mL)	Normal (Reference)	9	2010	
	Mild (Test)	6	2470	1.23 (0.826, 1.84)
	Moderate (Test)	6	4460	2.22 (1.49, 3.32)
C_{max} (ng/mL)	Normal (Reference)	9	57.9	
	Mild (Test)	6	74.8	1.29 (0.824, 2.02)
	Moderate (Test)	6	87.6	1.51 (0.965, 2.37)
DN-$AUC_{(0\text{-}tlast)}$ (ng.h/mL/mg)	Normal (Reference)	9	4.89	
	Severe (Test)	6	14.2	2.91 (1.80, 4.70)
DN-$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (ng.h/mL/mg)	Normal (Reference)	9	5.00	
	Severe (Test)	6	15.3	3.06 (1.90, 4.91)
DN-C_{max} (ng/mL/mg)	Normal (Reference)	9	0.144	
	Severe (Test)	6	0.233	1.62 (0.970, 2.70)

Abbreviations: $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ = area under the plasma concentration versus time curve from zero to infinity; $AUC_{(0\text{-}tlast)}$ = area under the plasma concentration versus time curve from zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; DN = dose-normalized; GLSM = geometric least squares mean; n = number of observations; PK = pharmacokinetics.

2.7.6.4.2.3 安全性

全体として、肝機能が正常又は肝機能障害を有する妊娠する可能性がない女性に、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忍容性は良好であった。

グループ 3（中等度肝機能障害）の 2 例及びグループ 4（重度肝機能障害）の 2 例に TEAE が認められた。2 例以上に認められた TEAE は悪心及び頭痛であった。ほとんどの TEAE は軽度であった。

死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。

試験期間中、グループ 3（中等度肝機能障害）の 1 例に中等度の重篤な門脈血栓症が 1 件認められたが、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値及びバイタルサインの結果は TEAE の結果と一貫しており、新たな安全性の所見は認められなかった。

2.7.6.4.3 結論

薬物動態

- 肝機能が正常な被験者と軽度肝機能障害の被験者で、$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、及び C_{max} に有意な差は認められなかった。

- 中等度肝機能障害の被験者にイムルネストラントを投与したときの、肝機能が正常な被験者に対する $AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 2.20 及び 2.22 で、いずれも有意な増加が認められた。C_{max} に有意な差は認められなかった。
- 重度肝機能障害の被験者にイムルネストラントを投与したときの、肝機能が正常な被験者に対する投与量で標準化した $AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び投与量で標準化した $AUC_{0\text{-}\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 2.91 及び 3.06 で、いずれも有意な増加が認められた。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。

安全性

- 全体として、肝機能が正常又は軽度もしくは中等度肝機能障害を有する妊娠する可能性がない女性にイムルネストラント 400 mg を、重度肝機能障害を有する妊娠する可能性がない女性にイムルネストラント 200 mg を空腹時に単回経口投与したときの忍容性は良好であった。死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。中等度肝機能障害の 1 例に中等度の重篤な門脈血栓症が 1 件認められたが、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.5 J2J-MC-JZLI 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.1 項）

2.7.6.5.1 試験概要

標題

The Effect of Imlunestrant on CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, P-gp, and BCRP Activity and the Effect of P-gp Inhibition on Imlunestrant Pharmacokinetics in Healthy Women of Non-childbearing Potential

実施医療機関数及び実施国

3 施設（米国）

試験実施期間

最初の被験者の同意取得日：2022 年 7 月 7 日

最後の被験者の最終来院日：2022 年 11 月 2 日

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

- 妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象に、イムルネストラントが以下の併用薬の PK に及ぼす影響を評価する。
  - レパグリニド（CYP2C8 基質）（コホート 1）
  - オメプラゾール（CYP2C19 基質）（コホート 2）
  - デキストロメトルファン（CYP2D6 基質）（コホート 2）
  - ロスバスタチン（BCRP 基質）（コホート 4）
  - ジゴキシン（P-gp 基質）（コホート 4）
- 以下の併用薬がイムルネストラントの PK に及ぼす影響を評価する。
  - キニジン（P-gp 阻害剤）（コホート 3）

副次目的：

- 妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象に、イムルネストラント 400 及び 800 mg を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は 4 つのコホートからなり、いずれのコホートも非盲検、上乗せ試験である。以下に、コホート 1～4 の概要を示す。

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 2.7.6.5-1）

イムルネストラント 800 mg 及びレパグリニド 0.5 mg を以下の条件で投与した。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。

- レパグリニド 0.5 mg を単独投与（1 日目）
- レパグリニド 0.5 mg とイムルネストラント 800 mg を併用投与（3 日目）

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）及びデキストロメトルファン（CYP2D6 基質）の PK に及ぼす影響（図 2.7.6.5-1）

イムルネストラント 800 mg、オメプラゾール 20 mg、及びデキストロメトルファン 30 mg を以下の条件で投与した。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。

- 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（1 日目）
- 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（3 日目）

コホート 3：キニジン（P-gp 阻害剤）がイムルネストラントの PK に及ぼす影響（図 2.7.6.5-2）

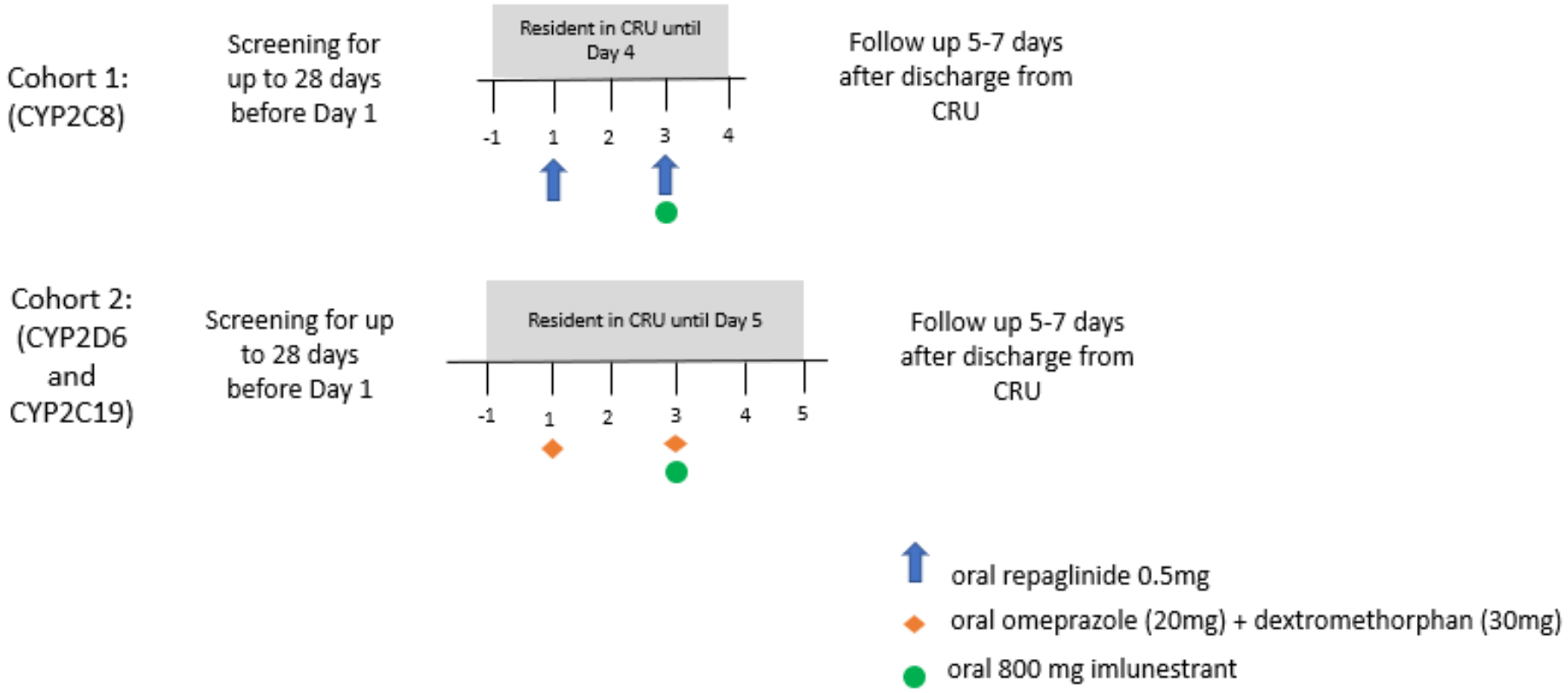
イムルネストラント 400 mg 及びキニジン 200 mg（1 日 2 回）を以下の条件で投与した。2 回のイムルネストラント投与の間に 17 日間のウオッシュアウト期間を設定した。

- イムルネストラント 400 mg を単独投与（1 日目）
- キニジン 200 mg を 1 日 2 回単独投与（15～17 日目）
- 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（18 日目）
- キニジン 200 mg を 1 日 2 回単独投与（19～24 日目）

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）及びジゴキシン（P-gp 基質）の PK に及ぼす影響（図 2.7.6.5-2）

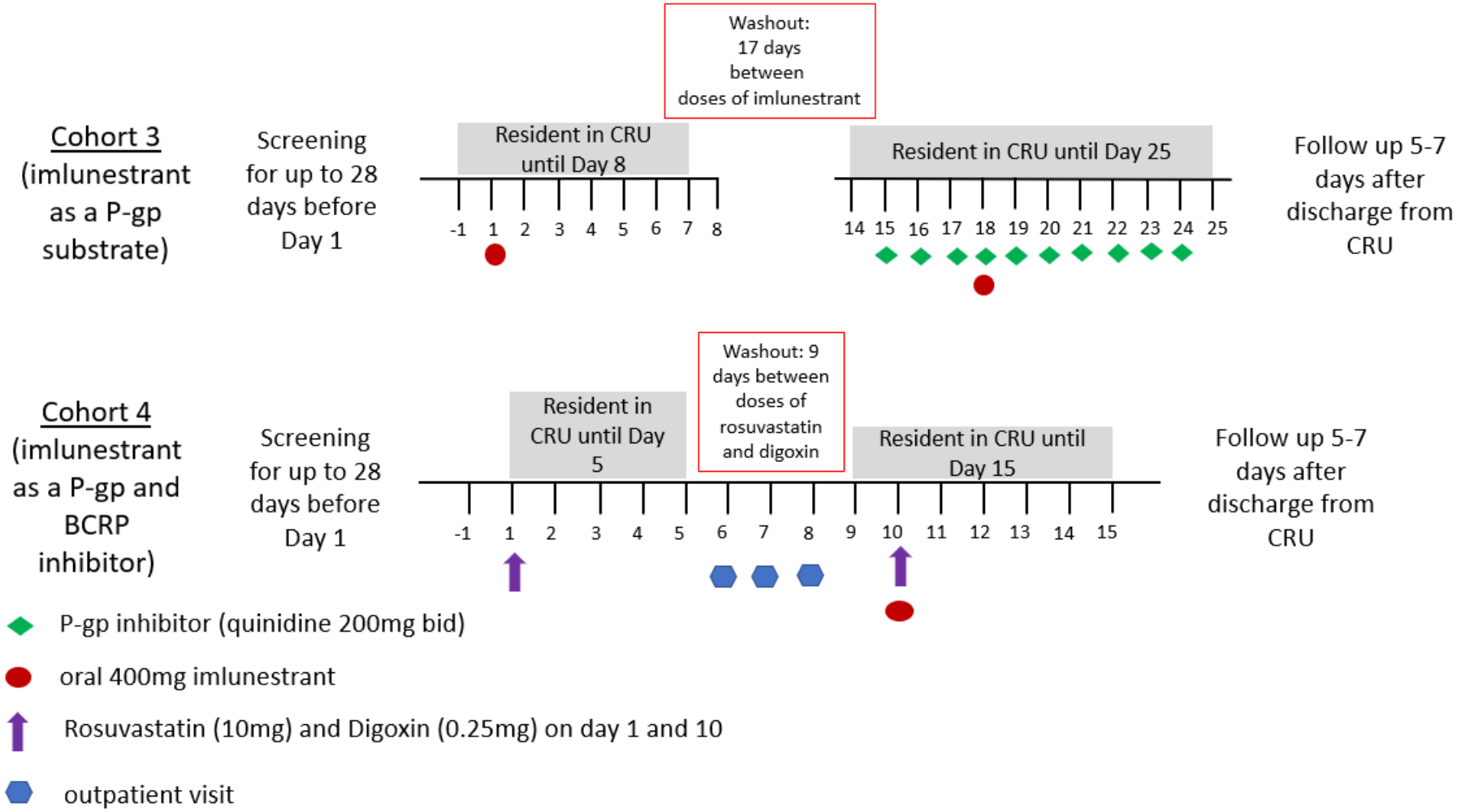
イムルネストラント 400 mg、ロスバスタチン 10 mg、及びジゴキシン 0.25 mg を以下の条件で投与した。2 回のロスバスタチン及びジゴキシン投与の間に 9 日間のウオッシュアウト期間を設定した。

- ロスバスタチン 10 mg 及びジゴキシン 0.25 mg を投与（1 日目）
- 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（10 日目）



Abbreviations: CRU = clinical research unit; CYP = cytochrome P450.
Source = JZLI CSR Figure JZLI 3.1

図 2.7.6.5-1　試験デザイン（JZLI 試験、コホート 1～2）



Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; CRU = clinical research unit; P-gp = P-glycoprotein.
Source = JZLI CSR Figure JZLI 3.2

図 2.7.6.5-2　試験デザイン（JZLI 試験、コホート 3～4）

対象被験者

18～65 歳の妊娠する可能性がない健康女性

被験者数

	コホート 1	コホート 2	コホート 3	コホート 4
計画例数	27	27	32	27
登録例数	27	27	32	27
投与例数	27	27	32	27
完了例数	27	27	30	26

治験薬の用量及び投与方法

イムルネストラント：200 mg 錠を 2 又は 4 錠経口投与

薬物動態解析方法

PK パラメータに基づいて、各コホートで以下の薬物相互作用の可能性を評価した。

- イムルネストラントがレパグリニドの PK に及ぼす影響（コホート 1）
- イムルネストラントがオメプラゾールの PK に及ぼす影響（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の PK に及ぼす影響（コホート 2）
- キニジンがイムルネストラントの PK に及ぼす影響（コホート 3）
- イムルネストラントがロスバスタチンの PK に及ぼす影響（コホート 4）
- イムルネストラントがジゴキシンの PK に及ぼす影響（コホート 4）

各コホートで以下の併用薬の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を対数変換し、投与（単独投与、併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルに当てはめて解析した。対数変換した PK パラメータの投与間の差（併用投与と単独投与の差）を逆変換して最小二乗幾何平均値の比及びその 90% CI を算出した。

- レパグリニド（コホート 1）
- オメプラゾール（コホート 2）
- デキストロメトルファン（コホート 2）
- イムルネストラント（コホート 3）
- ロスバスタチン（コホート 4）
- ジゴキシン（コホート 4）

t_{max} の解析にはノンパラメトリック手法を用いた。投与間の差（個々の被験者の投与間の差に基づく）の中央値とその 90% CI、及び Wilcoxon 符号順位検定による p 値を算出し、p 値が 0.1 未満であれば有意とした。

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者背景

本試験のコホート 1～4 に組み入れられた被験者の年齢は 28～65 歳、体重は 49.8～92.2 kg、BMI は 20.7～34.9 kg/m^2 であった。

2.7.6.5.2.2 薬物動態

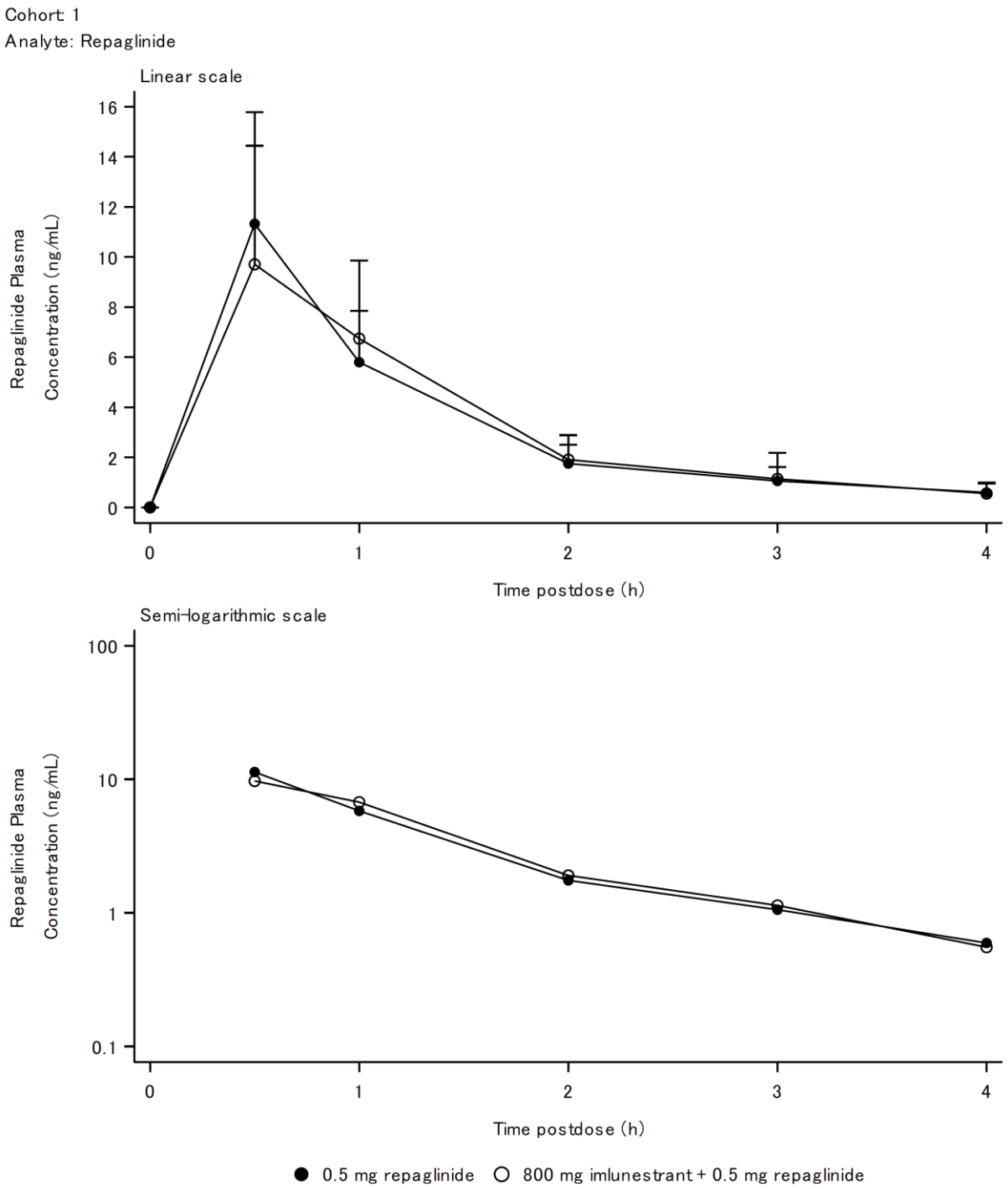
2.7.6.5.2.2.1 コホート 1

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 2.7.6.5-3、表 2.7.6.5-1）

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、90% CI はいずれも 1 を含み、イムルネストラント 800 mg 併用投与による影響は認められなかった。

レパグリニドの t_{max} の中央値は、レパグリニド 0.5 mg 単独投与時及びイムルネストラント 800 mg 併用投与時共に 0.50 時間であり、差は認められなかった。Wilcoxon 符号順位検定の p 値によると、レパグリニドの t_{max} の中央値の差（併用投与と単独投与の差）は統計学的に有意であったが、多くの被験者で t_{max} は同値であり、Wilcoxon 符号順位検定が適切ではない可能性が示唆される。個体内差の中央値は 0 であり、CI は 0 を含んだことから、投与間の t_{max} に実質的な差はないと考えられる。

レパグリニドの $t_{1/2}$ の平均値は、レパグリニド 0.5 mg 単独投与時とイムルネストラント 800 mg 併用投与時で同程度であった。



Source = JZLI CSR Figure JZLI 5.1

図 2.7.6.5-3　レパグリニド 0.5 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 2.7.6.5-1　レパグリニド 0.5 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

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

Source = JZLI CSR Table JZLI 5.14

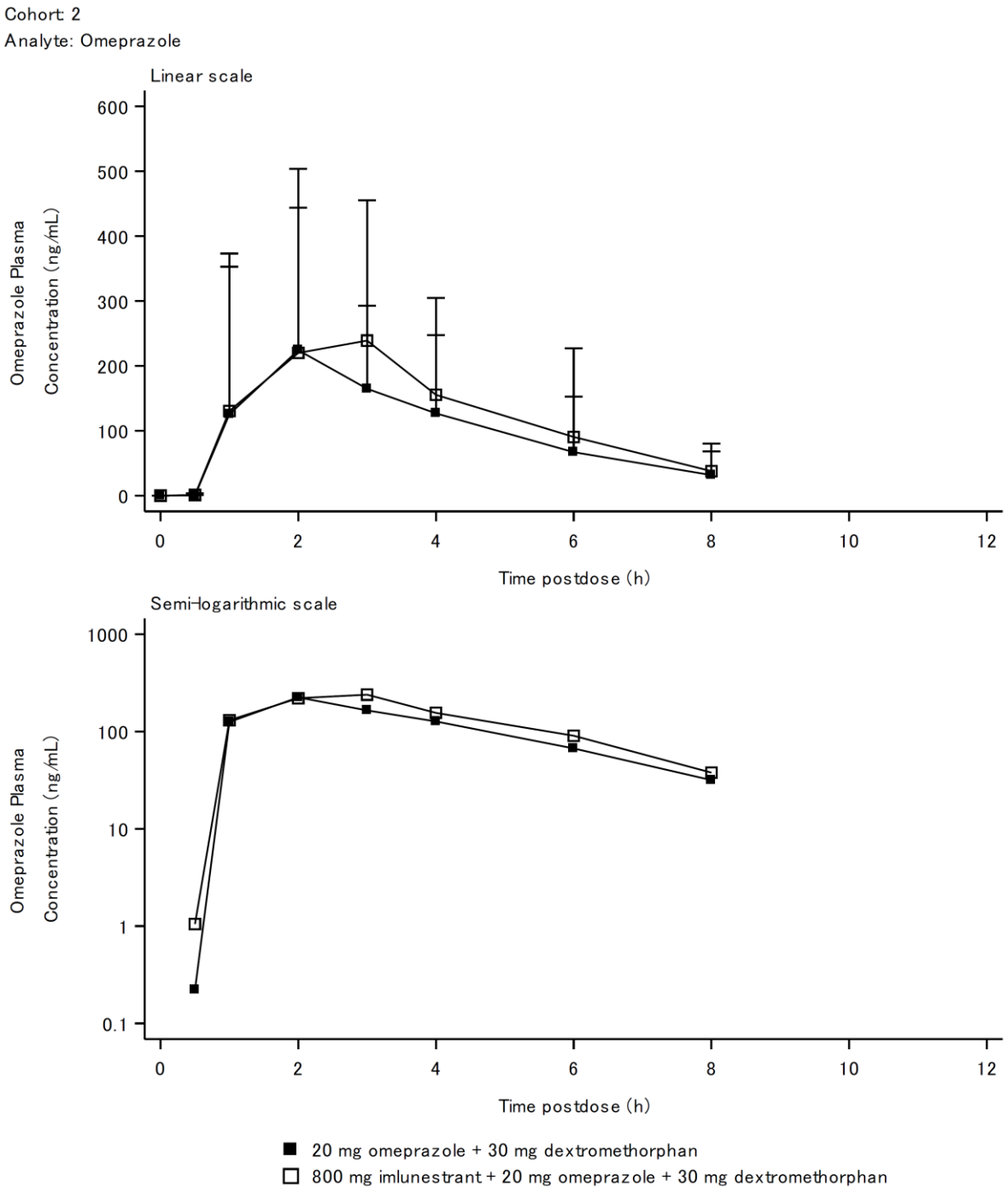
2.7.6.5.2.2.2 コホート 2

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 2.7.6.5-4、表 2.7.6.5-2）

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 の下限が 1 を上回った。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、90% CI は 1 を含み、イムルネストラント 800 mg 併用投与による影響は認められなかった。

オメプラゾールの t_{max} の中央値は、オメプラゾール 20 mg 単独投与時及びイムルネストラント 800 mg 併用投与時共に 2.00 時間であり、差は認められなかった。Wilcoxon 符号順位検定の p 値によると、オメプラゾールの t_{max} の中央値の差（併用投与と単独投与の差）は統計学的に有意であったが、多くの被験者で t_{max} は同値であり、Wilcoxon 符号順位検定が適切ではない可能性が示唆される。個体内差の中央値は 0 であり、CI は 0 を含んだことから、投与間の t_{max} に実質的な差はないと考えられる。

オメプラゾールの $t_{1/2}$ の平均値は、オメプラゾール 20 mg 単独投与時とイムルネストラント 800 mg 併用投与時で同程度であった。



Source = JZLI CSR Figure JZLI 5.2

図 2.7.6.5-4　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 2.7.6.5-2　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

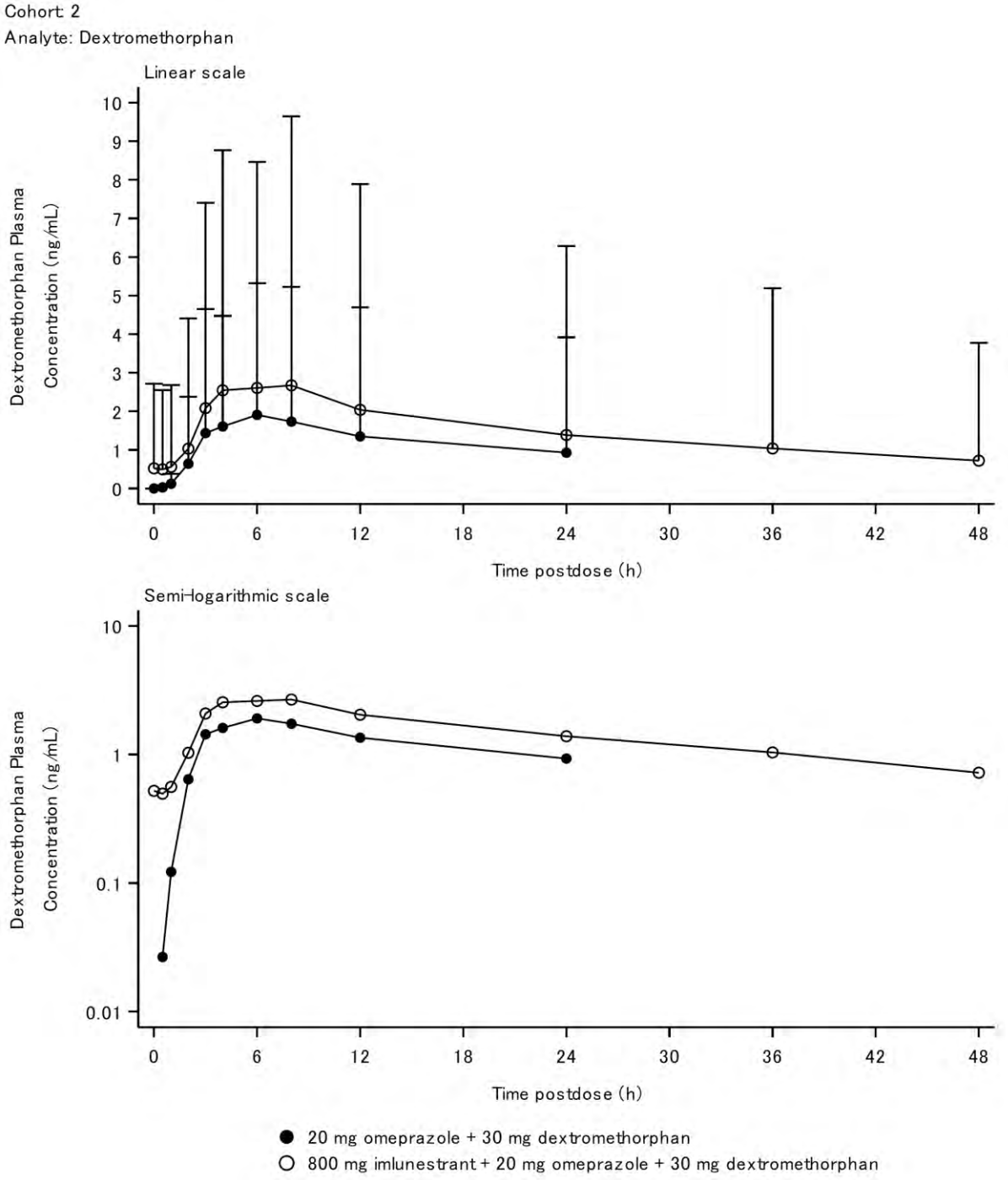
Source = JZLI CSR Table JZLI 5.19

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
（図 2.7.6.5-5、 表 2.7.6.5-3）

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、いずれも 90% CI の下限が 1 を上回った。

デキストロメトルファンの t_{max} の中央値は、デキストロメトルファン 30 mg 単独投与時（6.00 時間）とイムルネストラント 800 mg 併用投与時（5.00 時間）で差は認められなかった（p=0.2910）。

デキストロメトルファンの $t_{1/2}$ の平均値は、デキストロメトルファン 30 mg 単独投与時とイムルネストラント 800 mg 併用投与時で同程度であった。



Source = JZLI CSR Figure JZLI 5.4

図 2.7.6.5-5 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 2.7.6.5-3　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

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

Source = JZLI CSR Table JZLI 5.21

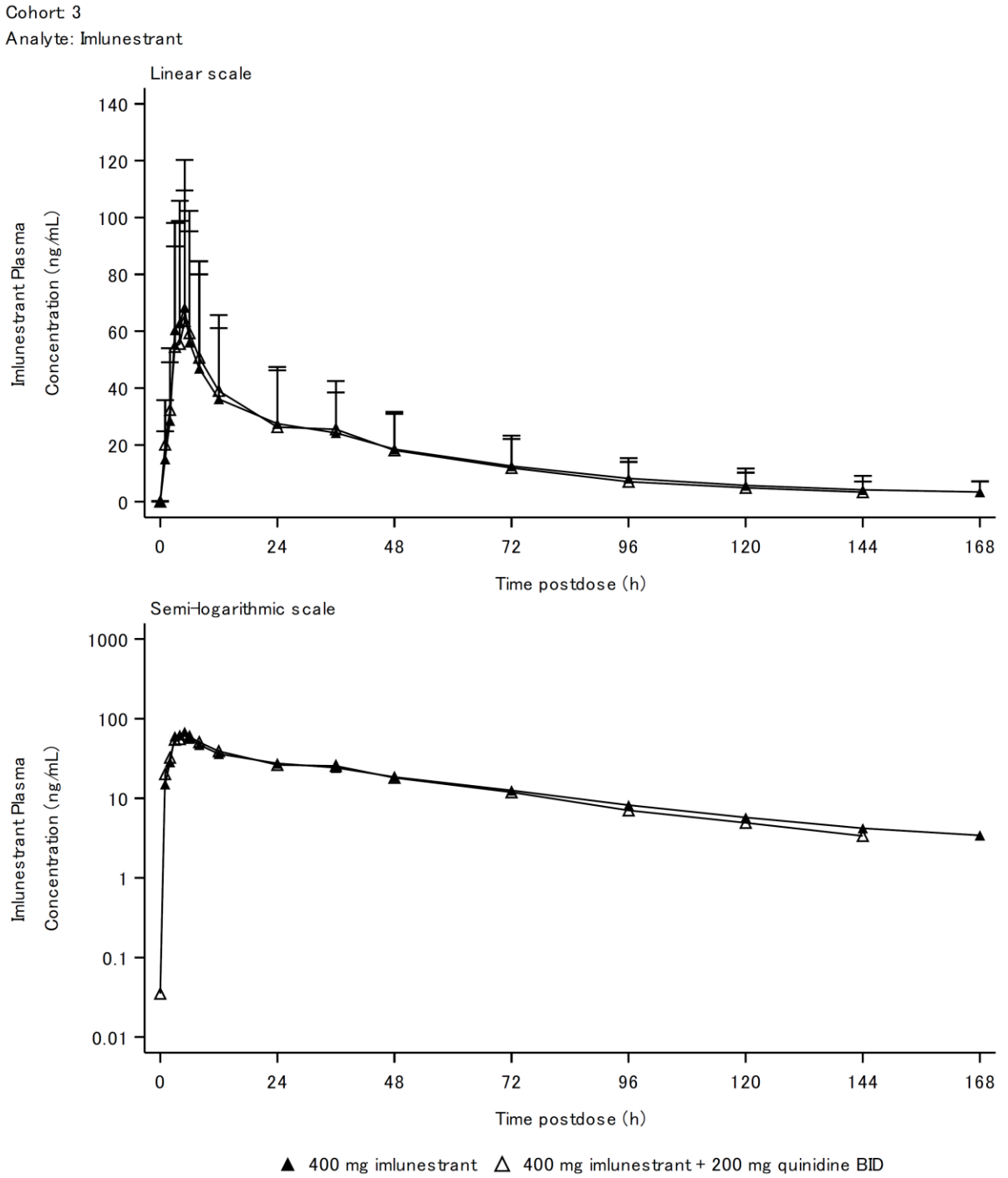
2.7.6.5.2.2.3　コホート 3

キニジン（P-gp 阻害剤）がイムルネストラントの PK に及ぼす影響（図 2.7.6.5-6、表 2.7.6.5-4）

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 の上限が 1 を下回った。イムルネストラントの C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は 0.870（0.717～1.06）で、90% CI は 1 を含み、統計学的にはキニジン 200 mg 1 日 2 回の併用投与による影響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 400 mg 単独投与時（4.00 時間）とキニジン 200 mg 1 日 2 回の併用投与時（5.00 時間）で同程度であった。Wilcoxon 符号順位検定の p 値によると、イムルネストラントの t_{max} の中央値の差（併用投与と単独投与の差）は統計学的に有意であったが、多くの被験者で t_{max} は同値であり、Wilcoxon 符号順位検定が適切ではない可能性が示唆される。CI は 0 を含んだことから、投与間の t_{max} に実質的な差はないと考えられる。

イムルネストラントの $t_{1/2}$ の平均値はイムルネストラント単独投与時とキニジン 200 mg 1 日 2 回併用投与時で同程度であった。



Abbreviation: BID = twice daily
Source = JZLI CSR Figure JZLI 5.6

図 2.7.6.5-6　イムルネストラント 400 mg を単独又はキニジン 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 2.7.6.5-4　イムルネストラント 400 mg を単独又はキニジン 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
Page 1 of 2

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
Page 2 of 2

Source = JZLI CSR Table JZLI 5.24

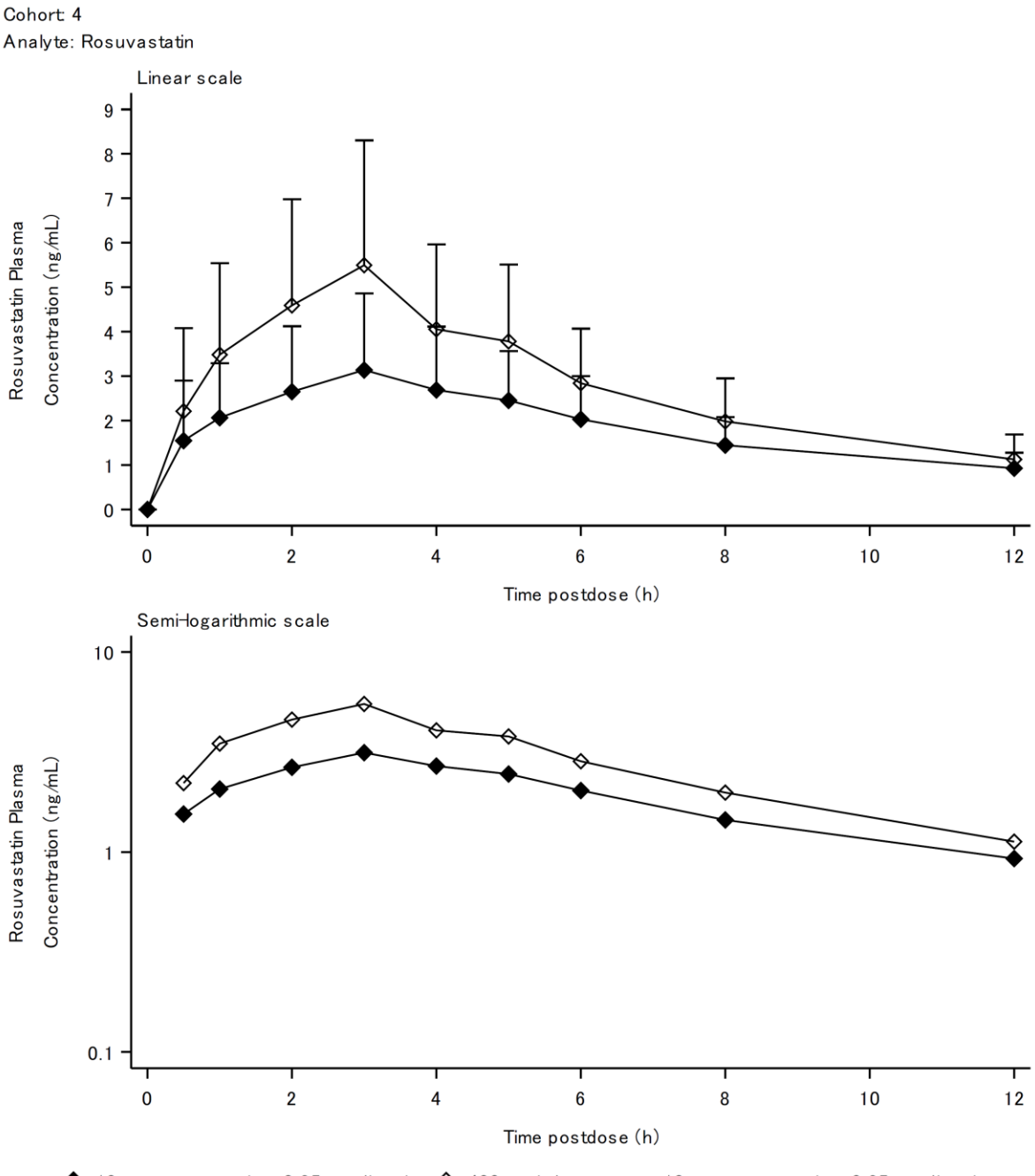
2.7.6.5.2.2.4　　コホート 4

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 2.7.6.5-7、表 2.7.6.5-5）

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、いずれも 90% CI の下限が 1 を上回った。

ロスバスタチンの t_{max} の中央値は、ロスバスタチン 10 mg 単独投与時及びイムルネストラント 400 mg 併用投与時共に 3.00 時間であり、差は認められなかった（p=0.7970）。

ロスバスタチンの $t_{1/2}$ の平均値は、ロスバスタチン 10 mg 単独投与時とイムルネストラント 400 mg 併用投与時で同程度であった。



Source = JZLI CSR Figure JZLI 5.7

図 2.7.6.5-7　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 2.7.6.5-5　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

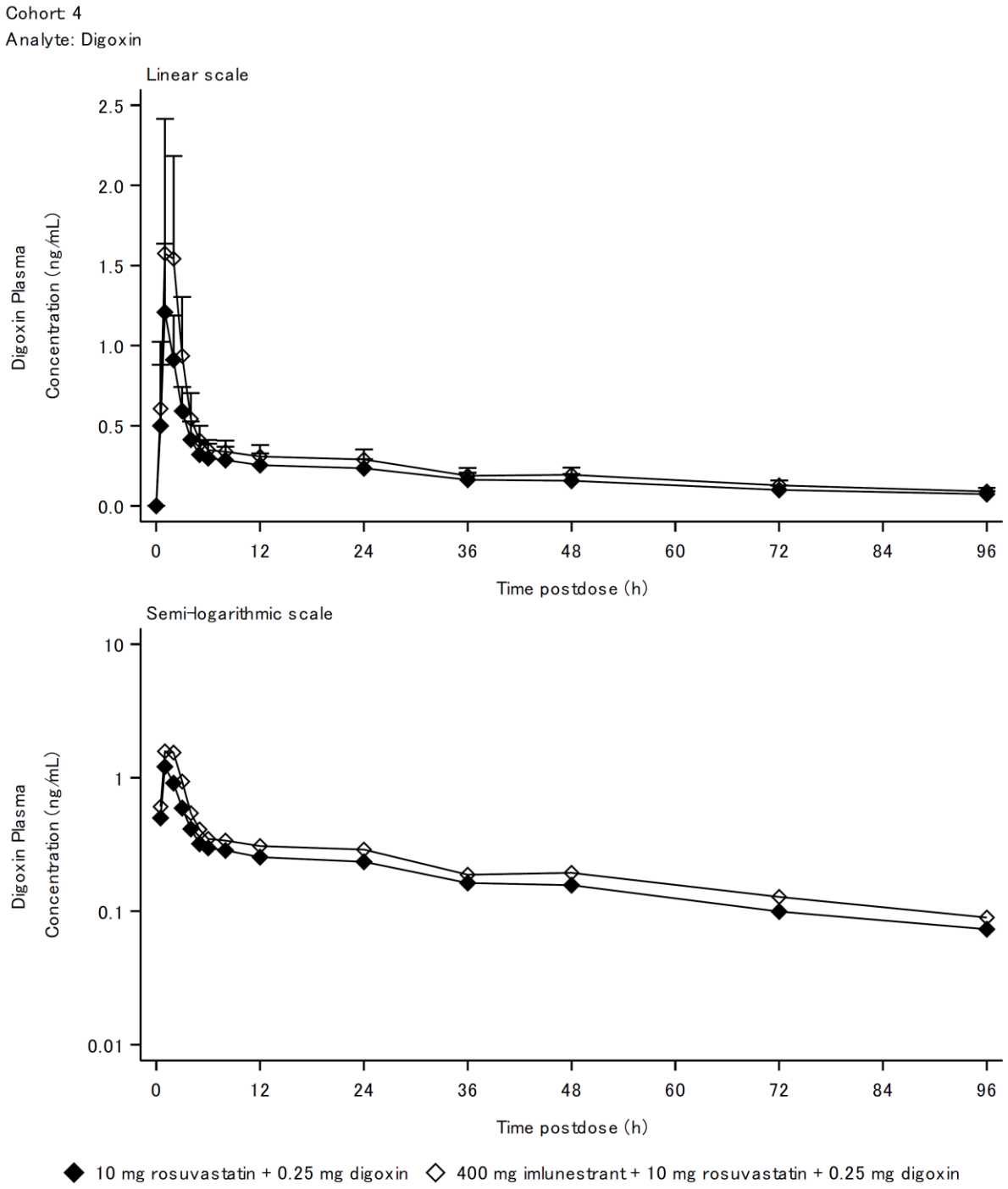
Source = JZLI CSR Table JZLI 5.27

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 2.7.6.5-8、表 2.7.6.5-6）

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、いずれも 90% CI の下限が 1 を上回った。

ジゴキシンの t_{max} の中央値は、ジゴキシン 0.25 mg 単独投与時（1.00 時間）とイムルネストラント 400 mg 併用投与時（2.00 時間）で同程度であった。Wilcoxon 符号順位検定の p 値によると、ジゴキシンの t_{max} の中央値の差（併用投与と単独投与の差）は統計学的に有意であったが、多くの被験者で t_{max} は同値であり、Wilcoxon 符号順位検定が適切ではない可能性が示唆される。個体内差の中央値は 0 であり、CI は 0 を含んだことから、投与間の t_{max} に実質的な差はないと考えられる。

ジゴキシンの $t_{1/2}$ の平均値は、ジゴキシン 0.25 mg 単独投与時とイムルネストラント 400 mg 併用投与時で同程度であった。



Source = JZLI CSR Figure JZLI 5.8

図 2.7.6.5-8　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 2.7.6.5-6　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

Source = JZLI CSR Table JZLI 5.28

2.7.6.5.2.3　安全性

コホート 1～4 の有害事象の概要を表 2.7.6.5-7 に示した。本試験で死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至った TEAE は認められなかった。

コホート 1：イムルネストラント 800 mg 単回投与とレパグリニド 0.5 mg の併用投与

27 例中 4 例（14.8%）に 5 件の TEAE が認められ、そのうち 3 例（11.1%）に発現した 4 件の TEAE は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。内訳は、レパグリニド単独投与との因果関係が否定できない TEAE が 2 例（7.4%）に 2 件、レパグリニド併用投与時のイムルネストラントとの因果関係が否定できない TEAE が 1 例（3.7%）に 2 件であった。TEAE は消化不良、潮紅、頭痛、悪心、及び傾眠が各 1 件で、すべて軽度であり、治療を要さず試験終了時までに消失した。

コホート 2：イムルネストラント 800 mg 単回投与とオメプラゾール 20 mg 及びデキストロメトルファン 30 mg の併用投与

27 例中 5 例（18.5%）に 7 件の TEAE が認められ、そのうち 2 例（7.4%）に発現した 2 件の TEAE は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。内訳は、オメプラゾール及びデキストロメトルファン投与との因果関係が否定できない TEAE が 1 例（3.7%）に 1 件、オメプラゾール及びデキストロメトルファン併用投与時のイムルネストラントとの因果関係が否定できない TEAE が 1 例（3.7%）に 1 件であった。TEAE は頭痛が 4 例に 4 件、下痢が 2 例に 2 件、便秘が 1 例に 1 件であった。すべての TEAE が軽度であり、試験終了時までに消失した。

コホート 3：イムルネストラント 400 mg 単回投与とキニジン 200 mg 1 日 2 回の併用投与

32 例中 21 例（65.6%）に 42 件の TEAE が認められ、そのうち 8 例（25.0%）に発現した 11 件の TEAE は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。内訳は、イムルネストラント単独投与（1 日目）との因果関係が否定できない TEAE が 2 例（6.3%）に 3 件、キニジン 1 日 2 回の単独投与（15～17 日目）との因果関係が否定できない TEAE が 2 例（6.3%）に 2 件、キニジン 1 日 2 回の併用投与（18 日目）時の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が 3 例（9.7%）に 3 件（イムルネストラント 2 件、キニジン 1 件）、キニジン 1 日 2 回単独投与時（19～24 日目）の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が 3 例（9.7%）に 3 件（イムルネストラント 2 件、キニジン 1 件）であった。多く認められた TEAE は頭痛（7 例に 7 件）、便秘及び下痢（各 3 例に 3 件）であった。すべての TEAE が軽度であり、試験終了時までに消失した。

コホート 4：イムルネストラント 400 mg 単回投与とロスバスタチン 10 mg 及びジゴキシン 0.25 mg の併用投与

27 例中 3 例（11.1%）に 3 件の TEAE が認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。内訳は、ロスバスタチン及びジゴキシン投与との因果関係が否定できない TEAE が 1 例（3.7%）に 1 件、ロスバスタチン及びジゴキシン併用投与時のイムルネストラントとの因果関係が否定できない TEAE が 2 例（7.7%）に 2 件であった。TEAE は肝酵素異常が 2 例に 2 件、頭痛が 1 例に 1 件で、すべて軽度であり、試験終了時までに消失した。

コホート 1～4

すべてのコホートで、バイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。コホート 3 及び 4 の各 2 例で臨床検査値に臨床的に重要な変化が認められ、TEAE として報告された。コホート 3 で 1 例に γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の TEAE が認められ、1 例に ALT、AST、及びアルカリホスファターゼ高値による肝酵素異常（MedDRA PT）の TEAE が認められた。コホート 4 で 2 例に ALT 及び AST 高値がそれぞれ認められ、肝酵素異常（MedDRA PT）の TEAE として報告された。それ以外にコホート 1～4 の期間中で、臨床検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.5-7 有害事象の概要（JZLI 試験、コホート 1～4）

	Number of events [number of participants with events] (percentage of participants with events)			
	Cohort 1 (N=27)	**Cohort 2** (N=27)	**Cohort 3** (N=32)	**Cohort 4** (N=27)
All TEAEs				
Mild	5 [4] (14.8%)	7 [5] (18.5%)	42 [21] (65.6%)	3 [3] (11.1%)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
Treatment-related TEAEs	4 [3] (11.1%)	2 [2] (7.4%)	11 [8] (25.0%)	3 [3] (11.1%)
Deaths	0	0	0	0
SAEs	0	0	0	0
AEs leading to study discontinuation	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of participants; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source = JZLI CSR Table JZLI 5.1, Table JZLI 5.4, Table JZLI 5.7, Table JZLI 5.10

2.7.6.5.3 結論

薬物動態

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

- 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、90% CI はいずれも 1 を含み、イムルネストラント 800 mg 併用投与による影響は認められなかった。レパグリニドの t_{max} の中央値は、レパグリニド 0.5 mg 単独投与時及びイムルネストラント 800 mg 併用投与時共に 0.50 時間であり、差は認められなかった。

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

- 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 の下限が 1 を上回った。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、90% CI は 1 を含み、イムルネストラント 800 mg 併用投与による影響は認められなかった。オメプラゾールの t_{max} の中央値は、オメプラゾール 20

mg 単独投与時及びイムルネストラント 800 mg 併用投与時共に 2.00 時間であり、差は認められなかった。

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

- 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、いずれも 90% CI の下限が 1 を上回った。デキストロメトルファンの t_{max} の中央値は、デキストロメトルファン 30 mg 単独投与時（6.00 時間）とイムルネストラント 800 mg 併用投与時（5.00 時間）で差は認められなかった（p=0.2910）。

コホート 3：キニジン（P-gp 阻害剤）がイムルネストラントの PK に及ぼす影響

- 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 の上限が 1 を下回った。イムルネストラントの C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は 0.870（0.717～1.06）で、90% CI は 1 を含み、統計学的にはキニジン 200 mg 1 日 2 回の併用投与による影響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 400 mg 単独投与時（4.00 時間）とキニジン 200 mg 1 日 2 回の併用投与時（5.00 時間）で同程度であった。

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

- 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、いずれも 90% CI の下限が 1 を上回った。ロスバスタチンの t_{max} の中央値は、ロスバスタチン 10 mg 単独投与時及びイムルネストラント 400 mg 併用投与時共に 3.00 時間であり、差は認められなかった（p=0.7970）。

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

- 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、いずれも 90% CI の下限が 1 を上回った。ジゴキシンの t_{max} の中央値は、ジゴキシン 0.25 mg 単独投与時（1.00 時間）とイムルネストラント 400 mg 併用投与時（2.00 時間）で同程度であった。

安全性

コホート 1

- 妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象に、レパグリニド 0.5 mg とイムルネストラント 800 mg を併用で単回経口投与したときの忍容性は良好であった。死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至った TEAE は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図データに臨床的に重要な所見は認められなかった。

コホート 2

- 妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象に、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 を併用で単回経口投与したときの忍容性は良好であった。死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至った TEAE は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図データに臨床的に重要な所見は認められなかった。

コホート 3

- 妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象に、キニジン 200 mg 1 日 2 回とイムルネストラント 400 mg を併用で単回経口投与したときの忍容性は良好であった。死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至った TEAE は認められなかった。バイタルサイン及び 12 誘導心電図データに臨床的に重要な所見は認められなかった。2 例に臨床的に重要な臨床検査所見が認められたが、軽度であり、試験終了時までに消失した。それ以外の臨床検査値に臨床的に重要な所見は認められなかった。

コホート 4

- 妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象に、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 を併用で単回経口投与したときの忍容性は良好であった。死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至った TEAE は認められなかった。バイタルサイン及び 12 誘導心電図データに臨床的に重要な所見は認められなかった。2 例に臨床的に重要な臨床検査所見が認められたが、軽度であり、試験終了時までに消失した。それ以外の臨床検査値に臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.6　J2J-MC-JZLK 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.2 項）

2.7.6.6.1　試験概要

標題

The Effect of Repeat Dosing of Imlunestrant on CYP3A Activity in Healthy Women of Non-childbearing Potential

実施医療機関数及び実施国

2 施設（米国）

試験実施期間

最初の被験者の同意取得日：2022 年 9 月 12 日

最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

- 妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象に、イムルネストラントを反復投与したときのミダゾラム（CYP3A4 基質）の PK に及ぼす影響を評価する。

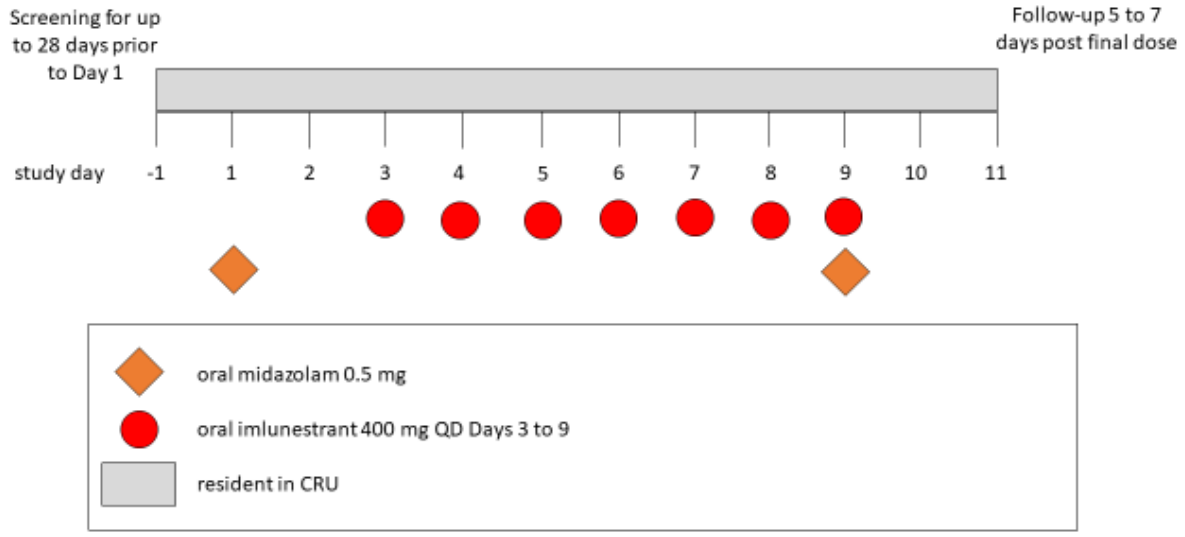
副次目的：

- 妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象に、イムルネストラントを反復投与したときの 1’-水酸化ミダゾラム（ミダゾラムの代謝物）の PK に及ぼす影響を評価する。
- 妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象に、イムルネストラント 400 mg を 1 日 1 回、7 日間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象に、イムルネストラントの PK を評価する。

試験デザイン

本試験は非盲検、上乗せ試験である。イムルネストラントを以下の条件で投与した（図 2.7.6.6-1）。

- ミダゾラム 0.5 mg を単独投与（1 日目）
- イムルネストラント 400 mg を 1 日 1 回、単独投与（3～8 日目）
- 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（9 日目）



Abbreviations: CRU = clinical research unit; QD = once daily.
Source = JZLK CSR Figure JZLK 3.1

図 2.7.6.6-1　試験デザイン（JZLK 試験）

対象被験者

18～65 歳の妊娠する可能性がない健康女性

被験者数

計画例数	20
登録例数	20
投与例数	20
完了例数	19

治験薬の用量及び投与方法

イムルネストラント：200 mg 錠を 2 錠、1 日 1 回経口投与

薬物動態解析方法

ミダゾラム単独投与時（標準投与）とミダゾラム及びイムルネストラント併用投与時（試験投与）のミダゾラムの PK パラメータを比較し、イムルネストラントがミダゾラムの PK に及ぼす薬物相互作用を評価した。ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$を対数変換し、投与（単独投与、併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルに当てはめて解析した。対数変換した PK パラメータの差（併用投与と単独投与の差）を逆変換して最小二乗幾何平均値の比及びその 90% CI を示した。

t_{max} の解析には、ノンパラメトリック手法の Wilcoxon 符号順位検定を用いた。併用投与と単独投与の中央値の差及びその 90% CI、並びに Wilcoxon 符号順位検定による p 値を算出した。

2.7.6.6.2　試験成績

2.7.6.6.2.1　被験者背景

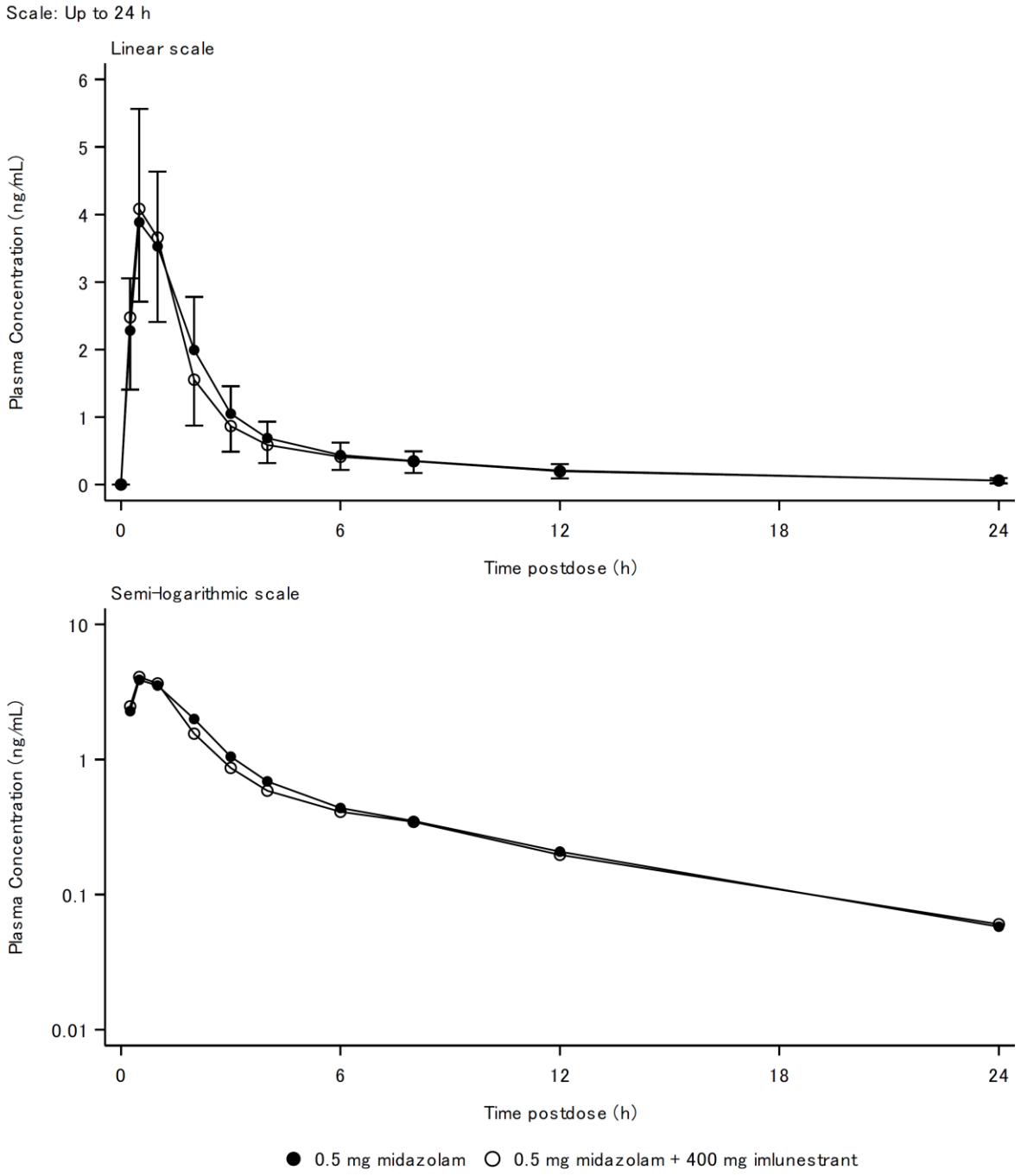
本試験に組み入れられ、治験薬を投与された 20 例の平均年齢は 50.8 歳、平均体重は 73.98 kg、平均 BMI は 28.20 kg/m^2 であった。

2.7.6.6.2.2　薬物動態

イムルネストラント反復投与がミダゾラム（CYP3A 基質）の PK に及ぼす影響（図 2.7.6.6-2、表 2.7.6.6-1）

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、90% CI はいずれも 1 を含んだ。

ミダゾラムの t_{max}（90% CI に基づく）は、ミダゾラム単独投与時と比較してイムルネストラント併用投与時で差は認められなかった。



Abbreviations: SD = standard deviation

Source = JZLK CSR Figure JZLK 5.1

図 2.7.6.6-2 ミダゾラムを単独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 2.7.6.6-1　ミダゾラムを単独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

Source = JZLK CSR Table JZLK 5.7

2.7.6.6.2.3 安全性

20 例中 11 例（55.0%）に 15 件の TEAE が認められた。イムルネストラント 400 mg 1 日 1 回の単独投与時（3～8 日目）では 9 例（45.0%）に 12 件の TEAE が認められ、そのうち 8 例（40.0%）に発現した 9 件の TEAE がイムルネストラントとの因果関係が否定できないと判断された。ミダゾラムとイムルネストラント 400 mg の併用投与時（9 日目）では 2 例（10.0%）に 2 件の TEAE が認められ、いずれもイムルネストラントとの因果関係が否定できないと判断された。

多く認められた TEAE は下痢（4 例に 4 件）及び頭痛（2 例に 2 件）であった。それ以外のすべての TEAE は各 1 件であった。TEAE の重症度はいずれも軽度であり、試験終了時までに消失した。

妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象に、イムルネストラント 400 mg を 1 日 1 回、6 日間投与したとき及びイムルネストラントの定常状態でミダゾラムと併用投与したときの忍容性は良好であった。死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至った TEAE は認められなかった。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図データに臨床的に重要な所見は認められなかった。1 例に ALT 高値が認められ、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（MedDRA PT）の TEAE として報告された。

2.7.6.6.3 結論

薬物動態

イムルネストラントの反復投与がミダゾラム（CYP3A 基質）の PK に及ぼす影響

- ミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$、C_{max}、及び t_{max} は、ミダゾラム単独投与時と比較してイムルネストラント併用投与時で統計学的に有意な差は認められなかった。

安全性

- 妊娠する可能性がない健康女性被験者を対象に、イムルネストラント 400 mg を 1 日 1 回、6 日間単独投与したとき及びイムルネストラントの定常状態でミダゾラムと併用投与したときの忍容性は良好であった。死亡、重篤な有害事象、及び試験中止に至った TEAE は認められなかった。バイタルサイン及び 12 誘導心電図データに臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.7 J2J-MC-JZLB 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.1 項）

2.7.6.7.1 試験概要

標題

EMBER-2: A Phase 1, Open-Label, Preoperative Window Study evaluating the Biological Effects of LY3484356 in Post-menopausal Women with Stages I-III Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer

実施医療機関数及び実施国

23 施設（ベルギー、フランス、ドイツ、スペイン、英国、米国）

試験実施期間

試験開始日：2021 年 4 月 21 日

試験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発の相

第 1 相

目的及び評価項目

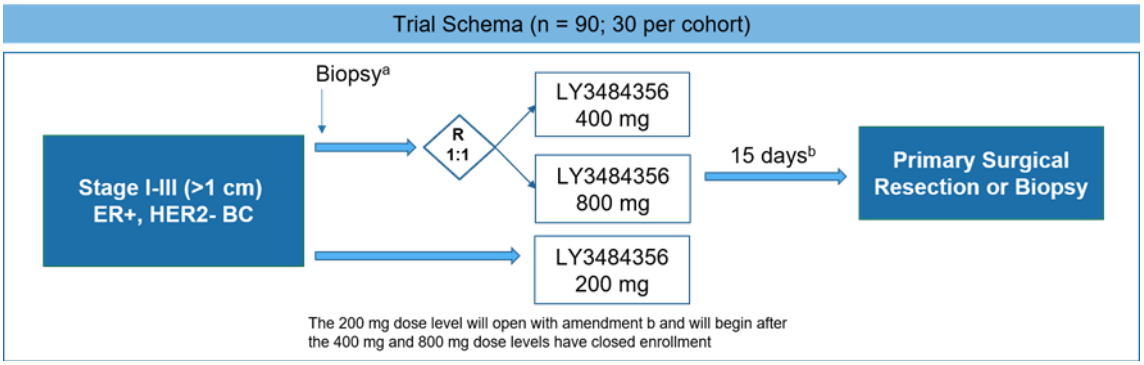
目的	評価項目
主要目的	
ER+早期乳癌患者を対象に、ER の発現に対するイムルネストラント各用量の PD 作用を評価する。	イムルネストラント投与中の腫瘍検体の ER 発現（IHC 法で測定し、H-スコアで数値化）のベースラインからの変化率
副次目的	
腫瘍細胞の増殖に対するイムルネストラント各用量の PD 作用を評価する。	イムルネストラント投与中の腫瘍検体の Ki-67 値（IHC 法による測定で陽性反応を示した細胞の割合）のベースラインからの変化率
PgR の発現に対するイムルネストラント各用量の PD 作用を評価する。	イムルネストラント投与中の腫瘍検体の PgR 発現（IHC 法で測定し、H-スコアで数値化）のベースラインからの変化率
イムルネストラント各用量の安全性及び忍容性を評価する。	治験担当医師が NCI CTCAE v5.0 に基づき評価した有害事象の発現割合
イムルネストラント各用量の PK を評価する。	各用量の血漿中イムルネストラント濃度

略語：CTCAE = 有害事象共通用語規準、ER = エストロゲン受容体、IHC = 免疫組織化学、NCI = 米国国立癌研究所、PD = 薬力学、PgR = プロゲステロン受容体、PK = 薬物動態

試験デザイン

試験デザインを図 2.7.6.7-1 に示した。本試験は乳癌の手術を予定している患者を対象として、手術前にイムルネストラントを投与し生物活性の変化を見るものである。確定診断のための生検

時、並びに手術時又は再生検時に被験者から採取した生体試料を用いてバイオマーカーを測定した。イムルネストラントの投与期間は約 15 日間で、手術日まで又は再生検日までのいずれか短い期間とした。



Abbreviations: BC = breast cancer; ER = estrogen receptor; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; LY3484356 = イムルネストラント; n = number of patients; R = randomization.
[a] Baseline (pretreatment) tumor tissue collection:
Adequate archival tissue, as defined in Protocol Section 8.8, from diagnostic biopsy is acceptable if collected within 6 weeks prior to consent.
Fresh biopsy:
Required if archival tissue is unavailable/exhausted or was collected >6 weeks prior to consent or while the patient was taking hormone replacement therapy.
Optional for the purpose of Oncotype DX testing.
[b] Allowable treatment window to facilitate scheduling of on-treatment surgery/biopsy: 15 days (-2 to + 7 days [that is, a range of 13 to 22 days of imlunestrant treatment was permissible]).
Source = JZLB CSR Figure JZLB 3.1

図 2.7.6.7-1　試験デザイン（JZLB 試験）

対象被験者

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。

被験者数

	200 mg コホート	400 mg コホート	800 mg コホート
計画例数		90	
登録例数	28	30	29
投与例数	28	30	28
完了例数	27	30	26

2.7.6.7.2　試験成績

2.7.6.7.2.1　被験者背景

合計 86 例の年齢の中央値は 63.5 歳（最小値～最大値：50～83 歳）であった。人種の情報が得られた 78 例中白人は 98.7%、黒人又はアフリカ系アメリカ人は 1.3%であった（表 2.7.6.7-1）。

被験者の多くはステージ I（47 例、54.7%）又はステージ II（35 例、40.7%）の乳癌を有しており、初回診断時の病理組織学的グレード 1（18 例、20.9%）又はグレード 2（57 例、66.3%）で、ベースラインの ECOG PS スコアが 0（79 例、91.9%）であった。初回診断時にステージ I であった被験者の割合は、400 mg コホート（20 例、66.7%）で、他のコホートと比較してやや高かった（200 mg コホート：13 例、46.4%、800 mg コホート：14 例、50.0%）。乳癌の組織学的サブタイプは乳管癌（60 例、69.8%）が最も多く、次いで小葉癌（25 例、29.1%）であった（表 2.7.6.7-2）。

表 2.7.6.7-1 被験者背景（JZLB 試験）

Category	Imlunestrant 200 mg N = 28	Imlunestrant 400 mg N = 30	Imlunestrant 800 mg N = 28	Total N = 86
Age (years)				
Median	63.0	63.5	64.0	63.5
Range	50-74	50-83	50-83	50-83
Race, n (%)[a]				
White	27 (96.4)	27 (100.0)	23 (100.0)	77 (98.7)
Black or African American	1 (3.6)	0	0	1 (1.3)
Missing	0	3	5	8
Country, n (%)				
Spain	6 (21.4)	13 (43.3)	9 (32.1)	28 (32.6)
Belgium	6 (21.4)	6 (20.0)	7 (25.0)	19 (22.1)
Germany	5 (17.9)	7 (23.3)	6 (21.4)	18 (20.9)
United States	10 (35.7)	3 (10.0)	5 (17.9)	18 (20.9)
France	0	1 (3.3)	1 (3.6)	2 (2.3)
Great Britain	1 (3.6)	0	0	1 (1.2)
Body weight (kg)				
Median	71.4	68.1	70.0	69.8
Range	52.0-96.0	48.7-111.0	48.1-108.0	48.1-111.0
Height (cm)				
Median	164.0	161.0	160.0	162.0
Range	149.0-180.0	147.0-177.6	151.0-173.0	147.0-180.0
Missing	0	0	1	1
BMI (kg/m^2)				
Median	26.1	26.6	26.7	26.5
Range	19.1-38.3	19.8-41.4	17.6-46.8	17.6-46.8
Missing	0	0	1	1

Abbreviations: BMI = body mass index; n = number of patients in the specific category; N = number of patients.
[a] number of subjects with non-missing data, used as denominator
Source: JZLB CSR Table JZLB.4.3.

表 2.7.6.7-2　ベースラインの疾患特性（JZLB 試験）

Category	Imlunestrant 200 mg N = 28	Imlunestrant 400 mg N = 30	Imlunestrant 800 mg N = 28	Total N = 86
Pathological Diagnosis, n (%)				
Breast ductal carcinoma	18 (64.3)	20 (66.7)	22 (78.6)	60 (69.8)
Breast lobular carcinoma	9 (32.1)	10 (33.3)	6 (21.4)	25 (29.1)
Other (invasive breast cancer)	1 (3.6)	0	0	1 (1.2)
Stage at Initial Diagnosis, n (%)				
Stage I	13 (46.4)	20 (66.7)	14 (50.0)	47 (54.7)
Stage II	14 (50.0)	8 (26.7)	13 (46.4)	35 (40.7)
Stage III	1 (3.6)	2 (6.7)	1 (3.6)	4 (4.7)
Histopathological Grade at Initial Diagnosis, n (%)				
G1	4 (14.3)	6 (20.0)	8 (28.6)	18 (20.9)
G2	18 (64.3)	20 (66.7)	19 (67.9)	57 (66.3)
G3	3 (10.7)	3 (10.0)	1 (3.6)	7 (8.1)
Not assessed	1 (3.6)	1 (3.3)	0 (0)	2 (2.3)
Baseline ECOG, n (%)				
0	27 (96.4)	30 (100.0)	22 (78.6)	79 (91.9)
1	1 (3.6)	0	6 (21.4)	7 (8.1)
PgR+ Status, n (%)[a]	22 (78.6)	27 (90.0)	21 (75.0)	70 (81.4)
Baseline Ki-67, n/Nk (%)[b]				
<5%	1/21 (4.8)	0/22	3/20 (15.0)	4/63 (6.4)
≥5% to <20%	7/21 (33.3)	10/22 (45.5)	10/20 (50.0)	27/63 (42.9)
≥20%	13/21 (61.9)	12/22 (54.6)	7/20 (35.0)	32/63 (50.8)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HER2 = human epidermal growth factor receptor; PgR = progesterone receptor; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; Nk = Ki-67 evaluable population.
[a] According to local assessment.
[b] According to central assessment.
Source: JZLB CSR Table JZLB.4.4.

2.7.6.7.2.2　バイオマーカー

バイオマーカー評価可能集団は、ベースラインかつイムルネストラント投与後に評価可能なバイオマーカーの結果を有する被験者と定義した（ER 75 例、PgR 72 例、及び Ki-67 63 例）。バイオマーカー評価可能集団を対象に、イムルネストラント（200、400、及び 800 mg）を 16 日間（中央値、最小値～最大値：13～23 日間［治験実施計画書で規定した投与期間の許容範囲は 13～22 日間］）投与したとき、15 日目の ER、PgR、及び Ki-67 値のベースラインからの減少率（幾何平均値）は、それぞれ 81%、81%、及び 70%であった（表 2.7.6.7-3）。特にベースラインの Ki-67 値が 5%超の被験者では、イムルネストラント投与後の Ki-67 値のベースラインからの減少率（幾何平均値）は 73%であった。認められた腫瘍の ER 及び PgR 値の減少は、イムルネストラントの作用機序から想定される反応であった。

第 2 相試験の推奨用量である 400 mg では、ER、PgR、及び Ki-67 値のベースラインからの減少率（幾何平均値）は、それぞれ 82%、76%、及び 71%であった。ベースラインの Ki-67 値が 5%超の被験者では、イムルネストラント投与後の Ki-67 値のベースラインからの減少率（幾何平均値）

は 71%であった。また、200 mg では、ER、PgR、及び Ki-67 値のベースラインからの減少率（幾何平均値）は、それぞれ 89%、85%、及び 69%であった。これらの結果は、各用量でのイムルネストラントの標的分子に対する作用と一貫していた。

表 2.7.6.7-3　15 日目のバイオマーカーのベースラインからの変化率（JZLB 試験、バイオマーカー評価可能集団）

	Imlunestrant 200 mg	**Imlunestrant 400 mg**	**Imlunestrant 800 mg**	**Total**
ER (N = 75)				
n (%)	22 (29.33)	27 (36.00)	26 (34.67)	75 (100.0)
Geometric mean percent change[a] (90% CI)	-88.89 (-95.62, -71.85)	-81.50 (-91.34, -60.47)	-70.13 (-78.38, -58.75)	-81.20 (-87.31, -72.14)
Geometric mean ratio[b] (90% CI)	1.60 (0.69, 3.68)			
PgR (N = 72)				
n (%)	20 (27.78)	26 (36.11)	26 (36.11)	72 (100.0)
Geometric mean percent change[a] (90% CI)	-85.44 (-96.61, -37.36)	-75.56 (-90.33, -38.20)	-82.01 (-91.98, -59.66)	-81.05 (-89.35, -66.29)
Geometric mean ratio[b] (90% CI)	0.72 (0.21, 2.44)			
Ki-67 (N = 63)				
n (%)	21 (33.33)	22 (34.92)	20 (31.75)	63 (100.0)
Geometric mean percent change[a] (90% CI)	-68.56 (-78.71, -53.59)	-70.61 (-80.04, -56.73)	-72.28 (-81.22, -59.09)	-70.49 (-76.18, -63.45)
Geometric mean ratio[b] (90% CI)	0.95 (0.55, 1.64)			
Ki-67 with baseline >5% (N = 59)				
n (%)	20 (33.9)	22 (37.29)	17 (28.81)	59 (100.0)
Geometric mean percent change[a] (90% CI)	-70.37 (-80.06, -55.97)	-70.61 (-80.04, -56.73)	-78.20 (-84.23, -69.87)	-72.96 (-78.07, -66.66)
Geometric mean ratio[b] (90% CI)	0.75 (0.45, 1.26)			

Abbreviations: CI = confidence interval; ER = estrogen receptor; n = number of patients in the specified category; N = number of biomarker-evaluable patients; PgR = progesterone receptor; QD = once daily.

[a] Geometric mean percent changes based on t-statistic, assuming a normal distribution.

[b] Comparing the ratios of on-treatment and baseline biomarker results between 800-mg and 400-mg cohorts based on a linear model with treatment (400 mg and 800 mg) and histology as fixed effects.

Source: JZLB CSR Table JZLB 5.7.

2.7.6.7.2.3　安全性

有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.7-4 に、治験薬との因果関係を問わない有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現状況を付録表 2.7.6.7-6 及び表 2.7.6.7-7 にそれぞれ示した。

86 例中 57 例（66.3%）に TEAE が認められた。TEAE の多くはグレード 1 又は 2 であり、下痢、*疲労*（臨床的に同義の PT を 1 つに統合して統合語とし、*斜体*で示した。以下同様）、ほてり、悪心等であった。グレード 3 の TEAE の発現割合は用量間で同程度であった。多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（*疲労*、下痢、ほてり、及び悪心）はいずれもグレード 1 又は 2 で、自然治癒する事象であり、多くは治療を必要としなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE 及び用量変更に至った TEAE は認められなかった。86 例中 3 例（3.5%）にグレード 3 以上の TEAE が認められた。グレード 3 以上の TEAE はいずれも治験担当医師によりイムルネストラントと関連なしと判断された。

表 2.7.6.7-4　有害事象の概要（JZLB 試験）

	Imlunestrant 200 mg N = 28 n (%)	**Imlunestrant 400 mg N = 30 n (%)**	**Imlunestrant 800 mg N = 28 n (%)**	**Total N = 86 n (%)**
Patients with ≥1 TEAE	21 (75.0)	17 (56.7)	19 (67.9)	57 (66.3)
Related to study treatment	9 (32.1)	8 (26.7)	11 (39.3)	28 (32.6)
Patient with ≥1 Grade ≥3 TEAE	1 (3.6)	1 (3.3)	1 (3.6)	3 (3.5)
Related to study treatment	0	0	0	0
Patients with ≥1 SAE	1 (3.6)	2 (6.7)	1 (3.6)	4 (4.7)
Related to study treatment	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; n = number of patients in specified category; N = number of patients; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: JZLB CSR Table JZLB.5.1.

重篤な有害事象

86 例中 4 例（4.7%）に重篤な有害事象が認められ、内訳は 400 mg コホートが 2 例、200 及び 800 mg コホートが各 1 例であった。このうちグレード 3 以上の重篤な有害事象は 2 例に認められ、200 mg コホートの 1 例に乳腺炎及び創離開、400 mg コホートの 1 例に処置後血腫が発現した（表 2.7.6.7-5）。重篤な有害事象はいずれも治験担当医師によりイムルネストラントと関連なしと判断された。

表 2.7.6.7-5　重篤な有害事象発現状況（JZLB 試験）

基本語	Preferred Term	Imlunestrant 200 mg N = 28		Imlunestrant 400 mg N = 30		Imlunestrant 800 mg N = 28		Total N = 86	
		All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Subjects with ≥1 SAE, n (%)		1 (3.6)	1 (3.6)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.6)	0	4 (4.7)	2 (2.3)
処置後血腫	Post procedural haematoma	0	0	2 (6.7)	1 (3.3)	0	0	2 (2.3)	1 (1.2)
憩室炎	Diverticulitis	0	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (1.2)	0
乳腺炎	Mastitis	1 (3.6)	1 (3.6)*	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
創離開	Wound dehiscence	1 (3.6)	1 (3.6)*	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the analysis population; SAE = serious adverse event.
* SAEs occurred in the same patient.
Source: JZLB CSR Table JZLB 5.4.

死亡

本試験で死亡に至った TEAE は認められなかった。

その他の安全性評価項目

血液学的検査、血液生化学検査、バイタルサイン、及び単極誘導心電図の結果を含む安全性評価で臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.7.2.4　薬物動態

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、イムルネストラントの既知の PK と一貫していた。定常状態での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。

2.7.6.7.3　結論

本試験で認められた腫瘍の ER 及び PgR 値の減少は、イムルネストラントの作用機序から想定される反応であった。イムルネストラントを投与したときに認められた腫瘍の Ki-67 値の減少は、他の内分泌療法剤を投与したときに認められた Ki-67 値の減少（フルベストラント［-75%、Robertson et al. 2020］、タモキシフェン［-59.5%、Dowsett et al. 2005］、又はアナストロゾール［-76.0%、Dowsett et al. 2005］）と同程度であった。

安全性データにより、早期乳癌患者に対するイムルネストラントの短期術前投与時の安全性プロファイルは管理可能であることが示された。安全性プロファイルは、イムルネストラントの作用機序から予想される事象と同様であり、イムルネストラントの既知の安全性プロファイルと一貫していた。

閉経後の早期乳癌患者で認められたイムルネストラントの PK は、イムルネストラントの既知の PK と一貫していた。

2.7.6.8 J2J-OX-JZLC 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項）

2.7.6.8.1 試験概要

標題

EMBER-3: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Imlunestrant, Investigator's Choice of Endocrine Therapy, and Imlunestrant plus Abemaciclib in Patients with Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Endocrine Therapy

実施医療機関数及び実施国又は地域

195 施設、以下の 22 ヵ国

アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、中国、チェコ、フランス、ドイツ、ギリシャ、インド、イタリア、日本、韓国、メキシコ、オランダ、ロシア、スペイン、台湾、トルコ、ウクライナ、米国

試験実施期間

試験開始日：2021 年 10 月 ■ 日

データカットオフ日：2024 年 6 月 24 日（試験継続中）

開発の相

第 3 相

目的及び評価項目

治験の目的	評価項目
主要目的 • ITT 集団を対象に、投与群 A と投与群 B の PFS を比較する。 • *ESR1* 変異検出集団を対象に、投与群 A と投与群 B の PFS を比較する。 • ITT 集団を対象に、投与群 C と投与群 A の PFS を比較する。	• ITT 集団での投与群 A 及び投与群 B の治験担当医師評価による PFS • *ESR1* 変異検出集団での投与群 A 及び投与群 B の治験担当医師評価による PFS • ITT 集団での投与群 C 及び投与群 A の治験担当医師評価による PFS
副次目的 • ITT 集団を対象に、投与群 A と投与群 B の OS を比較する。 • *ESR1* 変異検出集団を対象に、投与群 A と投与群 B の OS を比較する。 • ITT 集団を対象に、投与群 C と投与群 A の OS を比較する。 • 投与群 A と投与群 B 及び投与群 C と投与群 A のその他の有効性評価項目を比較する。	• ITT 集団での投与群 A 及び投与群 B の OS（主な副次評価項目） • *ESR1* 変異検出集団での投与群 A 及び投与群 B の OS（主な副次評価項目） • ITT 集団での投与群 C 及び投与群 A の OS（主な副次評価項目） • 治験担当医師評価による ORR、DoR、及び CBR • BIRC 評価による PFS
• 各投与群の安全性及び忍容性を評価する。	• NCI CTCAE version 5.0 に基づく有害事象、SAE、死亡、及び臨床検査値異常を含むがこれに限定しない
• Worst Pain NRS を用いた疼痛の PRO に基づく有効性を投与群 A 及び投与群 B、並びに投与群 C 及び投与群 A で比較評価する	• Worst Pain NRS により評価した「最悪の疼痛」の持続的な悪化までの期間
• 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。 • 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。	• 血漿中イムルネストラント濃度 • 血漿中アベマシクリブ濃度及びその代謝物濃度

投与群 A = イムルネストラント単剤投与群
投与群 B = 治験担当医師が選択した標準内分泌療法であるフルベストラント又はエキセメスタン単剤投与（標準内分泌療法）群
投与群 C = イムルネストラントとアベマシクリブの併用投与群
略号：BIRC = 盲検下独立評価委員会、CBR = 臨床的有用率、CTCAE = 有害事象共通用語規準、DCR = 病勢コントロール率、DLT = 用量制限毒性、DoR = 奏効期間、NCI = 米国国立癌研究所、NRS = 数値評価スケール、ORR = 奏効率、OS = 全生存期間、PFS = 無増悪生存期間、PK = 薬物動態、PRO = 患者報告アウトカム、SAE = 重篤な有害事象

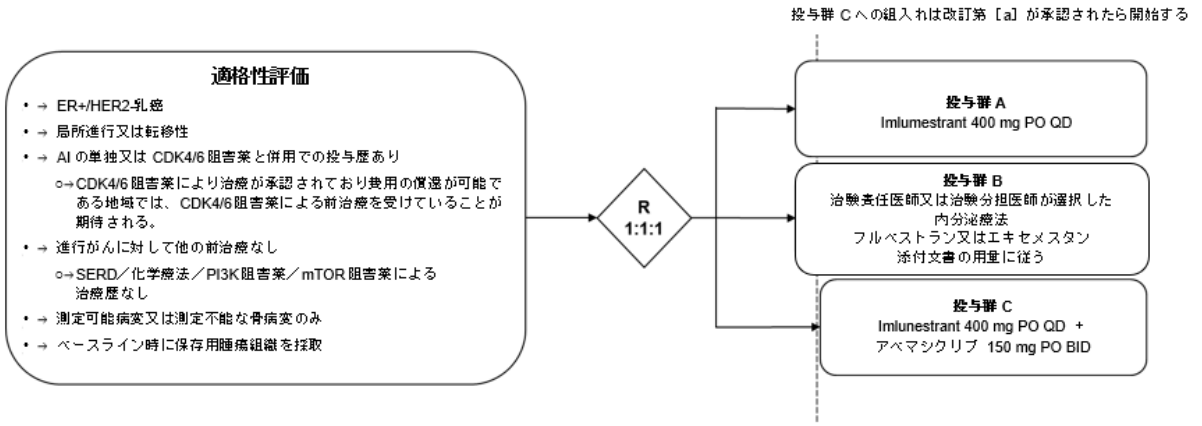
試験デザイン（図 2.7.6.8-1）

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

- 投与群 A：イムルネストラント単剤投与群
- 投与群 B：治験担当医師が選択した内分泌療法であるフルベストラント又はエキセメスタン単剤投与（標準内分泌療法）群
- 投与群 C：イムルネストラントとアベマシクリブの併用投与群

本試験では、治験実施計画書改訂版（a）及び改訂版（b）で、主要目的として、投与群 C と投与群 A の PFS の比較及び *ESR1* 変異検出集団の投与群 A と投与群 B の PFS の比較をそれぞれ追加した。以下にそれぞれの改訂概要を示す。本試験では 2 回の無益性を判断するための中間解析を予定したが、これらの改訂は最初の中間解析（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）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。なお、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、被験者を各投与群 1：1 の比で無作為に割り付けた。治験実施計画書(a)により投与群 C を追加後は、被験者を各投与群 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。

	変更の内容	変更の背景
治験実施計画書改訂版(a) （2021 年 10 月 8 日付改訂）	治験デザインに 3 つ目の投与群（imlunestrant とアベマシクリブの併用）を追加した。	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、アベマシクリブに対する FDA からの助言に基づき追加した。
治験実施計画書改訂版(b) （2022 年 8 月 17 日付改訂）	*ESR1* 変異検出集団における PFS に関する新たな主要目的及び評価項目を追加した。 *ESR1* 変異検出集団における OS に関する新たな副次目的及び評価項目を追加した。	HR+の転移・再発乳癌に対する既存の内分泌療法を受けた患者で *ESR1* 遺伝子変異が認められており、治療耐性の原因となる可能性が示唆されていた（Joselsohn et al. 2015）。 一方、経口 SERD である elacestrant の有効性を検証した第 3 相試験（EMERALD 試験）において *ESR1* 変異を有する ER+/HER2-の転移・再発乳癌に対して、従来の内分泌療法を上回る PFS 延長が確認された（Bidard et al. 2022）。



注：*ESR1* 変異の有無は、ベースライン時の血液検体を用いて、血漿中 ctDNA を Guardant 360 アッセイにより中央測定機関で判定した。
注：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、被験者を各投与群 1：1 の比で無作為に割り付けた。投与群 C を追加後は、被験者を各投与群 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。
略号：AI = アロマターゼ阻害剤、BID = 1 日 2 回、CDK = サイクリン依存性キナーゼ、ctDNA = 血中腫瘍 DNA、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、mTOR = 哺乳類ラパマイシン標的タンパク質、n = 被験者数、PI3K = ホスホイノシチド 3-キナーゼ、PO = 経口、QD = 1 日 1 回、R = 無作為化、SERD = 選択的エストロゲン受容体分解薬
Source = JZLC Protocol Section 1.2

図 2.7.6.8-1 試験デザイン（JZLC 試験）

対象被験者

ER+/HER2-の局所進行（根治的切除不能）又は転移・再発乳癌患者を対象とした。

加えて、以下の基準のうち一つを満たすこととした。

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

被験者数（データカットオフ時点）

	投与群 A	投与群 B		投与群 C
		エキセメスタン	フルベストラント	
計画例数	約 640 例			
登録例数	331	330		213
投与例数	326	32	292	209
完了例数	（試験継続中）			

治験薬の投与方法

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 を単剤で 1 日 1 回経口投与した。
投与群 B	フルベストラント：500 mg を単剤で初回、2 週後、4 週後、その後 4 週に 1 回筋肉内投与した。 エキセメスタン：28 日間を 1 サイクルとして、25 mg を単剤で 1 日 1 回経口投与した。
投与群 C	イムルネストラント：28 日間を 1 サイクルとして、400 mg を 1 日 1 回経口投与した。 アベマシクリブ：28 日間を 1 サイクルとして、150 mg を 1 日 2 回経口投与した。

投与期間

被験者に原疾患の増悪、許容できない毒性が認められる時点、被験者が同意を撤回する時点、又はその他の中止基準に該当する時点まで治験薬の投与を継続した。

解析方法

有効性

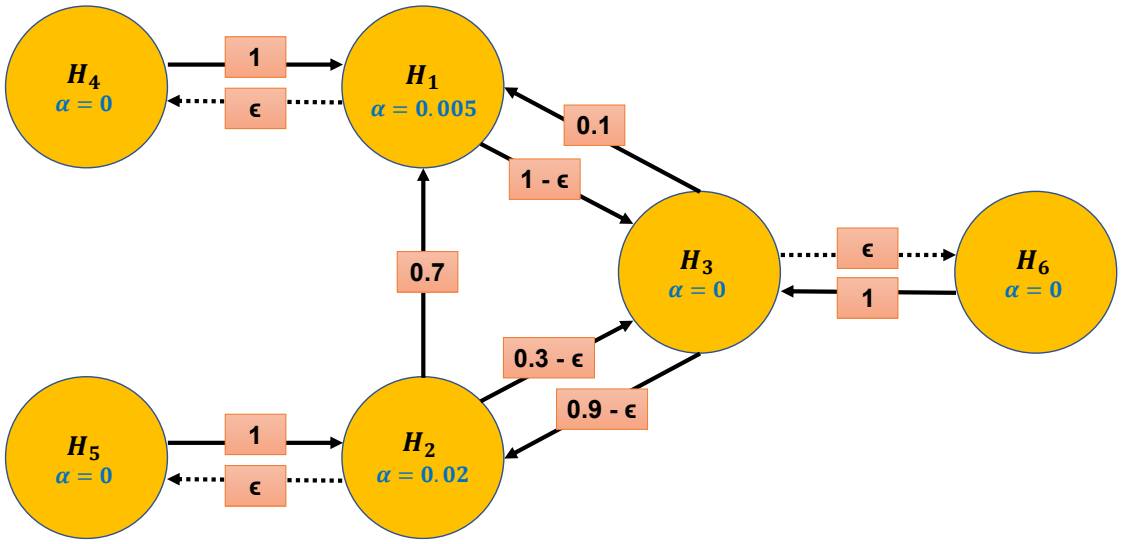
グラフィカルアプローチ

JZLC 試験では、3 つの主要評価項目と 3 つの主な副次評価項目を設定した上で、多重性調整のためにグラフィカルアプローチを用いた。

JZLC 試験の主要評価項目及び主な副次評価項目

	評価項目
主要評価項目	ITT 集団での投与群 A と投与群 B の PFS の比較
	ESR1 変異検出集団での投与群 A と投与群 B の PFS の比較
	ITT 集団での投与群 C と投与群 A の PFS の比較
主な副次評価項目	ITT 集団での投与群 A と投与群 B の OS の比較
	ESR1 変異検出集団での投与群 A と投与群 B の OS の比較
	ITT 集団での投与群 C と投与群 A の OS の比較

試験全体の第 1 種過誤の確率を制御するため、グラフィカルアプローチを用いて PFS に対する仮説を階層的に検定した。まず、試験全体の片側有意水準 0.025 を、ITT 集団での投与群 A と投与群 B の PFS の比較（図の H_1、$\alpha = 0.005$）、及び *ESR1* 変異検出集団での投与群 A と投与群 B の PFS の比較（図の H_2、$\alpha = 0.02$）に振り分けた。ITT 集団又は *ESR1* 変異検出集団のいずれかで投与群 A と投与群 B の PFS の比較検定の結果が統計学的に有意であった場合には、ITT 集団での投与群 C と投与群 A の PFS を検定することとした（図の H_3）。さらに、H_1、H_2、H_3 が有意であった場合には、それに対応する OS で同様に比較することとした（図の H_4、H_5、H_6）（図 2.7.6.8-2）。



H1: PFS between Arm A and Arm B in the ITT population
H2: PFS between Arm A and Arm B in the ESR1-mutation detected population
H3: PFS between Arm C and Arm A in the ITT population
H4: OS between Arm A and Arm B in the ITT population
H5: OS between Arm A and Arm B in the ESR1-mutation detected population
H6: OS between Arm C and Arm A in the ITT population

図 2.7.6.8-2　グラフィカルアプローチ：デザイン（JZLC 試験）

薬物動態／薬力学

イムルネストラントのクリアランス及び分布容積等の PK パラメータ、並びにその個体間変動を、非線形混合効果モデルを用いて推定した。

ESR1 変異の検出方法

ESR1 変異の有無を判定するため、バイオマーカー解析用の血漿検体をベースライン時（スクリーニング時及びサイクル 1 の 1 日目）に採取した。中国人被験者を除くすべての被験者の検体では、Guardant360 アッセイを用いた。中国では Guardant 360 アッセイが利用可能でなく、かつ中国国内で採取された検体を国外に持ち出すことが制限されているため、中国人被験者の検体では Burning Rock OncoScreenPlus 520 アッセイを用いた。測定した正確な遺伝子は両アッセイ間で異なるが、中国人被験者では、*ESR1* 遺伝子の結果のみが報告され、両アッセイで同一の *ESR1* 変異の定義を用いた。

両アッセイを用いて本試験の測定結果を比較する同等性試験の結果、陽性的中率及び陰性的中率が高く、両アッセイ間の結果の一貫性が示された。

解析対象集団

本試験では、以下のとおり解析対象集団を定義した。

解析対象集団	**説明**
ITT 集団	治験薬の投与を受けた又は正しい治験薬の投与を受けたか否かにかかわらず、治験薬に無作為割り付けされたすべての被験者（同時に組み入れられたかは問わない）。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（約 640 例）
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（約 440 例）
ESR1 変異検出集団	ITT 集団のうち、ベースライン時の血漿中 ctDNA 測定により *ESR1* 変異を評価可能な被験者で、*ESR1* 変異が検出された被験者集団
安全性解析対象集団	無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けたすべての被験者。実際の投与に従って被験者を解析した。

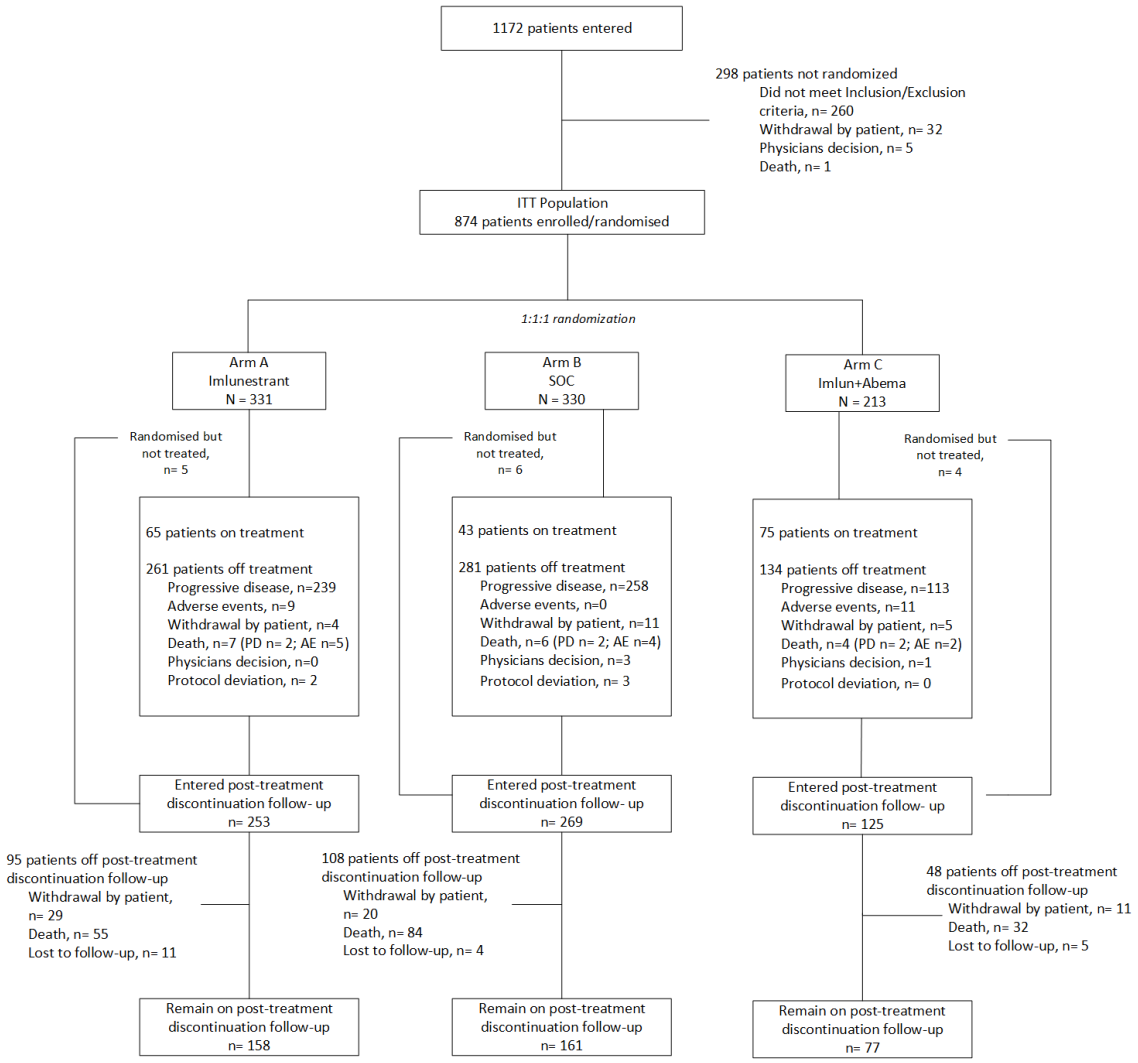
略号：ITT = intent to treat

2.7.6.8.2　試験成績

2.7.6.8.2.1　被験者の内訳

治験実施計画書(a)改訂前に 122 例を投与群 A と投与群 B に 1：1 で割り付けた。治験実施計画書(a)により投与群 C を追加後は各投与群 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。最終的に 874 例を割り付け（投与群 A：331 例、投与群 B：330 例、投与群 C：213 例）、859 例に治験薬を投与した（投与群 A：326 例、投与群 B：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：209 例）（図 2.7.6.8-3、表 2.7.6.8-1）。

ESR1 変異が検出された被験者は 323 例であった。*ESR1* 変異が検出された被験者は投与群 A でわずかに多かったものの、投与群間でおおむね均衡がとれていた（表 2.7.6.8-1）。



Abbreviations: Abema = abemaciclib; Imlun = imlunestrant; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; ITT = intention-to-treat; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

a　1:1:1 randomization occurred after implementation of Arm C.

Source = JZLC CSR Figure JZLC 4.1

図 2.7.6.8-3　被験者の内訳（JZLC 試験）

表 2.7.6.8-1　被験者の内訳と中止理由（JZLC 試験、ITT 集団及び *ESR1* 変異検出集団、投与群 A、投与群 B、及び投与群 C）

Category, n (%)	ITT Population			*ESR1*m-detected Population		
	Arm A Imlun N=331	**Arm B SOC N=330**	**Arm C Imlun+ Abema N=213**	**Arm A Imlun N=138**	**Arm B SOC N=118**	**Arm C Imlun+ Abema N=67**
Enrolled (randomized)						
Treated	326 (98.5)	324 (98.2)	209 (98.1)	137 (99.3)	117 (99.2)	66 (98.5)
Never treated	5 (1.5)	6 (1.8)	4 (1.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.5)
Discontinuation of all study treatment						
Progressive disease	239 (72.2)	258 (78.2)	113 (53.1)	111 (80.4)	103 (87.3)	35 (52.2)
Adverse event	9 (2.7)	0	11 (5.2)	4 (2.9)	0	3 (4.5)
Withdrawal by subject	4 (1.2)	11 (3.3)	5 (2.3)	1 (0.7)	6 (5.1)	1 (1.5)
Death	7 (2.1)	6 (1.8)	4 (1.9)	4 (2.9)	2 (1.7)	2 (3.0)
Physician decision	0	3 (0.9)	1 (0.5)	0	0	0
Protocol deviation	2 (0.6)	3 (0.9)	0	0	2 (1.7)	0
On post treatment discontinuation follow up	158 (47.7)	161 (48.8)	77 (36.2)	72 (52.2)	55 (46.6)	20 (29.9)
Off post treatment discontinuation follow up	95 (28.7)	108 (32.7)	48 (22.5)	43 (31.2)	53 (44.9)	16 (23.9)
Death	55 (16.6)	84 (25.5)	32 (15.0)	28 (20.3)	46 (39.0)	9 (13.4)
Lost to follow up	11 (3.3)	4 (1.2)	5 (2.3)	5 (3.6)	0	3 (4.5)
Withdrawal by subject	29 (8.8)	20 (6.1)	11 (5.2)	10 (7.2)	7 (5.9)	4 (6.0)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; *ESR1*m = *ESR1* mutation detected; Imlun = imlunestrant; ITT = intention to treat; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

Source: JZLC CSR Table JZLC 4.1, Table JZLC 4.2

2.7.6.8.2.2　被験者背景及び疾患特性

ITT 集団

ITT 集団 874 例（全投与群）の年齢の中央値は 61.0 歳（最小値～最大値：27～89 歳）であった。被験者の多くが白人（488 例、55.8%）であり、59.8%が CDK4/6 阻害剤による前治療を受けていた。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は ER+/HER2-の局所進行（根治的切除不能）又は転移・再発乳癌患者の典型的なパターンを示しており、かつ投与群間でおおむね同様であった（表 2.7.6.8-2、表 2.7.6.8-3）。

ESR1 変異検出集団

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は各投与群間でおおむね同様であった。

表 2.7.6.8-2　被験者背景（JZLC 試験、ITT 集団及び *ESR1*-変異検出集団、投与群 A、投与群 B、及び投与群 C）

Category	ITT Population			*ESR1*m-detected Population		
	Arm A Imlun N=331	**Arm B SOC N=330**	**Arm C Imlun+ Abema N=213**	**Arm A Imlun N=138**	**Arm B SOC N=118**	**Arm C Imlun+ Abema N=67**
Age (years)						
Median	61.0	62.0	62.0	61.0	59.5	63.0
Range	28-87	27-89	36-87	28-85	33-85	37-80
< 65	211 (63.7)	197 (59.7)	122 (57.3)	91 (65.9)	78 (66.1)	38 (56.7)
≥65	120 (36.3)	133 (40.3)	91 (42.7)	47 (34.1)	40 (33.9)	29 (43.3)
65-74	82 (24.8)	83 (25.2)	64 (30.0)	31 (22.5)	24 (20.3)	21 (31.3)
75-84	32 (9.7)	44 (13.3)	23 (10.8)	14 (10.1)	15 (12.7)	8 (11.9)
≥85	6 (1.8)	6 (1.8)	4 (1.9)	2 (1.4)	1 (0.8)	0
Sex, n (%)						
Female	327 (98.8)	329 (99.7)	211 (99.1)	138 (100)	118 (100)	67 (100)
Male	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.9)	0	0	0
Weight, kg						
Median	66.95	67.45	65.30	69.40	69.80	65.90
Range	37.0-142.7	38.0-129.1	38.9-122.1	42.5-111.0	38.0-127.3	47.0-114.8
Race, n (%)						
White	186 (56.2)	191 (57.9)	111 (52.1)	80 (58.0)	76 (64.4)	42 (62.7)
Black or African American	11 (3.3)	7 (2.1)	8 (3.8)	7 (5.1)	3 (2.5)	1 (1.5)
Asian	92 (27.8)	96 (29.1)	72 (33.8)	35 (25.4)	31 (26.3)	18 (26.9)
American Indian or Alaska native	23 (6.9)	16 (4.8)	3 (1.4)	7 (5.1)	3 (2.5)	0
Multiple	2 (0.6)	7 (2.1)	3 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Missing	17 (5.1)	13 (3.9)	16 (7.5)	8 (5.8)	4 (3.4)	6 (9.0)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	79 (23.9)	80 (24.2)	37 (17.4)	25 (18.1)	23 (19.5)	9 (13.4)
Not Hispanic or Latino	218 (65.9)	216 (65.5)	148 (69.5)	98 (71.0)	83 (70.3)	48 (71.6)
Not Reported	33 (10.0)	34 (10.3)	27 (12.7)	14 (10.1)	12 (10.2)	9 (13.4)
Region, n (%)						
East Asia	83 (25.1)	84 (25.5)	66 (31.0)	30 (21.7)	26 (22.0)	17 (25.4)
North America/Western Europe	127 (38.4)	127 (38.5)	95 (44.6)	63 (45.7)	54 (45.8)	36 (53.7)
Other	121 (36.6)	119 (36.1)	52 (24.4)	45 (32.6)	38 (32.2)	14 (20.9)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; Imlun = imlunestrant; *ESR1*m = *ESR1* mutation detected; ITT = intention to treat; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

Source: JZLC CSR Table JZLC 4.5

表 2.7.6.8-3　疾患特性（JZLC 試験、ITT 集団及び *ESR1*-変異検出集団、投与群 A、投与群 B、及び投与群 C）

Category	ITT Population			*ESR1*m-detected Population		
	Arm A Imlun N=331	**Arm B SOC N=330**	**Arm C Imlun+ Abema N=213**	**Arm A Imlun N=138**	**Arm B SOC N=118**	**Arm C Imlun+ Abema N=67**
Median duration of disease, months (Q1-Q3)	45 (24, 95)	46 (22, 103)	44 (25, 105)	40 (24, 98)	46 (22, 128)	39 (25, 82)
Initial pathological diagnosis type, n (%)						
Carcinoma Ductal Breast	235 (71.0)	229 (69.4)	141 (66.2)	103 (74.6)	87 (73.7)	46 (68.7)
Carcinoma Lobular Breast	32 (9.7)	34 (10.3)	30 (14.1)	11 (8.0)	12 (10.2)	7 (10.4)
Adenocarcinoma, Breast	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Carcinoma, Breast	54 (16.3)	64 (19.4)	38 (17.8)	21 (15.2)	18 (15.3)	14 (20.9)
Other	9 (2.7)	2 (0.6)	4 (1.9)	3 (2.2)	1 (0.8)	0
Disease stage at study entry, n (%)						
I	0	0	0	0	0	0
II	0	0	0	0	0	0
IIIB/IIIC	14 (4.2)	9 (2.7)	4 (1.9)	4 (2.9)	1 (0.8)	2 (3.0)
IV	317 (95.8)	321 (97.3)	209 (98.1)	134 (97.1)	117 (99.2)	65 (97.0)
Initial Histopathological diagnosis: Grade, n (%)						
1	30 (9.1)	26 (7.9)	18 (8.5)	11 (8.0)	5 (4.2)	6 (9.0)
2	159 (48.0)	180 (54.5)	125 (58.7)	68 (49.3)	69 (58.5)	36 (53.7)
3	77 (23.3)	68 (20.6)	33 (15.5)	34 (24.6)	26 (22.0)	14 (20.9)
Not assessed	54 (16.3)	46 (13.9)	28 (13.1)	22 (15.9)	16 (13.6)	8 (11.9)
ECOG PS, n (%)						
0	219 (66.2)	208 (63.0)	142 (66.7)	85 (61.6)	77 (65.3)	44 (65.7)
1	112 (33.8)	122 (37.0)	71 (33.3)	53 (38.4)	41 (34.7)	23 (34.3)
Baseline Menopausal Satus						
Post menopausal	278 (84.0)	284 (86.1)	184 (86.4)	122 (88.4)	105 (89.0)	60 (89.6)
Pre menoposal	49 (14.8)	45 (13.6)	27 (12.7)	16 (11.6)	13 (11.0)	7 (10.4)
Missing	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.9)	0	0	0
***ESR1* mutation status, n (%)**						
Detected	138 (41.7)	118 (35.8)	67 (31.5)	138 (100)	118 (100)	67 (100)
Not detected	193 (58.3)	212 (64.2)	146 (68.6)	0	0	0
ER Status, n (%)						
Positive	331 (100)	330 (100)	213 (100)	138 (100)	118 (100)	67 (100)
Negative	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0
HER2 status per ASCO guidelines[a], n (%)						
Negative	331 (100)	330 (100)	212 (99.5)	138 (100)	118 (100)	66 (98.5)
Positive	0	0	0	0	0	0
Missing	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.5)
HER2 IHC status[b], n (%)						
Negative (IHC 0)	143 (43.2)	159 (48.2)	82 (38.5)	55 (39.9)	59 (50.0)	23 (34.3)
Low (IHC 1+, IHC 2+/FISH-)	139 (42.0)	125 (37.9)	96 (45.1)	60 (43.5)	40 (33.9)	31 (46.3)
Unknown	5 (1.5)	2 (0.6)	3 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.8)	2 (3.0)
Missing	44 (13.3)	44 (13.3)	32 (15.0)	21 (15.2)	18 (15.3)	11 (16.4)

Category	ITT Population			*ESR1*m-detected Population		
	Arm A Imlun N=331	Arm B SOC N=330	Arm C Imlun+ Abema N=213	Arm A Imlun N=138	Arm B SOC N=118	Arm C Imlun+ Abema N=67
PgR Status, n (%)						
Positive	257 (77.6)	260 (78.8)	158 (74.2)	109 (79.0)	97 (82.2)	58 (86.6)
Negative	70 (21.1)	67 (20.3)	53 (24.9)	26 (18.8)	21 (17.8)	9 (13.4)
Unknown	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.5)	2 (1.4)	0	0
Missing	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0

Abbreviations: Abema = abemaciclib; ASCO = American Society of Clinical Oncology; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ER = estrogen receptor; *ESR1*m = *ESR1* mutation detected; FISH = fluorescence in situ hybridization; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; Imlun = imlunestrant; ITT = intention to treat; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; PgR = progesterone receptor; Q = quartile; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

a As reported by investigators.

b Derived from IHC score when reported. A total of 130 patients had tumors with missing/unknown IHC scores.

Source: JZLC CSR Table JZLC 4.6

2.7.6.8.2.3 前治療状況

ITT 集団 874 例のうち、282 例（32.3%）は前治療として AI 単剤又は CDK4/6 阻害剤との併用での（ネオ）アジュバント内分泌療法中の再発後、又は治療完了後 12 ヵ月以内の再発後に、本試験に登録された。205 例（23.5%）は、（ネオ）アジュバント内分泌療法完了後 12 ヵ月を超えてからの再発に対する AI 単剤又は CDK4/6 阻害剤との併用での内分泌治療後に本試験に登録された[1]。また、356 例（40.7%）は初回診断時に転移・再発乳癌を有しており AI 単剤又は CDK4/6 阻害剤との併用で内分泌療法を受けていた。218 例（24.9%）は AI に加えてタモキシフェンの投与も受けていた。257 例（29.4%）は以前に 2 ライン以上の内分泌療法を受けていた。

無作為割付時の層別因子である CDK4/6 阻害剤の投与を受けた被験者の割合は、投与群間でおおむね均衡していた（表 2.7.6.8-4）。被験者の大多数は局所進行（根治的切除不能）又は転移・再発乳癌に対する治療として CDK4/6 阻害剤の投与を受けており、CDK4/6 阻害剤をファーストライン治療として推奨している現行の治療ガイドラインと一貫していた。最も多く投与されていた CDK4/6 阻害剤はパルボシクリブ（38.7%）であり、次いで多かったのは ribociclib（16.4%）、アベマシクリブ（4.1%）、及び dalpiciclib（0.6%）であった。

[1] 承認審査に係る情報公表時に誤記を修正

表 2.7.6.8-4 前治療状況のまとめ（JZLC 試験、ITT 集団及び ESR1 変異検出集団、投与群 A、投与群 B、及び投与群 C）

Category, n (%)	ITT Population			*ESR1*m-detected Population		
	Arm A Imlun N=331	**Arm B SOC N=330**	**Arm C Imlun+ Abema N=213**	**Arm A Imlun N=138**	**Arm B SOC N=118**	**Arm C Imlun+ Abema N=67**
Prior anti-cancer therapy						
Surgical procedure	232 (70.1)	231 (70.0)	152 (71.4)	89 (64.5)	76 (64.4)	47 (70.1)
Radiotherapy	185 (55.9)	200 (60.6)	124 (58.2)	72 (52.2)	75 (63.6)	39 (58.2)
Systemic therapy	330 (99.7)[a]	330 (100)	213 (100)	138 (100)	118 (100)	67 (100)
Chemotherapy in (neo)adjuvant setting	136 (41.1)	138 (41.8)	90 (42.3)	42 (30.4)	40 (33.9)	20 (29.9)
Line of therapy in advanced setting						
First-line	109 (32.9)	113 (34.2)	63 (29.6)	30 (21.7)	23 (19.5)	15 (22.4)
Second-line	220 (66.5)	217 (65.8)	149 (70.0)	106 (76.8)	95 (80.5)	52 (77.6)
Prior ET in any setting						
Disease recurrence on or <12 months after completing adjuvant AI for EBC (prior ET in adjuvant setting only)	106 (32.0)	113 (34.2)	63 (29.6)	29 (21.0)	23 (19.5)	15 (22.4)
Disease recurrence >12 months after completing adjuvant ET for EBC and after AI ± CDK4/6i for ABC (prior ET in both adjuvant and metastatic setting)	76 (23.0)	76 (23.0)	53 (24.9)	30 (21.7)	32 (27.1)	14 (20.9)
Disease progression on AI with or without CDK4/6i for de novo MBC (prior ET in metastatic setting only)	132 (39.9)	132 (40.0)	92 (43.2)	71 (51.4)	59 (50.0)	37 (55.2)
Prior lines of ET in any setting						
0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
1	230 (69.5)	238 (72.1)	147 (69.0)	101 (73.2)	80 (67.8)	52 (77.6)
≥ 2	100 (30.2)	91 (27.6)	66 (31.0)	37 (26.8)	38 (32.2)	15 (22.4)
Types of prior ET in any setting						
AI	237 (71.6)	255 (77.3)	161 (75.6)	106 (76.8)	85 (72.0)	55 (82.1)
Tamoxifen	1 (0.3)	0	0	1 (0.7)	0	0
AI and Tamoxifen	92 (27.8)	74 (22.4)	52 (24.4)	31 (22.5)	33 (28.0)	12 (17.9)
Endocrine resistance [b]						
Primary	25 (7.6)	36 (10.9)	16 (7.5)	0	0	0
1st exposure to ET as ET alone	17 (5.1)	26 (7.9)	12 (5.6)	0	0	0
1st exposure to ET as ET+CDK4/6i	8 (2.4)	10 (3.0)	4 (1.9)	0	0	0
Secondary	305 (92.1)	293 (88.8)	197 (92.5)	138 (100)	118 (100)	67 (100)
1st exposure to ET as ET alone	186 (56.2)	179 (54.2)	112 (52.6)	73 (52.9)	64 (54.2)	28 (41.8)
1st exposure to ET as ET+CDK4/6i	119 (36.0)	114 (34.5)	85 (39.9)	65 (47.1)	54 (45.8)	39 (58.2)
Prior CDK4/6i in any setting	195 (58.9)	189 (57.3)	139 (65.3)	93 (67.4)	85 (72.0)	53 (79.1)
Adjuvant	14 (4.2)	15 (4.5)	7 (3.3)	3 (2.2)	3 (2.5)	4 (6.0)
Recurrence during CDK4/6i therapy	7 (2.1)	6 (1.8)	4 (1.9)	2 (1.4)	1 (0.8)	2 (3.0)
Recurrence after CDK4/6i therapy	6 (1.8)	9 (2.7)	3 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.7)	2 (3.0)

Category, n (%)	ITT Population			*ESR1*m-detected Population		
	Arm A Imlun N=331	**Arm B SOC N=330**	**Arm C Imlun+ Abema N=213**	**Arm A Imlun N=138**	**Arm B SOC N=118**	**Arm C Imlun+ Abema N=67**
ABC	181 (54.7)	174 (52.7)	132 (62.0)	90 (65.2)	82 (69.5)	49 (73.1)
Duration < 12 months	50 (15.1)	41 (12.4)	40 (18.8)	14 (10.1)	16 (13.6)	13 (19.4)
0-6 months	19 (5.7)	13 (3.9)	19 (8.9)	2 (1.4)	4 (3.4)	5 (7.5)
6-12 months	31 (9.4)	28 (8.5)	21 (9.9)	12 (8.7)	12 (10.2)	8 (11.9)
Duration ≥ 12 months	131 (39.6)	133 (40.3)	92 (43.2)	76 (55.1)	66 (55.9)	36 (53.7)
12-18 months	32 (9.7)	25 (7.6)	20 (9.4)	18 (13.0)	11 (9.3)	8 (11.9)
≥ 18 months	99 (29.9)	108 (32.7)	72 (33.8)	58 (42.0)	55 (46.6)	28 (41.8)
Type of prior CDK4/6i in ABC						
Palbociclib	112 (33.8)	121 (36.7)	86 (40.4)	63 (45.7)	58 (49.2)	28 (41.8)
Ribociclib	54 (16.3)	47 (14.2)	34 (16.0)	22 (15.9)	22 (18.6)	16 (23.9)
Abemaciclib	15 (4.5)	5 (1.5)	10 (4.7)	5 (3.6)	2 (1.7)	4 (6.0)
Dalpiciclib	0	1 (0.3)	1 (0.5)	0	0	0
Median prior CDK4/6i duration in ABC, months (range)						
Palbociclib	22.3 (0.7-108.0)	23.9 (2.6-83.1)	23.2 (0.0-69.7)	23.3 (0.7-85.1)	24.0 (4.4-83.1)	23.7 (5.0-65.3)
Ribociclib	17.3 (1.9-67.5)	21.1 (1.0-69.1)	16.5 (1.8-67.2)	27.8 (7.4-67.5)	21.4 (1.0-58.0)	16.5 (1.8-55.7)
Abemaciclib	11.0 (5.8-48.1)	10.8 (4.1-20.2)	20.2 (3.0-40.2)	10.7 (8.3-21.4)	14.4 (10.8-17.9)	20.2 (14.4-29.2)

Abbreviations: ABC = locally advanced/metastatic breast cancer; Abema = abemaciclib; AI = aromatase inhibitor; CDK4/6i = cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor; EBC = early breast cancer; ESMO = European Society for Medical Oncology; *ESR1*m = estrogen receptor 1 mutation detected; ET = endocrine therapy; Imlun = imlunestrant; ITT = intention to treat; MBC = metastatic breast cancer; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

a 1 patient in the **imlunestrant** arm did not receive any prior systemic therapy (protocol deviation).

b Derived for the patients who have received previous endocrine therapy using the ESMO criteria (Cardoso et al. 2024).

Source: JZLC CSR Table JZLC 4.8, Table JZLC 4.9.

2.7.6.8.2.4 治験薬曝露状況

治験薬を投与された全被験者の投与サイクル数の中央値（最小値～最大値）は、以下のとおりであった（表 2.7.6.8-5）。

いずれの投与群でも、治験薬の減量、休薬、及び投与延期となった原因のほとんどが有害事象であった。

表 2.7.6.8-5 治験薬曝露状況のまとめ
（JZLC 試験、ITT 集団、投与群 A、投与群 B、及び投与群 C）

Category	Arm A Imlun N=327	Arm B SOC N=324		Arm C Imlun+Abema N=208	
		Fulvestrant N=292	Exemestane N=32	Imlun N=208	Abema N=208
Cycles received per patient, median (min-max)	6 (1-32)	5 (1-32)	7 (1-25)	9 (1-28)	9 (1-28)
Relative dose intensity, % median (Q1-Q3)[a]	99.67 (97.34-100.00)	100.00 (100.00-100.00)	100.00 (98.86-101.14)	97.74 (88.82-99.81)	88.85 (64.99-97.89)
Dose withheld, n (%)	57 (17.4)	NA[b]	3 (9.4)	104 (50.0)	121 (58.2)
1 episode of dose withheld	46 (14.1)	NA[b]	3 (9.4)	60 (28.8)	57 (27.4)
2 episodes of dose withheld	6 (1.8)	NA[b]	0	23 (11.1)	36 (17.3)
≥3 episodes dose withheld	5 (1.5)	NA[b]	0	21 (10.1)	28 (13.5)
Reason for dose withheld, n (%)					
AEs	36 (11.0)	NA[b]	2 (6.3)	96 (46.2)	115 (55.3)
Scheduling conflict	3 (0.9)	NA[b]	0	3 (1.4)	3 (1.4)
Treatment availability	5 (1.5)	NA[b]	0	2 (1.0)	3 (1.4)
Other	16 (4.9)	NA[b]	1 (3.1)	8 (3.8)	8 (3.8)
Other epidemic/pandemic reasons/mitigations	1 (0.3)	NA[b]	0	0	0
Dose reductions n (%)	8 (2.4)	0	NA[c]	34 (16.3)	81 (38.9)
1 dose reduction	8 (2.4)	0	NA[c]	34 (16.3)	59 (28.4)
2 dose reductions	NA[c]	NA[c]	NA[c]	NA[c]	22 (10.6)
Reason for dose reductions, n (%)					
AEs	8 (2.4)	0	NA[c]	34 (16.3)	81 (38.9)
Injection delay fulvestrant[b], n (%)	NA	48 (16.4)	NA	NA	NA
1 dose delay	NA	41 (14.0)	NA	NA	NA
2 dose delays	NA	5 (1.7)	NA	NA	NA
≥3 dose delays	NA	2 (0.7)	NA	NA	NA
Reason for dose delays, n (%)					
AEs	NA	21 (7.2)	NA	NA	NA
Scheduling conflict	NA	30 (10.3)	NA	NA	NA
Dose re-escalation after reduction n (%)	0 (0)	NA	NA[c]	1 (0.5)	1 (0.5)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; AEs = adverse events; Imlun = imlunestrant; max = maximum; min = minimum; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; NA = not applicable; Q = quartile; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

a Relative dose intensity (%) = (dose intensity / planned dose intensity) × 100.

b Administration of fulvestrant injections later than required per protocol were counted as dose delays rather than dose withheld.

c Not allowed per protocol.

Source: JZLC CSR Table JZLC 4.11.

2.7.6.8.2.5 有効性

本項では、3 つの主要評価項目と 3 つの主な副次評価項目によるグラフィカルアプローチの結果を述べ、その後、3 つの主要評価項目の結果を要約する。その他の有効性の結果は第 2.7.3.3.2. 項参照のこと。

2.7.6.8.2.5.1 グラフィカルアプローチにより決定された有意水準のまとめ

*ESR1*変異検出集団で標準内分泌療法群（投与群B）と比較したときのイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）の PFS、及び ITT 集団でイムルネストラント単剤投与群（投与群 A）と比較したとき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）の PFS については、いずれもグラフィカルアプローチを用いた仮説検定で棄却された（表 2.7.6.8-6）。

表 2.7.6.8-6 グラフィカルアプローチにより決定された有意水準のまとめ
（JZLC 試験、ITT 集団）

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	No	0.049993
PFS between **imlunestrant** and **SOC** in the *ESR1*m-detected population	0.04	0.0008	Yes	NA (applied significance level: 0.04)
PFS between **imlun+abema** and **imlunestrant** in the ITT population	0	<0.0001	Yes	NA (applied significance level: 0.011996)
Key Secondary Endpoint (OS)				
OS between **imlunestrant** and **SOC** in the ITT population	0	0.0250	No	No alpha allocated
OS between **imlunestrant** and **SOC** in the *ESR1*m-detected population	0	0.0076	No	0.0000055[a]
OS between **imlun+abema** and **imlunestrant** in the ITT population	0	0.2540	No	0.0000016[a]

Abbreviations: Abema = abemaciclib; *ESR1*m = *ESR1* mutation; Imlun = imlunestrant; ITT = intention to treat; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care.
a Denote the overall significance level assigned to the OS endpoint.
Source: JZLC CSR Table JZLC.5.1.

2.7.6.8.2.5.2 イムルネストラント単剤投与、投与群 A と投与群 B の比較

ITT 集団

主要評価項目である治験担当医師が評価した PFS に、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）で統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.1158）（表 2.7.6.8-7）。

ESR1 変異検出集団

イムルネストラントの単剤投与によって PD 又は死亡のリスクは 38%減少し（ハザード比：0.617、95% CI：0.464～0.821）、治験担当医師が評価した PFS に投与群 B と比較して投与群 A で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められた（p=0.0008）（表 2.7.6.8-7）。PFS を主要評価項目とした非盲検試験の評価に対するバイアスを軽減するための重要な解析である BIRC 評価による PFS の結果は、治験担当医師が評価した PFS の結果と一貫していた（ハザード比：0.657、95% CI：0.469～0.920）。

表 2.7.6.8-7 有効性のまとめ（JZLC 試験、ITT 集団及び *ESR1* 変異検出集団、投与群 A、投与群 B、及び投与群 C）

	Imlun vs. SOC ITT Population N=661		**Imlun vs. SOC *ESR1*m-detected Population N=256**		**Imlun+Abema vs. Imlun Concurrent ITT Population N=426**	
	Arm A Imlun	**Arm B SOC**	**Arm A Imlun**	**Arm B SOC**	**Arm C Imlun+ Abema**	**Arm A Imlun**
	N=331	N=330	N=138	N=118	N=213	N=213
Primary Analysis: Investigator-Assessed PFS[a]						
Events, n (%)	237 (71.6)	253 (76.7)	109 (79.0)	102 (86.4)	114 (53.5)	149 (70.0)
Median PFS, months (95% CI)	5.6 (5.3, 7.3)	5.5 (4.6, 5.6)	5.5 (3.9, 7.4)	3.8 (3.7, 5.5)	9.4 (7.5, 11.9)	5.5 (3.8, 5.6)
HR (95% CI) stratified	0.867 (0.724, 1.039)		0.617 (0.464, 0.821)		0.569 (0.441, 0.733)	
p-value (2-sided) Log rank stratified	0.1158		0.0008		<0.0001	
6-month PFS rate (95% CI)	45.3 (39.7, 50.8)	42.6 (37.0, 48.2)	44.1 (35.5, 52.4)	32.1 (23.4, 41.1)	65.9 (58.8, 72.2)	40.3 (33.4, 47.0)
12-month PFS rate (95% CI)	29.5 (24.2, 34.9)	21.5 (16.9, 26.5)	24.5 (16.9, 32.9)	6.6 (2.7, 13.0)	41.8 (34.1, 49.3)	27.2 (20.7, 34.2)
Secondary Endpoint: BIRC-Assessed PFS[a]						
Events, n (%)	160 (48.3)	159 (48.2)	74 (53.6)	71 (60.2)	81 (38.0)	97 (45.5)
Median PFS, months (95% CI)	9.2 (7.3, 11.1)	7.4 (5.6, 9.4)	7.4 (4.8, 11.1)	5.5 (3.8, 6.7)	14.5 (11.4, -)	9.2 (5.5, 13.7)
HR (95% CI) stratified	0.928 (0.742, 1.160)		0.657 (0.469, 0.920)		0.617 (0.453, 0.841)	
6-month PFS rate (95% CI)	57.6 (51.6, 63.2)	53.3 (47.0, 59.2)	53.4 (44.0, 62.0)	40.0 (29.6, 50.1)	69.5 (62.3, 75.7)	54.3 (46.6, 61.4)
12-month PFS rate (95% CI)	43.6 (37.0, 50.0)	38.3 (31.6, 44.9)	37.2 (27.2, 47.2)	12.8 (5.0, 24.4)	57.2 (49.0, 64.5)	44.3 (35.8, 52.4)
Secondary Endpoint: Interim OS						
Events, n (%)	62 (18.7)	90 (27.3)	32 (23.2)	48 (40.7)	36 (16.9)	28 (13.1)
Median OS, months (95% CI)	NR (-, -)	26.8 (25.8, -)	NR (23.2, -)	21.2 (16.2, 26.8)	NR (-, -)	NR (23.3, -)
HR (95% CI) stratified	0.690 (0.498, 0.956)		0.546 (0.348, 0.856)		1.337 (0.810, 2.208)	
p-value (2-sided) Log rank stratified	0.0250		0.0076		0.2540	
Median follow-up time, months (95% CI)	16.1 (14.4, 17.0)	16.9 (15.4, 17.8)	16.4 (14.4, 18.2)	17.4 (16.0, 19.4)	13.7 (12.7, 15.1)	13.7 (12.4, 14.3)
Secondary Endpoint: ORR[a]						
ORR by Investigator, n/N_e (%)	32/262 (12.2)	21/251 (8.4)	16/112 (14.3)	7/91 (7.7)	45/167 (26.9)	20/169 (11.8)
ORR by BIRC, n/N_e (%)	41/241 (17.0)	19/205 (9.3)	17/104 (16.3)	4/77 (5.2)	43/137 (31.4)	27/160 (16.9)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; BIRC = blinded independent review committee; CI = confidence interval; ESR1m = estrogen receptor 1 mutation; HR = hazard ratio; Imlun = imlunestrant; ITT = intention-to-treat; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; Ne = measurable population per RECIST v1.1; NR = not reached ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RECIST v1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1; SOC = standard of care endocrine therapy.

a per RECIST v1.1.

Source: JZLC CSR Table JZLC 1.2

2.7.6.8.2.5.3 アベマシクリブとの併用投与、投与群 C と投与群 A の比較

ITT 集団（各投与群 213 例）

イムルネストラントとアベマシクリブの併用投与によって PD 又は死亡のリスクは 43%減少し（ハザード比：0.569、95% CI：0.441～0.733）、治験担当医師が評価した PFS に、イムルネストラント単剤投与群（投与群 A）と比較してイムルネストラントとアベマシクリブの併用投与群（投与群 C）で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められた（p<0.0001）。BIRC 評価による PFS の結果も、治験担当医師が評価した PFS の結果と一貫していた（ハザード比：0.617、95% CI：0.453～0.841）（表 2.7.6.8-7）。事前に規定したその他の有効性評価項目（ORR 及び CBR）にも、イムルネストラントとアベマシクリブの併用投与によって有益な結果が認められた。

投与群 C と投与群 A の OS のイベントは十分に集積されていない（到達度：15%、情報分数：25%）。本解析は早期に行われたため、両投与群の死亡例数に差が認められた。

2.7.6.8.2.6 安全性

2.7.6.8.2.6.1 イムルネストラント単剤投与、投与群 A と投与群 B の比較

投与群 A 及び投与群 B の TEAE の概要を表 2.7.6.8-8 に示す。イムルネストラント単剤投与の安全性プロファイルは、経口剤、SERD の作用機序、及び局所進行（根治的切除不能）又は転移・再発乳癌患者でよくみられる事象と一貫していた。ほとんどの TEAE の発現割合は投与群間で同程度であり、重症度は大部分で低グレード（グレード 1 又は 2）であった。投与群 A で多く報告された TEAE は疲労、下痢、及び悪心であった。これらの事象は徴候及び症状が容易に検出可能であり、大部分は治験薬投与初期にみられた。下痢及び疲労の発現割合は投与群 A で高かったが、重症度は大部分で低グレード（グレード 1 又は 2）であった。グレード 3 以上の TEAE、TE-SAE、及び有害事象による死亡の発現割合は、投与群間で同程度であった。治験薬の投与中止又は減量に至った TEAE の発現割合は、いずれの投与群でも低かった。

表 2.7.6.8-8 有害事象の概要（JZLC 試験、安全性解析対象集団、投与群 A 及び投与群 B）

Category, n (%)	Arm A Imlunestrant N=327	Arm B SOC N=324
Patients with ≥ 1 TEAE	270 (82.6)	273 (84.3)
Patients with Grade 1 TEAE [a]	89 (27.2)	92 (28.4)
Patients with Grade 2 TEAE [a]	125 (38.2)	114 (35.2)
Patients with Grade ≥ 3 TEAE	56 (17.1)	67 (20.7)
Patients with Grade 3 TEAE [a]	46 (14.1)	54 (16.7)
Patients with Grade 4 TEAE [a]	4 (1.2)	7 (2.2)
Patients with ≥1 SAE[b]	34 (10.4)	38 (11.7)
Patients with AE leading to dose adjustment	34 (10.4)	23 (7.1)
Patients who discontinued study treatment due to AE	14 (4.3)	4 (1.2)
Patients who discontinued study treatment due to SAE	9 (2.8)	4 (1.2)
Patients who died due to AE on study treatment or within 30 days of discontinuation of study treatment [c]	5 (1.5) [d]	6 (1.9)

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; SAE = serious adverse event; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Includes patients with maximum CTCAE grade.

b Includes serious events that occurred during the study treatment and short-term follow-up.

c Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to AEs.

d One additional patient was reported to have died due to study disease but also experienced an SAE considered fatal by the investigator.

Source: JZLC CSR Table JZLC.5.31.

TEAE

すべての事象

全グレードの TEAE の発現割合は、投与群 A（82.6%）と投与群 B（84.3%）で同程度であった。TEAE の大多数はグレード 1 又は 2 であった（表 2.7.6.8-9、表 2.7.6.8-22）。

投与群 A で多く認められた全グレードの TEAE は*疲労*（臨床的に同義の PT を 1 つに統合して統合語とし、*斜体*で示した。以下同様）、下痢、及び悪心であった。このうち*疲労*及び下痢の発現割合は、投与群 B と比較して投与群 A で 5%超高かった。

投与群 B で多く認められた全グレードの TEAE は関節痛、*疲労*、及び悪心であった。

投与群 A と比較して投与群 B で発現割合が 5%超高かった全グレードの TEAE は、*注射部位反応*のみ（投与群 A：0%、投与群 B：8.0%）であり、治験薬のうちで唯一の注射剤であるフルベストラントを投与した群での発現割合は 8.9%であった。

表 2.7.6.8-9　5%以上の被験者に認められた TEAE
（JZLC 試験、安全性解析対象集団、投与群 A 及び投与群 B）

基本語又は統合語	PT or Consolidated Terms	Arm A Imlunestrant N=327		Arm B SOC N=324	
		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Patients with ≥1 TEAE, n (%)	**Patients with ≥1 TEAE, n (%)**	270 (82.6)	56 (17.1)	273 (84.3)	67 (20.7)
疲労	*Fatigue*	74 (22.6)	1 (0.3)	43 (13.3)	2 (0.6)
下痢	Diarrhoea	70 (21.4)	1 (0.3)	38 (11.7)	0
悪心	Nausea	56 (17.1)	1 (0.3)	42 (13.0)	0
関節痛	Arthralgia	46 (14.1)	2 (0.6)	46 (14.2)	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	41 (12.5)	3 (0.9)	41 (12.7)	3 (0.9)
背部痛	Back pain	35 (10.7)	2 (0.6)	23 (7.1)	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	34 (10.4)	1 (0.3)	33 (10.2)	2 (0.6)
貧血	*Anaemia*	33 (10.1)	7 (2.1)	41 (12.7)	9 (2.8)
便秘	Constipation	32 (9.8)	0	18 (5.6)	1 (0.3)
腹痛	*Abdominal pain*	29 (8.9)	1 (0.3)	18 (5.6)	2 (0.6)
嘔吐	Vomiting	29 (8.9)	2 (0.6)	16 (4.9)	1 (0.3)
咳嗽	*Cough*	28 (8.6)	0	15 (4.6)	0
頭痛	Headache	28 (8.6)	0	29 (9.0)	0
食欲減退	Decreased appetite	26 (8.0)	1 (0.3)	12 (3.7)	1 (0.3)
呼吸困難	*Dyspnoea*	25 (7.6)	2 (0.6)	18 (5.6)	3 (0.9)
ほてり	*Hot flush*	22 (6.7)	0	22 (6.8)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	*COVID-19*	21 (6.4)	0	25 (7.7)	1 (0.3)
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)
血小板減少症	*Thrombocytopenia*	18 (5.5)	3 (0.9)	16 (4.9)	4 (1.2)
白血球減少症	*Leukopenia*	17 (5.2)	2 (0.6)	15 (4.6)	0
好中球減少症	*Neutropenia*	17 (5.2)	7 (2.1)	15 (4.6)	6 (1.9)
発熱	Pyrexia	17 (5.2)	1 (0.3)	11 (3.4)	0
四肢痛	Pain in extremity	15 (4.6)	2 (0.6)	24 (7.4)	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)
高血糖	*Hyperglycaemia*	13 (4.0)	0	19 (5.9)	1 (0.3)
注射部位反応	*Injection site reaction*	0	0	26 (8.0)	0

Abbreviations: n = number of patients in the specific category; N = number of patients; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Consolidated terms are *italicized*.
Note: Table JZLC.8.194 provides a by-grade summary of TEAEs
Source: JZLC CSR Table JZLC.5.32.

グレード 3 以上の事象

グレード 3 以上の TEAE の発現割合は、投与群 A（17.1%）と投与群 B（20.7%）で同程度であった。これらの事象は主にグレード 3（投与群 A：14.1%、投与群 B：16.7%）（以下、同順）で

あり、グレード 4（1.2%、2.2%）及びグレード 5（1.8%、1.9%）の TEAE の発現割合はいずれの投与群でも低く、投与群間で同程度であった（表 2.7.6.8-9、表 2.7.6.8-22）。

多く認められたグレード 3 以上の TEAE は、いずれの投与群でも臨床検査値に関連する事象であり、発現割合は投与群間で同程度であった。グレード 3 以上の TEAE の発現割合に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

死亡

データカットオフ時点で、投与群 A で 62 例、投与群 B で 90 例が死亡した（表 2.7.6.8-10、表 2.7.6.8-24）。

投与期間中又は投与中止後 30 日以内に発現した有害事象による死亡の割合は、投与群 A で 1.5%（5 例）及び投与群 B で 1.9%（6 例）であり、いずれの投与群でも低かった。

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

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

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

表 2.7.6.8-10 死亡のまとめ（JZLC 試験、安全性解析対象集団、投与群 A 及び投与群 B）

Category, n (%)	Arm A Imlunestrant (N=327) n (%)	Arm B SOC (N=324) n (%)
Total deaths on therapy or within 30 days of treatment discontinuation	12 (3.7)	16 (4.9)
Total deaths after 30 days of treatment discontinuation	50 (15.3)	74 (22.8)

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; SOC = standard of care.
Source: JZLC CSR Table JZLC.5.35.

TE-SAE

試験期間中及び短期フォローアップ期

TE-SAE の発現割合は、投与群 A（10.4%）と投与群 B（11.4%）で同程度であった（表 2.7.6.8-11、表 2.7.6.8-25）。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%）及び*骨折*（5 例、1.5%）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。死亡に至った TE-SAE を発現した被験者は各群で 6 例（投与群 A：1.8%、投与群 B：1.9%）であった（表 2.7.6.8-11、表 2.7.6.8-24）。

[2] 承認審査に係る情報公表時に誤記を修正

長期フォローアップ期

長期的に重篤な毒性をモニタリングするため、長期フォローアップ期に移行した被験者では因果関係に関わらず SAE をモニタリングした。長期フォローアップ期間では、SAE の発現割合は投与群 A で 4.0%、投与群 B 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 日以降に発現した。

いずれの SAE も特定の発現パターンや安全性上の問題を示唆するものではなかった。PT に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.6.8-11　いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に認められた TE-SAE
（JZLC 試験、安全性解析対象集団、投与群 A 及び投与群 B）

基本語又は統合語		Arm A Imlunestrant N=327	Arm B SOC N=324
Patients with ≥1 TE-SAE [a], n (%)		34 (10.4)	37 (11.4)
胸水	Pleural effusion	4 (1.2)	0
心房細動	Atrial fibrillation	2 (0.6)	0
肺炎	*Pneumonia*	2 (0.6)	3 (0.9)
肺塞栓症	Pulmonary embolism	2 (0.6) [b]	0
発熱	Pyrexia	2 (0.6)	0
敗血症性ショック	Septic shock	2 (0.6)	0
骨折	*Fracture*	1 (0.3)	5 (1.5)
腹痛	*Abdominal pain*	1 (0.3)	2 (0.6)
心停止	Cardiac arrest	1 (0.3)	2 (0.6)
小腸閉塞	Small intestinal obstruction	0	2 (0.6)

Abbreviations: n = number of patients in the specific category; N = number of patients; PT = preferred term; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.

a　Includes TE-SAEs that occurred while on treatment or in short-term follow-up.

b　Considered related to imlunestrant by the investigator.

Note: Consolidated terms are *italicized*.

Source: JZLC CSR Table JZLC.5.34.

休薬、減量、中止に至った TEAE

休薬に至った TEAE

投与群 B では、2 例が発疹及び大腿骨頚部骨折（各 1 例）によりエキセメスタンを休薬した（表 2.7.6.8-12）。

表 2.7.6.8-12　いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に認められた休薬に至った TEAE
（JZLC 試験、安全性解析対象集団、投与群 A 及び投与群 B）

PT, n (%)		**Arm A Imlunestrant N=327**	**Arm B SOC N=324**
Patients reporting TEAEs leading to dose withheld/delays, n (%)		34 (10.4)	23 (7.1)
Patients reporting TEAEs leading to dose withheld, n (%)		34 (10.4)	2 (0.6)
嘔吐	Vomiting	5 (1.5)	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	3 (0.9)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	3 (0.9)	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
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
Patients reporting TEAEs leading to dose delay, n (%)		0	21 (6.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	0	5 (1.5)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0	3 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0	2 (0.6)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; PT = preferred term; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAEs listed are unconsolidated PTs.
Source: JZLC CSR Table JZLC.5.38.

減量に至った TEAE

投与群 A で減量に至った TEAE は 327 例中 8 例（2.4%）に認められ、発現割合は低かった（表 2.7.6.8-13）。

表 2.7.6.8-13　減量に至った TEAE
（JZLC 試験、安全性解析対象集団、投与群 A 及び投与群 B）

PT, n (%)		**Arm A Imlunestrant N=327**	**Arm B SOC N=324**
Patients reporting TEAEs leading to dose reduction, n (%)		8 (2.4)	0
TEAEs leading to dose reduction, n (%)			
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)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1 (0.3)	0
貧血	Anaemia	1 (0.3)	0
疲労	Fatigue	1 (0.3)	0
間質性肺疾患	Interstitial lung disease	1 (0.3)	0
悪心	Nausea	1 (0.3)	0
好中球減少症	Neutropenia	1 (0.3)	0
嘔吐	Vomiting	1 (0.3)	0

Abbreviations: n = number of patients in the specific category; N = number of patients; PT = Preferred Term; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAEs listed are unconsolidated PTs.
Source: JZLC CSR Table JZLC.5.39.

投与中止に至った TEAE

投与中止に至った TEAE（治験薬投与期間中の TEAE による死亡を含む）の発現割合は低く、投与群 A（4.3%）と投与群 B（1.2%）で同程度であった（表 2.7.6.8-14）。

表 2.7.6.8-14 投与中止に至った TEAE
（JZLC 試験、安全性解析対象集団、投与群 A 及び投与群 B）

PT, n (%)		Arm A Imlunestrant N=327	Arm B SOC N=324
Patients reporting TEAEs leading to treatment discontinuation, n (%) [a]		14 (4.3)	4 (1.2)
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
腹痛	Abdominal pain	1 (0.3)	0
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	1 (0.3) [a]	0
無力症	Asthenia	1 (0.3)	0
心停止	Cardiac arrest	1 (0.3) [a]	2 (0.6) [a]
仙骨骨折	Fractured sacrum	1 (0.3)	0
肝毒性	Hepatotoxicity	1 (0.3)	0
血液量減少性ショック	Hypovolaemic shock	1 (0.3) [a]	0
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	1 (0.3)	0
発熱	Pyrexia	1 (0.3)	0
右室不全	Right ventricular failure	1 (0.3) [a]	0
上部消化管出血	Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0.3) [a]	0
腹部感染	Abdominal infection	0	1 (0.3) [a]
血中カルシウム増加	Blood calcium increased	0	1 (0.3) [a]

Abbreviations: n = number of patients in the specific category; N = number of patients; PT = Preferred Term; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a Including patients who died due to TEAE during study treatment.
Note: TEAEs listed are unconsolidated PTs.
Source: JZLC CSR Table JZLC.5.40.

事前に規定した注目すべき事象

非臨床試験の毒性データ、並びに健康被験者を対象とした早期臨床試験及び実施中の臨床試験で認められた安全性データに基づき、アミノトランスフェラーゼ増加をイムルネストラント投与時の注目すべき有害事象とした。

アミノトランスフェラーゼ増加

全グレード及びグレード 3 以上のアミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は投与群 A（それぞれ 15.6%及び 1.2%）と投与群 B（それぞれ 14.8%及び 1.2%）で同程度であった。大部分は低グレードであり、用量調整を必要とせず、投与群 A では中止に至った被験者数は少なかった（1.2%）。

その他の安全性評価項目

本試験の安全性データのレビューに基づき、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。

下痢及び悪心はともに管理可能であり、これらの事象を発現した被験者の多くがイムルネストラントの投与を継続可能であった。

下痢

下痢は投与群 A で 2 番目に多く認められ（70 例、21.4%）、投与群 B（38 例、11.7%）と比較して発現割合が高かった。下痢の多くはグレード 1 であり（60 例、18.3%）、多くは初回投与後 1 ヵ月以内に発現し（36 例、11%）、いずれの投与群でも投与中止又は減量に至った下痢は認められなかった。

悪心

悪心は投与群 A で 3 番目に多く認められ（56 例、17.1%）、投与群 B（42 例、13%）と比較して発現割合が高かった。悪心の多くはグレード 1 であり（44 例、13.5%）、多くは初回投与後 1 ヵ月以内に発現した（36 例、11%）。投与中止に至った悪心は認められず、減量に至った悪心は 1 例にのみ認められた。

その他の安全性評価項目

血液学的検査、血液生化学検査、バイタルサイン、及び心電図データの解析結果から得られた所見は、TEAE の発現状況と一貫していた。

2.7.6.8.2.6.2 アベマシクリブとの併用投与、投与群 C と投与群 A の比較

投与群 C 及び投与群 A の TEAE の概要を表 2.7.6.8-15 に示す。全体として、イムルネストラントとアベマシクリブを併用投与したときの安全性プロファイルは、アベマシクリブ又はイムルネストラントを単剤投与したときに予想される安全性プロファイルと一貫していた。イムルネストラントとアベマシクリブを併用投与したときの新たな安全性上の懸念は認められなかった。

表 2.7.6.8-15　有害事象の概要（JZLC 試験、安全性解析対象集団、投与群 C 及び投与群 A）

Category, n (%)	Arm C Imlun+Abema N=208	Arm A Imlun N=327
Patients with ≥ 1 TEAE	204 (98.1)	270 (82.6)
Patients with Grade 1 TEAE [a]	21 (10.1)	89 (27.2)
Patients with Grade 2 TEAE [a]	82 (39.4)	125 (38.2)
Patients with Grade ≥ 3 TEAE	101 (48.6)	56 (17.1)
Patients with Grade 3 TEAE [a]	93 (44.7)	46 (14.1)
Patients with Grade 4 TEAE [a]	5 (2.4)	4 (1.2)
Patients with ≥1 SAE [b]	35 (16.8)	34 (10.4)
Patients with AE leading to dose adjustment	126 (60.6)	34 (10.4)
Patients who discontinued study treatment due to AE	13 (6.3)	14 (4.3)
Patients who discontinued study treatment due to SAE	5 (2.4)	9 (2.8)
Patients who died due to AE on study treatment or within 30 days of discontinuation of study treatment [c]	3 (1.4)	5 (1.5) [d]

Abbreviations: Abema = abemaciclib; AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; Imlun = imlunestrant; n = number of subjects in the specified category; N = number of subjects in analysis population; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Includes patients with maximum CTCAE grade.

b Includes serious events that occurred during the study treatment and short-term follow-up.

c Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to AEs.

d One additional patient was reported to have died due to study disease but also experienced an SAE considered fatal by the investigator.

Source: JZLC CSR Table JZLC.5.54.

TEAE

すべての事象

投与群 C で多く認められた TEAE は下痢、悪心、及び*好中球減少症*であり、アベマシクリブの安全性プロファイルと一貫していた。これらの事象は投与初期に認められ、臨床的な症状及び兆候、並びに臨床検査などの定期的なモニタリングによって検出可能であった。

TEAE の発現割合は投与群 A（82.6%）と比較して投与群 C（98.1%）で高かった（表 2.7.6.8-16、表 2.7.6.8-22）。下痢及び悪心（全グレード）が両投与群ともに多く認められた。

これらの事象の発現割合はイムルネストラント単剤投与と比較してイムルネストラントとアベマシクリブの併用投与で高かったものの、過去のアベマシクリブの知見とおおむね一貫していた。下痢、悪心、及び嘔吐、並びに臨床検査値に関連する事象（*好中球減少症*、*貧血*、及び*白血球減少症*）の発現割合は、投与群 A と比較して投与群 C で 20%以上高かった。

表 2.7.6.8-16　10%以上の被験者に認められた TEAE
（JZLC 試験、安全性解析対象集団、投与群 C 及び投与群 A）

基本語又は統合語	PT or Consolidated Terms	Arm C Imlun+Abema N=208		Arm A Imlun N=327	
		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Patients with ≥1 TEAE, n (%)	**Patients with ≥1 TEAE, n (%)**	204 (98.1)	101 (48.6)	270 (82.6)	56 (17.1)
下痢	Diarrhoea	179 (86.1)	17 (8.2)	70 (21.4)	1 (0.3)
悪心	Nausea	101 (48.6)	4 (1.9)	56 (17.1)	1 (0.3)
好中球減少症	*Neutropenia*	100 (48.1)	41 (19.7)	17 (5.2)	7 (2.1)
貧血	*Anaemia*	91 (43.8)	16 (7.7)	33 (10.1)	7 (2.1)
疲労	*Fatigue*	80 (38.5)	10 (4.8)	74 (22.6)	1 (0.3)
嘔吐	Vomiting	65 (31.3)	1 (0.5)	29 (8.9)	2 (0.6)
白血球減少症	*Leukopenia*	54 (26.0)	9 (4.3)	17 (5.2)	2 (0.6)
高クレアチニン血症	*Hypercreatininaemia*	45 (21.6)	2 (1.0)	9 (2.8)	1 (0.3)
腹痛	*Abdominal pain*	41 (19.7)	4 (1.9)	29 (8.9)	1 (0.3)
食欲減退	Decreased appetite	41 (19.7)	2 (1.0)	26 (8.0)	1 (0.3)
血小板減少症	*Thrombocytopenia*	38 (18.3)	3 (1.4)	18 (5.5)	3 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	34 (16.3)	5 (2.4)	41 (12.5)	3 (0.9)
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)
発疹	*Rash*	21 (10.1)	3 (1.4)	9 (2.8)	0
関節痛	Arthralgia	19 (9.1)	1 (0.5)	46 (14.1)	2 (0.6)
背部痛	Back pain	10 (4.8)	1 (0.5)	35 (10.7)	2 (0.6)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; Imlun = imlunestrant; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Consolidated terms are *italicized*.
Source: JZLC CSR Table JZLC.5.55.

グレード 3 以上の事象

グレード 3 以上の TEAE の発現割合は、投与群 A（17.1%）と比較して投与群 C（48.6%）で高かった（表 2.7.6.8-16、表 2.7.6.8-22）。この差は、血液学的検査関連事象（主に*好中球減少症*及び*貧血*）及び下痢によるものである。投与群 C で認められた大多数の事象はグレード 3 であり、グレード 4 の事象は 5 例、及びグレード 5 の事象は 3 例に認められた。

投与群 C に認められたグレード 4 の TEAE のほとんどは臨床検査に関する事象であった。これらは疾患進行に関連する事象であるか、又は臨床的な問題なく消失した。

死亡

データカットオフ時点で、投与群 A で 62 例、投与群 C で 36 例が死亡した（表 2.7.6.8-17、表 2.7.6.8-24）。

治験薬投与期間中又は投与中止後 30 日以内に発現した有害事象による死亡の割合は、投与群 C（1.4%、3 例）と投与群 A（1.5%、5 例）で同程度であった。

投与群 C で死亡した 3 例の死因は、それぞれ心筋梗塞、肺炎、及び不明であった。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（それぞれ 7[redacted] 及び 8[redacted] 歳）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。

長期フォローアップ期間中、投与群 C の 1 例が肺炎により死亡した。

表 2.7.6.8-17 死亡のまとめ（JZLC 試験、安全性解析対象集団、投与群 C 及び投与群 A）

Category, n (%)	Arm C Imlun+Abema N=208	Arm A Imlun N=327
Total deaths on therapy or within 30 days of treatment discontinuation	8 (3.8)	12 (3.7)
Total deaths after 30 days of treatment discontinuation	28 (13.5)	50 (15.3)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; Imlun = imlunestrant; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; ITT = intent to treat.
Source: JZLC CSR Table JZLC.5.57.

TE-SAE

試験期間中及び短期フォローアップ期

TE-SAE の発現割合は、投与群 A（10.4%）と比較して投与群 C（16.8%）で高かった（表 2.7.6.8-18、表 2.7.6.8-25）。

投与群 C で最も多く認められた TE-SAE は各 3 例に発現した*腹痛*及び*肺炎*であった。投与群 C で最も多く認められた TE-SAE の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であり、12 例（5.8%）に認められた。このうち、5 例に呼吸器感染症（肺炎、COVID-19、及び上気道感染）が認められた。

長期フォローアップ期

長期フォローアップ期間中、投与群 C で認められた SAE の発現割合は低かった。これらの事象は治験薬投与中止後約 30 日以降に認められ、いずれの SAE も治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

長期フォローアップ期間中に発現したいずれの SAE も、治験薬に関連する重大な安全性上の問題を示唆するものではなかった。

表 2.7.6.8-18　TE-SAE（JZLC 試験、安全性解析対象集団、投与群 C 及び投与群 A）

基本語又は統合語		Arm C Imlun+Abema N=208	Arm A Imlun N=327
Patients with ≥1 TE-SAE[a], n (%)		35 (16.8)	34 (10.4)
肺炎	*Pneumonia*	3 (1.4)[b]	2 (0.6)
腹痛	*Abdominal pain*	3 (1.4)	1 (0.3)
貧血	*Anaemia*	2 (1.0)	0
下痢	Diarrhoea	2 (1.0)	0
低カリウム血症	*Hypokalaemia*	2 (1.0)	0
顎骨壊死	Osteonecrosis of jaw	2 (1.0)	1 (0.3)
腎不全	Renal failure	2 (1.0)	0
心房細動	Atrial fibrillation	0	2 (0.6)
胸水	Pleural effusion	0	4 (1.2)
肺塞栓症	Pulmonary embolism	0	2 (0.6)
発熱	Pyrexia	0	2 (0.6)
敗血症性ショック	Septic shock	0	2 (0.6)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; Imlun = imlunestrant; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; PT = preferred term; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.

a　Includes TE-SAEs that occurred while on treatment or in short-term follow-up.

b　One pneumonia event was fatal, not considered related to study treatment by investigator.

Note: Consolidated terms are *italicized*.

Source: JZLC CSR Table JZLC.5.56.

休薬、減量、中止に至った TEAE

休薬に至った TEAE

投与群 C で休薬に至った TEAE は 208 例中 115 例（55.3%）に認められた（表 2.7.6.8-19）。

表 2.7.6.8-19　2 例以上の被験者に認められた休薬に至った TEAE（JZLC 試験、安全性解析対象集団、投与群 C 及び投与群 A）

PT, n (%)		Arm C Imlun+Abema N=208			Arm A Imlun N=327
		Any drug	Imlun [a]	Abema [a]	
Patients reporting TEAEs 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)

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

a　Dose withheld for each drug.

Note: TEAEs listed are unconsolidated PTs.

Source: JZLC CSR Table JZLC.5.59.

減量に至った TEAE

投与群 C で減量に至った TEAE は 208 例中 82 例（39.4%）に認められた（表 2.7.6.8-20）。

表 2.7.6.8-20　2 例以上の被験者に認められた減量に至った TEAE（JZLC 試験、安全性解析対象集団、投与群 C 及び投与群 A）

PT, n (%)		Arm C Imlun+Abema N=208			Arm A Imlun N=327
		Any Drug	Imlun [a]	Abema [a]	
Patients reporting TEAEs leading to dose reduction, n (%)		82 (39.4)	34 (16.3)	78 (37.5)	8 (2.4)
TEAEs leading to dose reduction, n (%)					
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)

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

a　Dose reduction for each drug.

Note: TEAEs listed are unconsolidated PTs.

Source: JZLC CSR Table JZLC.5.60.

投与中止に至った TEAE

投与中止に至った TEAE（治験薬投与期間中の TEAE による死亡を含む）の発現割合は低く、投与群 C（6.3%）と投与群 A（4.3%）で同程度であった（表 2.7.6.8-21）。

表 2.7.6.8-21 投与中止に至った TEAE（JZLC 試験、安全性解析対象集団、投与群 C 及び投与群 A）

PT, n (%)		Arm C Imlun+Abema N=208	Arm A Imlun N=327
Patients reporting TEAEs leading to treatment discontinuation, n (%) [a]		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: Abema = abemaciclib; Imlun = imlunestrant; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; PT = Preferred Term; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Including patients who died due to TEAE during study treatment.

Note: TEAEs listed are unconsolidated PTs.

Source: JZLC CSR Table JZLC.5.61.

事前に規定した注目すべき事象

アミノトランスフェラーゼ増加

全グレード及びグレード 3 以上のアミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は投与群 C と投与群 A で同程度であり、アベマシクリブの併用による毒性の増強は認められなかった。また、本事象の発現割合は投与群 B とも同程度であった。これはアベマシクリブの安全性プロファイルで予測される発現割合と一致している。投与群 C では、ほとんどの TEAE が低グレード（1 又は 2）であり、用量調整を必要とせず、中止に至った被験者数は少なかった（1.9%）。

その他の安全性評価項目

下痢

下痢は投与群 C で最も多く認められ（179 例、86.1%）、投与群 A（70 例、21.4%）と比較して発現割合が高かった。下痢の多くはグレード 1 であり、治験薬初回投与 1 ヵ月以内に発現し、管理可能であった。投与群 C で、投与中止に至った下痢は 1 例にのみ認められた。

投与群 C で認められた下痢の発現割合は、アベマシクリブを単剤投与したときの知見と一貫していた。

悪心

悪心は投与群 C で 2 番目に多く認められ（101 例、48.6%）、投与群 A（56 例、17.1%）と比較して発現割合が高かった。悪心の多くはグレード 1 であり、初回投与後 1 ヵ月以内に発現し、管理可能であった。この結果は、投与群 C で中止及び減量に至った悪心の発現割合が低かったことからも明らかであった。

投与群 C で認められた悪心の発現割合は、アベマシクリブの過去の知見と一貫していた。

その他の安全性評価項目

血液学的検査、血液生化学検査、バイタルサイン、及び心電図データの解析結果から得られた所見は、TEAE データの解析結果と一貫していた。

2.7.6.8.2.7 薬物動態

イムルネストラントとアベマシクリブの併用投与により、両薬物の薬物動態は影響を受けなかった。定常状態でのイムルネストラントの血漿中トラフ濃度の平均値は、アベマシクリブ併用の有無に関わらず非臨床試験より得られた EC_{80} の範囲（17～38 ng/mL）より高かった。

2.7.6.8.3 結論

イムルネストラント単剤投与

- ITT 集団では、主要評価項目である治験担当医師が評価した PFS に、標準内分泌療法と比較してイムルネストラント単剤投与で統計学的に有意な差は認められなかった。
- *ESR1* 変異検出集団では、主要評価項目である治験担当医師が評価した PFS に、標準内分泌療法と比較してイムルネストラント単剤投与で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められた。

- イムルネストラント単剤投与の安全性プロファイルは良好で、標準内分泌療法と同様であった。有害事象のために投与中止に至った被験者はわずかであり、減量に至った被験者も少数認められたが、これらは日常的なモニタリングによって管理可能であった。

アベマシクリブとの併用投与

- ITT 集団では、主要評価項目である治験担当医師が評価した PFS に、イムルネストラント単剤投与と比較してイムルネストラントとアベマシクリブの併用投与で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められ、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。
- イムルネストラントとアベマシクリブの併用投与の安全性プロファイルは、イムルネストラント単独投与又はアベマシクリブの安全性プロファイルとおおむね一致していた。

【参考文献】

1. 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
2. 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
3. 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

2.7.6.9 J2J-MC-JZLA 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項）

2.7.6.9.1 試験概要

標題

EMBER: A Phase 1a/1b Study of Imlunestrant Administered as Monotherapy and in Combination with Anticancer Therapies for Patients with ER+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and Other Select Non-Breast Cancers

実施医療機関数及び実施国

8 ヵ国 60 施設（米国、オーストラリア、ベルギー、フランス、日本、韓国、スペイン、台湾）

試験実施期間

試験開始日：2019 年 12 月 [redacted] 日

データカットオフ日：2023 年 3 月 [redacted] 日（試験継続中）

開発の相

第 1 相

目的及び評価項目

治験の目的	評価項目
主要目的	
• 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独投与及び他の抗がん剤と併用投与したときの第 2 相試験の推奨用量を検討する。	• DLT • 第 1b 相パート A～E での DLT に相当する毒性
副次目的	
• 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独投与及び他の抗がん剤と併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	• 安全性評価項目（下記に限定しない）： o TEAE、SAE、臨床検査、バイタルサイン、及び身体所見
• 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独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。	• イムルネストラントを単独投与及び他の抗がん剤と併用投与したときの血漿中イムルネストラント濃度
• 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、RECIST v1.1 に基づき、イムルネストラントを単独投与及び他の抗がん剤と併用投与したときの抗腫瘍効果を検討する。	• ORR • CBR • PFS • DoR • DCR

略号：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、ORR = 奏効率、PFS = 無増悪生存期間、PK = 薬物動態、RECIST = 固形がんの治療効果判定のためのガイドライン、SAE = 重篤な有害事象、TEAE = treatment-emergent adverse event（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）

試験デザイン

本試験は、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た多施設共同、非盲検試験であり、以下の 2 つの相からなる。

- 第 1a 相：イムルネストラントを単独投与する用量漸増試験（図 2.7.6.9-1）
- 第 1b 相：イムルネストラントを単独投与又は他の抗がん剤と併用投与する無作為化、用量拡大試験（図 2.7.6.9-2）

第 1a 相及び第 1b 相のコホート別に、対象被験者及び投与した治験薬を以下に示した。

対象被験者	コホート	投与した治験薬
第 1a 相		
ER+、HER2- MBC ER+、EEC	コホート A1～A6[a]	イムルネストラント（200、400、600、800、1200 mg）
第 1b 相		
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 [b]
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 コホート A5（1600 mg）は未実施

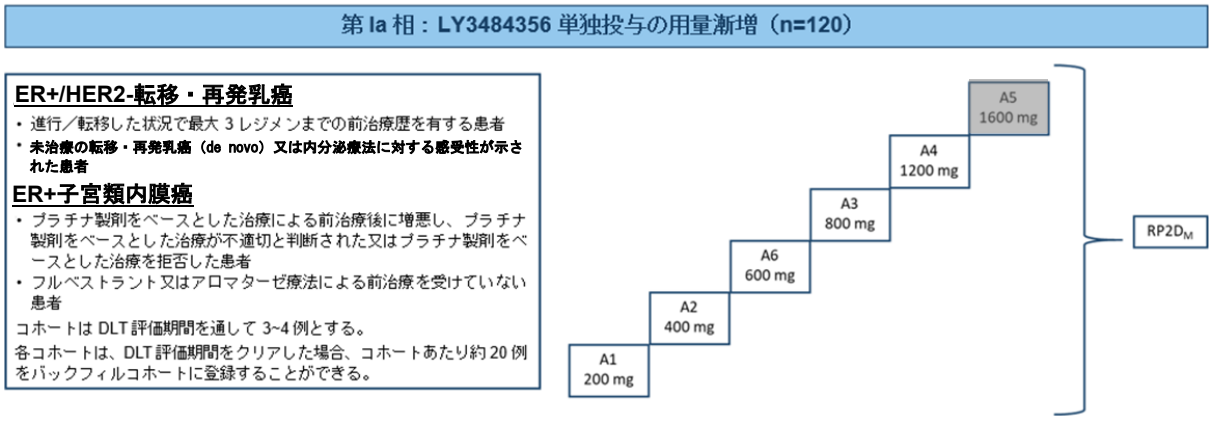
b 日本では未承認

第 1a 相

イムルネストラントを単独投与する i3+3 デザインによる用量漸増試験であった。28 日間を 1 サイクルとして、イムルネストラントを 1 日 1 回経口投与した。約 120 例を対象に、全コホートでサイクル 1（28 日間）を DLT 評価期間とした。当初は 200～1600 mg 1 日 1 回投与の 5 つの用量レベルを評価する計画であったが、それまでに得られていた安全性及び PK の結果に基づき第 2 相試験の推奨用量は 1200 mg よりも低い用量になると判断したため、用量レベル 5（1600 mg 1 日 1 回投与）は投与しなかった。用量レベル 3（800 mg 1 日 1 回投与）で 3 例以上が 1 サイクル目の投与を完了した後、適切な第 2 相試験の推奨用量を更に検討するために用量レベル 6（600 mg 1 日 1 回投与）を追加した。したがって、以下の 5 つの用量レベルを評価した。

- 用量レベル 1（コホート A1）：開始用量、200 mg 1 日 1 回投与
- 用量レベル 2（コホート A2）：400 mg 1 日 1 回投与
- 用量レベル 6（コホート A6）：600 mg 1 日 1 回投与
- 用量レベル 3（コホート A3）：800 mg 1 日 1 回投与
- 用量レベル 4（コホート A4）：1200 mg 1 日 1 回投与

本試験の初期にはカプセル剤を用い、市販予定製剤（錠剤）が使用可能となってからは錠剤を用いた。イムルネストラント 600 及び 800 mg を 1 日 1 回投与した少数の被験者集団でカプセル剤と錠剤の PK を比較した。



略号：DLT = 用量制限毒性、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、LY3484356 = イムルネストラント、n = 被験者数、$RP2D_M$ = 単独投与での第 2 相試験の推奨用量

注：日本では未治療の転移・再発乳癌（de novo）患者は組み入れないこととした（第 5.3.5.2.1 項 JZLA 試験治験実施計画書日本版補遺 ■■ で本記載を削除）。

注：規定したイムルネストラントの投与により DLT が発現した場合、被験者の安全性を確保するために、減量（一つ下の用量との中間用量）又は代替の投与スケジュールを探索することとした。

注：コホート A5（1600 mg）は未実施

Source = JZLA Protocol (d) Section 1.2.1

図 2.7.6.9-1　試験デザイン（JZLA 試験、第 1a 相）

第 1b 相

イムルネストラントを単独投与又は他の抗がん剤と併用投与する用量拡大試験であった。

各併用投与コホートで最初の 3～6 例は安全性導入の被験者とし、単独投与での第 2 相試験の推奨用量[注 1)] のイムルネストラントと各種標準治療の抗がん剤を併用投与した。各安全性導入群は、当該コホートに被験者を追加する前に、サイクル 1 の 28 日間（パート C の被験者は 21 日間）の DLT 評価期間を完了することとした。

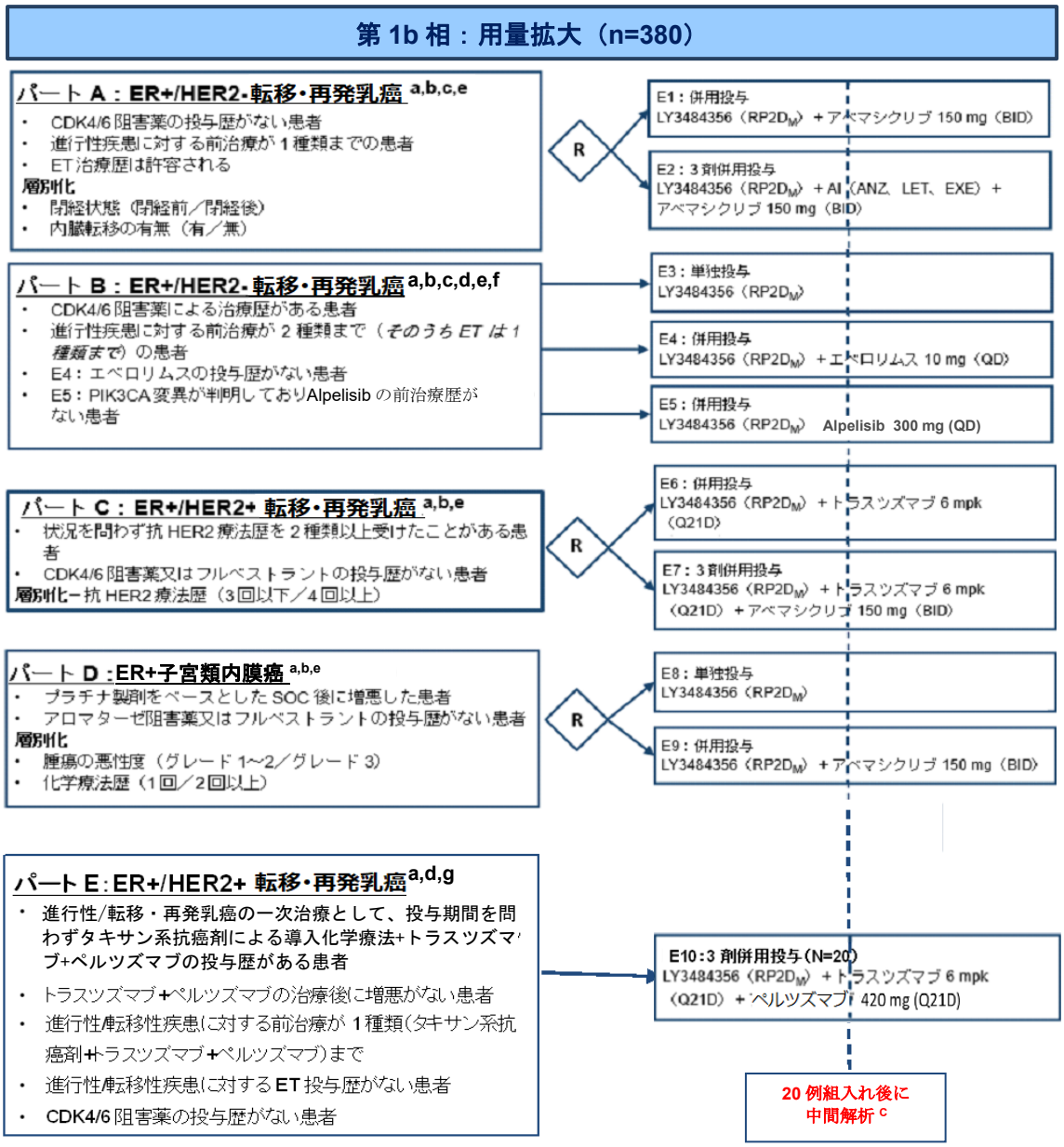
安全性導入時にイムルネストラントと標準治療の抗がん剤を併用投与したときの安全用量が確認された後、安全性導入に組み入れられた被験者を含む各併用投与コホートあたり最大約 40 例、合計 380 例の被験者を組み入れることとした。パート A、C、及び D では、適格性が確認された被験者を各コホート（E1 又は E2、E6 又は E7、及び E8 又は E9）に無作為に割り付けた。パート B 及び E では、適格性が確認された被験者を治験担当医師の選択に従い各コホート（E3、E4 又は E5、及び E10）に直接組み入れ、無作為割付けしなかった。

なお、パート E はオーストラリア及び米国のみを対象としたコホートであり、日本人は参加していない（第 5.3.5.2.1 項 JZLA 試験治験実施計画書補遺 [redacted] 参照）。

各被験者にイムルネストラントを単独又は以下の他の抗がん剤を併用投与した。

- アベマシクリブ
- アベマシクリブと各種 AI（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

注 1) 単独投与での第 2 相試験の推奨用量を当初 800 mg に決定したため、第 1b 相の各コホートでの初期の数例（計 26 例）は 800 mg で投与が開始された（表 2.7.6.9-2 脚注参照）。その後、第 2 相試験の推奨用量を最終的に 400 mg に決定したため、これらの被験者は 800 mg で投与を継続するか、400 mg に減量することとした。また、コホート E1 の 1 例は、サイクル 1 の 1 日目及び 2 日目に誤って 1600 mg を投与され、3 日目より正しい用量である 400 mg を投与された。



略号：AI＝アロマターゼ阻害剤、ANZ＝アナストロゾール、BID＝1 日 2 回、CDK4/6＝サイクリン依存性キナーゼ 4 及び 6、DLT＝用量制限毒性、ER+＝エストロゲン受容体陽性、ET＝内分泌療法、EXE＝エキセメスタン、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、LET＝レトロゾール、LY3484356＝イムルネストラント、mpk＝mg/kg、n＝被験者数、PIK3CA＝ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ触媒 α、Q21D＝21 日ごとに 1 回、QD＝1 日 1 回、R＝無作為化、$RP2D_M$＝単独投与での第 2 相試験の推奨用量、$RP2D_{M-1}$ =$RP2D_M$ の 1 段階低い用量、SOC＝標準治療

a　すべての併用投与コホートで最初のサイクルの DLT 評価のため、安全性導入で 3～6 例の被験者を観察した。併用投与の忍容性が許容できないと判断された場合、イムルネストラントを $RP2D_{M-1}$ に減量した。

b　すべてのコホート又はすべての地域で同時に開始できなかった。

c　未治療の転移・再発乳癌（de novo）を有する被験者又は過去に内分泌療法に対する感受性が示された被験者

d　コホート E3～E5 及び E10 への組入れは、治験担当医師の選択及びコホートの空き状況に応じて行った。

e　パート A～D では各コホートに約 20 例を組み入れた後に中間解析を実施した。

f　コホート E5 は日本では実施対象外

g　オーストラリア及び米国のみ対象

Source＝JZLA Protocol (d) Section 1.2.2, JZLA Protocol Addendum Revision [redacted] Section 1.2.2

図 2.7.6.9-2　試験デザイン（JZLA 試験、第 1b 相）

対象被験者

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。ただし、炎症性乳癌、症候性の中枢神経系転移、又はがん性髄膜炎を有する患者、重篤な全身疾患もしくは心疾患を合併している患者は除外した。

被験者数（2023 年 3 月 ■ 日のデータカットオフ時点）

	第 1a 相	第 1b 相				
		パート A	パート B	パート C	パート D	パート E
計画例数	約 500（第 1a 相：最大 120、第 1b 相：最大 380）					
登録例数	81	88	103	40	67	6
投与例数	81	85	103	39	64	6
完了例数	（試験継続中）					

治験薬の投与方法

本試験に組み入れられた被験者に、イムルネストラントを単独投与（第 1a 相及び第 1b 相）又はイムルネストラントを内分泌療法として個々の標準治療の抗がん剤と併用投与した（第 1b 相）。28 日間を 1 サイクルとして、イムルネストラントを 1 日 1 回経口投与した。標準治療の抗がん剤の投与は、日本を含む各国添付文書の用法・用量のとおりとした。規定した用量でのイムルネストラントの投与により DLT が発現した場合、臨床ベネフィットとしての十分な標的への結合を維持しつつ被験者の安全性を確保するために、減量（一つ下の用量との中間用量）又は代替の投与スケジュールを探索することとした。

28 日間を 1 サイクルとして、各投与日の投与 1 時間以上前から投与 2 時間後まで絶食し、ほぼ同時刻にイムルネストラントを投与した。

投与期間

被験者に原疾患の増悪、許容できない毒性が認められるまで、又は被験者が同意を撤回するまで治験薬の投与を継続した。イムルネストラントを他の抗がん剤と併用投与していた被験者が他の抗がん剤の投与を中止した場合、継続的な臨床ベネフィットが得られる場合に限り、イムルネストラントの投与を継続可能とした。同様に、被験者がイムルネストラントの投与を中止した場合も、継続的な臨床ベネフィットが得られる場合に限り、他の併用抗がん剤の継続投与を可能とした。

解析方法

有効性

第 1a 相では有効性の正式な統計学的仮説検定を実施しなかった。

ORR、CBR、及び DCR を各試験のパートで用量／コホート別に要約した。PFS 及び DoR 等のイベント発現までの時間に関する評価項目については、Kaplan-Meier 法を用いて、曲線、中央値、及び 95% CI を推定した。

評価項目	説明
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 の被験者の割合
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 の被験者 • 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
DCR	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 の被験者の割合
PFS	組み入れ又は無作為割付から、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
DoR	RECIST version 1.1 を用いた判定に基づく CR 又は PR のいずれか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

略号：CBR = 臨床的有用率、CR = 完全奏効、DCR = 病勢コントロール率、DoR = 奏効期間、ORR = 奏効率、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新ガイドライン、SD = 安定

安全性

治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者を対象に以下の安全性及び毒性を評価した。

TEAE（AESI を含む）を PT 及び統合語別に要約した。統合語は、MedDRA PT での過剰な精度を最小化し、データを適切に解釈するために、対応する用語の下に統合した臨床的に同義の PT である。統合語は*斜体*で示した。

各用量レベルでの DLT
有害事象（重症度及び治験薬との因果関係を含む）
DLT に相当する毒性（重症度及び治験薬との因果関係を含む）
SAE（治験薬との因果関係を含む）
用量調整に至った有害事象
有害事象又は死亡による治験薬の投与中止
治験薬の投与開始後に認められた臨床検査値の異常変動
治験薬の投与開始後に認められたバイタルサイン及び心電図の異常変動

略号：DLT = 用量制限毒性、SAE = 重篤な有害事象

薬物動態／薬力学

イムルネストラント単独投与時の C_{max}、t_{max}、及び AUC 等の PK パラメータを、ノンコンパートメント解析により算出した。イムルネストラントを他の抗がん剤と併用投与時の定常状態での血漿中イムルネストラント濃度をイムルネストラント単独投与時と比較した。また、イムルネストラントを他の抗がん剤と併用投与時の他の抗がん剤の PK を評価した。

薬力学的評価項目で曝露量－反応の関連性を探索的に評価するため、PK／薬力学解析を実施することとした（本結果は第 2.7.2 項参照）。

解析対象集団

本試験では、以下のとおり解析対象集団を定義した。

解析対象集団	説明
ITT 解析対象集団	投与群に割り当てられた被験者（実際に受けた投与ではなく、割り当てられた／無作為割付された投与群） 本解析対象集団をすべてのベースライン及び有効性の解析に使用した。本解析対象集団でベースラインに測定可能病変を有する被験者は、治療による奏効又は臨床ベネフィットの評価にも用いた。
ORR 評価可能集団	ベースラインに測定可能病変を有し、かつベースライン後 1 回以上画像検査を実施した被験者又はベースライン後の初回の画像検査前に PD のため試験を中止した被験者
CBR 評価可能集団	データカットオフ日の少なくとも 24 週間前に本試験に組み入れられた被験者
DCR 評価可能集団	ベースライン後 1 回以上画像検査を実施した被験者又はベースライン後の初回の画像検査前に PD のため試験を中止した被験者
PFS 評価可能集団	治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
DoR 評価可能集団	CR 又は PR が確認されたすべての被験者
安全性解析対象集団	本試験の適格性にかかわらず、組み入れられた／無作為割付された被験者のうち、いずれかの用量の治験薬投与を受けたすべての被験者 安全性評価は、被験者に割り当てられたコホートにかかわらず、当該被験者が実際に投与を受けた治験薬初回投与に基づき実施した。本解析対象集団をすべての治験薬投与、曝露状況、及び安全性の解析に使用した。
DLT 評価可能集団（第 1a 相のみ）	DLT 評価期間（サイクル 1）を完了し、サイクル 1 でイムルネストラントの予定用量の投与を 80%以上受けた、又は DLT のためサイクル 1 の完了前に治験薬の投与を中止もしくは試験を中止した被験者 DLT 評価期間を完了しなかった DLT 評価不能な被験者の有害事象を含む安全性情報も用量漸増の検討に用いた。
PK 解析対象集団	組み入れられた／無作為割付された被験者のうち、少なくとも 1 回全量のイムルネストラント投与を受け、ベースライン後に少なくとも 1 回評価可能な PK 検体が得られたすべての被験者
バイオマーカー解析対象集団	ITT 解析対象集団のうち、ベースライン及び治験薬投与後の測定結果が得られた被験者

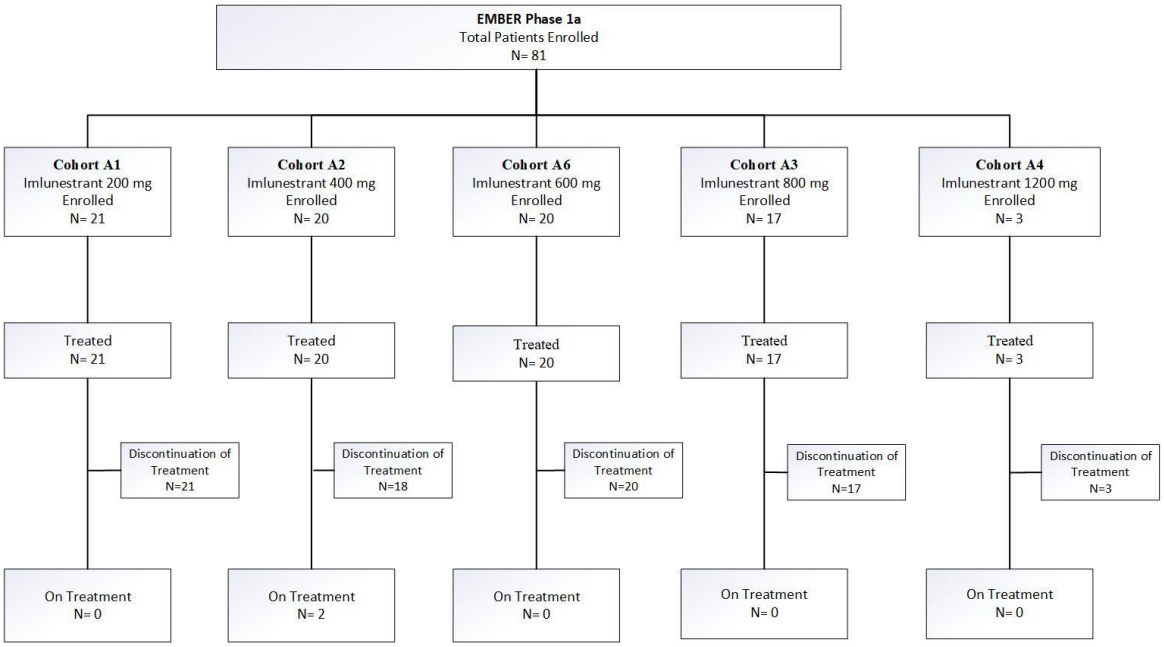
略号：CBR = 臨床的有用率、CR = 完全奏効、DCR = 病勢コントロール率、DLT = 用量制限毒性、DoR = 奏効期間、ITT = intent to treat、ORR = 奏効率、PD = 進行、PFS = 無増悪生存期間、PK = 薬物動態、PR = 部分奏効

2.7.6.9.2　試験成績

2.7.6.9.2.1　被験者の内訳

2.7.6.9.2.1.1 第 1a 相

81 例が組み入れられ、全例に治験薬が投与された。治験薬投与中止の主な理由は、PD（88.9%）及び医師の判断（8.6%）であった（図 2.7.6.9-3、表 2.7.6.9-1）。治験薬との因果関係が否定できない TEAE による投与中止例はなかった。



Abbreviation: N = number of patients
Source = JZLA CSR Figure 4.1.

図 2.7.6.9-3　被験者の内訳（JZLA 試験、第 1a 相）

表 2.7.6.9-1　被験者の内訳と中止理由（JZLA 試験、第 1a 相）

Category, n (%)	Cohort A1 200 mg N=21	Cohort A2 400 mg N=20	Cohort A6 600 mg N=20	Cohort A3 800 mg N=17	Cohort A4 1200 mg N=3	Total N=81
Enrolled						
Treated	21 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	17 (100.0)	3 (100.0)	81 (100.0)
Never treated	0	0	0	0	0	0
On Treatment	0	2 (10.0)	0	0	0	2 (2.5)
Discontinuation of Treatment						
Progressive Disease	18 (85.7)	17 (85.0)	17 (85.0)	17 (100.0)	3 (100.0)	72 (88.9)
Physician Decision	3 (14.3)	1 (5.0)	3 (15.0)	0	0	7 (8.6)
Median treatment duration, months (min-max)[a]	1.9 (0.2 – 30.2)	7.2 (1.6 − 25.9)	4.2 (1.0 – 25.3)	3.7 (0.2 – 23.0)	2.0 (1.8 – 25.3)	3.7 (0.2 – 30.2)

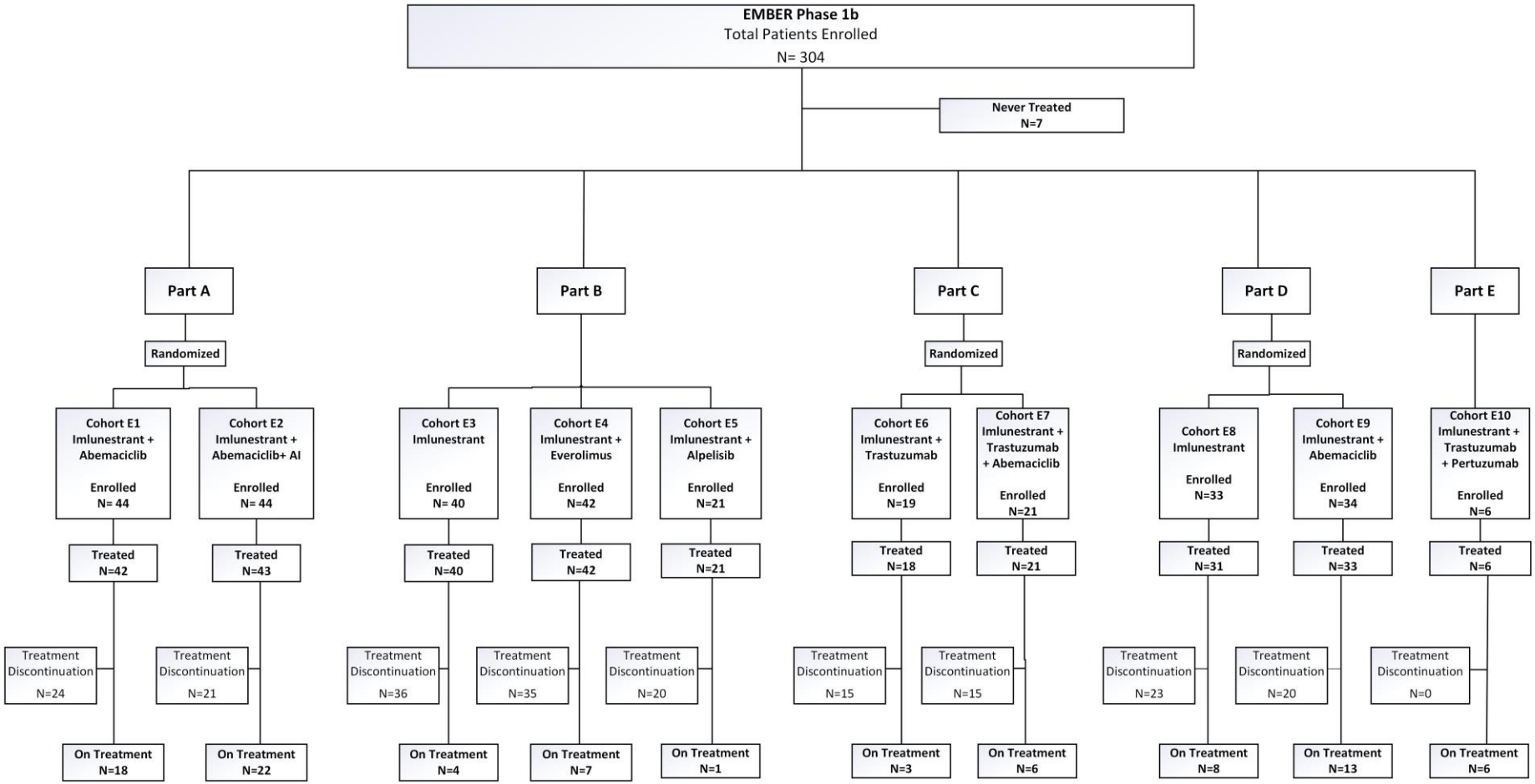
Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category

a　Median treatment duration is calculated only for discontinuation patients.

Source = JZLA CSR Table 4.1.

2.7.6.9.2.1.2　　第 1b 相

304 例が組み入れられ、297 例に治験薬が投与された。治験薬投与中止の主な理由は、PD（168 例、55.3%）であった（図 2.7.6.9-4、表 2.7.6.9-2）。



Abbreviations: AI = aromatase inhibitor; N = number of patients
Source = JZLA CSR Figure 4.2.

図 2.7.6.9-4　被験者の内訳（JZLA 試験、第 1b 相）

表 2.7.6.9-2　被験者の内訳と中止理由（JZLA 試験、第 1b 相）

Category, n (%)	Part A		Part B			Part C		Part D		Part E	Total
	Cohort E1[a]	Cohort E2[a]	Cohort E3[a]	Cohort E4[a]	Cohort E5[a]	Cohort E6	Cohort E7[a]	Cohort E8	Cohort E9[a]	Cohort E10	
	Imlunestrant + Abemaciclib	Imlunestrant + Abemaciclib + AI	Imlunestrant	Imlunestrant + Everolimus	Imlunestrant + Alpelisib	Imlunestrant + Trastuzumab	Imlunestrant + Trastuzumab + Abemaciclib	Imlunestrant	Imlunestrant + Abemaciclib	Imlunestrant + Trastuzumab + Pertuzumab	
Enrolled	**44**	**44**	**40**	**42**	**21**	**19**	**21**	**33**	**34**	**6**	**304**
Treated	42 (95.5)	43 (97.7)	40 (100.0)	42 (100.0)	21 (100.0)	18 (94.7)	21 (100.0)	31 (93.9)	33 (97.1)	6 (100.0)	297 (97.7)
Never treated	2 (4.5)	1 (2.3)	0	0	0	1 (5.3)	0	2 (6.1)[b]	1 (2.9)	0	7 (2.3)
On Treatment	18 (40.9)	22 (50.0)	4 (10.0)	7 (16.7)	1 (4.8)	3 (15.8)	6 (28.6)	8 (24.2)	13 (38.2)	6 (100.0)	88 (28.9)
Discontinuation of Treatment											
Progressive Disease	14 (31.8)	12 (27.3)	33 (82.5)	27 (64.3)	17 (81.0)	15 (78.9)	12 (57.1)	22 (66.7)	16 (47.1)	0	168 (55.3)
Physician Decision	6 (13.6)	4 (9.1)	2 (5.0)	4 (9.5)	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0	1 (2.9)	0	19 (6.3)
Withdraw by Subject	4 (9.1)	3 (6.8)	1 (2.5)	2 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (4.8)	1 (3.0)	1 (2.9)	0	14 (4.6)
Adverse Event	0	2 (4.5)	0	2 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	2 (5.9)	0	7 (2.3)
Death	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (0.3)
Median treatment duration, months (min-max)[c]	5.7 (0.2 – 19.3)	9.1 (1.8 – 19.4)	5.5 (0.3 – 11.5)	8.3 (0.5 – 22.3)	5.4 (1.5 – 13.7)	4.4 (1.4 – 16.6)	2.7 (0.3 – 12.4)	1.9 (0.1 – 11.1)	2.0 (0.1 – 23.5)	NA	4.6 (0.1 – 23.5)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; n = number of patients in the specific category; NA = not applicable (all patients remain on treatment as of data cutoff); RP2D = recommended phase 2 dose

a　Twenty-six patients were treated at the 800-mg daily dose level prior to 400 mg being declared the RP2D. Patients who received the 800-mg dose were given the option to either stay at 800 mg or reduce to 400 mg. Patients received 800-mg dose; E1=4, E2=1, E3=5, E4=6, E5=2, E7=1, E8=3, E9=4.

b　Due to data entry delay of first dose, 1 patient was classified as “never treated” and not included in the safety population.

c　Median treatment duration in ongoing and discontinued patients.

Source = JZLA CSR Table 4.2.

2.7.6.9.2.2 有効性評価可能集団及び安全性解析対象集団の被験者数

各有効性評価項目の評価可能集団及び安全性解析対象集団の被験者数を表 2.7.6.9-3 に示した。

表 2.7.6.9-3 有効性評価可能集団及び安全性解析対象集団の被験者数（JZLA 試験）

Group	Treatment	Total Enrolled	Efficacy						Safety
		N	ORR N	CBR N	DCR N	DoR N	PFS N	TTR N	N
Phase 1a	Imlunestrant	81	56	81	81	4	81	4	81
Phase 1b Part A (Cohort E1)	Imlunestrant + Abemaciclib	44	28	42	42	9	42	9	42
Phase 1b Part A (Cohort E2)	Imlunestrant + Abemaciclib + AI	44	34	43	43	21	43	21	43
Phase 1b Part B (Cohort E3)	Imlunestrant	40	27	40	40	3	40	3	40
Phase 1b Part B (Cohort E4)	Imlunestrant + Everolimus	42	28	42	42	6	42	6	42
Phase 1b Part B (Cohort E5)	Imlunestrant + Alpelisib	21	12	21	21	7	21	7	21
Phase 1b Part C (Cohort E6)	Imlunestrant + Trastuzumab	19	14	18	18	1	18	1	18
Phase 1b Part C (Cohort E7)	Imlunestrant + Trastuzumab + Abemaciclib	21	20	21	21	5	21	5	21
Phase 1b Part D (Cohort E8)	Imlunestrant	33	29	27	29	3	31	3	31
Phase 1b Part D (Cohort E9)	Imlunestrant + Abemaciclib	34	28	27	28	4	33	4	33
Phase 1b Part E (Cohort E10)	Imlunestrant + Trastuzumab + Pertuzmab	6	3	6	6	0	6	0	6
Imlunestrant monotherapy in Phase 1a or Phase 1b[a]	Imlunestrant	154	NA	NA	NA	NA	NA	NA	152
All patients with MBC that received imlunestrant monotherapy in Phase 1a or Phase 1b[a]	Imlunestrant	114	76	114	114	6	114	6	114
All patients with EEC who received imlunestant monotherapy in Phase 1a or Phase 1b[a]	Imlunestrant	38	36	34	36	4	38	4	38

Abbreviations: AI = aromatase inhibitor; CBR = clinical benefit rate; DCR = disease control rate; DoR = duration of response; EEC = endometrioid endometrial cancer; MBC = metastatic breast cancer; N = number of patients; NA = not applicable; ORR = objective response rate; PFS = progression-free survival; RP2D = recommended Phase 2 dose; TTR = time to response

Note: The RP2D was selected as 800 mg daily on [redacted] 20[redacted] based on initial Phase 1a data, and the global Phase 1b expansion study opened on [redacted] 20[redacted]. After further data review (cutoff [redacted] 20[redacted]), RP2D has been determined as 400 mg.

a Patient numbers included in applicable analysis are reported.

Source = JZLA CSR Table 4.4.

2.7.6.9.2.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

2.7.6.9.2.3.1 第 1a 相

全コホートの年齢の中央値は 62.0 歳（最小値～最大値：35～89 歳）であった。被験者の多くが白人であり、ECOG PS が 0（67.9%）であった。[redacted]被験者 1 例に治験薬が投与された。

人口統計学的特性は用量レベル間でおおむね同様であった。

組入れ時に被験者の 74 例（91.4%）が転移・再発乳癌、7 例（8.6%）が子宮類内膜癌を有していた。被験者の多くが測定可能病変及び内臓転移を有していた。評価可能な全被験者の 40.3%に *ESR1* 変異が検出された（表 2.7.6.9-4）。

表 2.7.6.9-4 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（JZLA 試験、第 1a 相、安全性解析対象集団）

Category	Cohort A1 200 mg N=21	Cohort A2 400 mg N=20	Cohort A6 600 mg N=20	Cohort A3 800 mg N=17	Cohort A4 1200 mg N=3	Total N=81
Age (years)						
Median	63.0	60.0	64.5	55.0	59.0	62.0
Min-max	43-89	45-82	42-80	35-78	45-68	35-89
ECOG PS, n (%)						
0	14 (66.7)	14 (70.0)	14 (70.0)	12 (70.6)	1 (33.3)	55 (67.9)
1	7 (33.3)	6 (30.0)	6 (30.0)	5 (29.4)	2 (66.7)	26 (32.1)
Gender, n (%)						
Female	20 (95.2)	20 (100.0)	20 (100.0)	17 (100.0)	3 (100.0)	80 (98.8)
Male	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (1.2)
Race, n (%)						
White	15 (71.4)	18 (90.0)	19 (95.0)	12 (70.6)	2 (66.7)	66 (81.5)
Black or African American	1 (4.8)	2 (10.0)	1 (5.0)	0	0	4 (4.9)
Asian	2 (9.5)	0	0	4 (23.5)	1 (33.3)	7 (8.6)
American Indian or Alaska native	0	0	0	0	0	0
Missing	3 (14.3)	0	0	1 (5.9)	0	4 (4.9)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	4 (19.0)	0	1 (5.0)	2 (11.8)	0	7 (8.6)
Not Hispanic or Latino	15 (71.4)	15 (75.0)	19 (95.0)	15 (88.2)	2 (66.7)	66 (81.5)
Missing	2 (9.5)	5 (25.0)	0	0	1 (33.3)	8 (9.9)
Country, n (%)						
Japan	0	0	0	3 (17.6)	0	3 (3.7)
Tumor Type, n (%)						
MBC	21 (100.0)	16 (80.0)	20 (100.0)	14 (82.4)	3 (100.0)	74 (91.4)
EEC	0	4 (20.0)	0	3 (17.6)	0	7 (8.6)
Visceral metastases, n (%)[a]	11 (52.4)	14 (70.0)	12 (60.0)	12 (70.6)	2 (66.7)	51 (63.0)
Measurable disease at baseline, n (%)	14 (66.7)	14 (70.0)	12 (60.0)	14 (82.4)	2 (66.7)	56 (69.1)
ESR1 mutation evaluable patients, N[b]	21	19	18	16	3	77
Detected, n (%)	12 (57.1)	9 (47.4)	8 (44.5)	2 (12.5)	0	31 (40.3)
Not detected, n (%)	9 (42.9)	10 (52.6)	10 (55.6)	14 (87.5)	3 (100.0)	46 (59.7)

Abbreviations: ctDNA = circulating tumor DNA; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EEC = endometrial endometroid cancer; ESR1 = estrogen receptor 1; max = maximum; MBC = metastatic breast cancer; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category

a Visceral metastases refer to lung, liver, pleural, peritoneal, or other visceral involvement at the time of randomization.

b Per central assessment on ctDNA

Source = JZLA CSR Table 4.5.

2.7.6.9.2.3.2 第 1b 相

全コホートの年齢の中央値は 60 歳（最小値～最大値：29～95 歳）であった。被験者の多くが白人であり、ECOG PS が 0（62.3%）であった。[redacted]被験者 1 例に治験薬が投与された。

人口統計学的特性は各パート内のコホート間でおおむね同様であった。

組入れ時に被験者の 233 例（78.5%）が転移・再発乳癌、64 例（21.5%）が子宮類内膜癌を有していた。被験者の多くが測定可能病変及び内臓転移を有していた。評価可能な全被験者の 24.6% に *ESR1* 変異が検出された（表 2.7.6.9-5）。

表 2.7.6.9-5　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（JZLA 試験、第 1b 相、安全性解析対象集団）

Category	Part A ER+, HER2- MBC		Part B ER+, HER2- MBC			Part C ER+, HER2+ MBC		Part D ER+ EEC		Part E ER+, HER2+, MBC	Total N=297
	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 E8 N=31	Cohort E9 N=33	Cohort E10 N=6	
	Imlunestrant +Abemaciclib	Imlunestrant +Abemaciclib +AI	Imlunestrant	Imlunestrant +Everolimus	Imlunestrant +Alpelisib	Imlunestrant +Trastuzumab	Imlunestrant +Trastuzumab +Abemaciclib	Imlunestrant	Imlunestrant +Abemaciclib	Imlunestrant +Trastuzumab +Pertuzmab	
Age (years)											
Median	59.0	53.0	63.0	56.5	65.0	61.0	54.0	62.0	67.0	49.0	60.0
Min-max	33-86	31-76	32-95	31-76	34-78	37-81	32-74	44-78	29-87	31-67	29-95
ECOG PS, n (%)											
0	26 (61.9)	31 (72.1)	22 (55.0)	30 (71.4)	14 (66.7)	14 (77.8)	13 (61.9)	15 (48.4)	15 (45.5)	5 (83.3)	185 (62.3)
1	16 (38.1)	12 (27.9)	18 (45.0)	12 (28.6)	7 (33.3)	4 (22.2)	8 (38.1)	16 (51.6)	18 (54.5)	1 (16.7)	112 (37.7)
Gender, n (%)											
Female	42 (100.0)	42 (97.7)	40 (100.0)	42 (100.0)	21 (100.0)	18 (100.0)	21 (100.0)	31 (100.0)	33 (100.0)	6 (100.0)	296 (99.7)
Male	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)
Race, n (%)											
White	27 (64.3)	28 (65.1)	30 (75.0)	31 (73.8)	18 (85.7)	8 (44.4)	10 (47.6)	19 (61.3)	21 (63.6)	6 (100.0)	198 (66.7)
Black or African American	2 (4.8)	0	0	2 (4.8)	1 (4.8)	3 (16.7)	0	1 (3.2)	1 (3.0)	0	10 (3.4)
Asian	8 (19.0)	10 (23.3)	9 (22.5)	8 (19.0)	1 (4.8)	7 (38.9)	11 (52.4)	8 (25.8)	9 (27.3)	0	71 (23.9)
American Indian or Alaska native	1 (2.4)	0	1 (2.5)	0	0	0	0	2 (6.5)	0	0	4 (1.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0	2 (0.7)
Multiple	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)
Missing	3 (7.1)	4 (9.3)	0	1 (2.4)	1 (4.8)	0	0	1 (3.2)	1 (3.0)	0	11 (3.7)

Category	Part A ER+, HER2- MBC		Part B ER+, HER2- MBC			Part C ER+, HER2+ MBC		Part D ER+ EEC		Part E ER+, HER2+, MBC	Total N=297
	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 E8 N=31	Cohort E9 N=33	Cohort E10 N=6	
	Imlunestrant +Abemaciclib	Imlunestrant +Abemaciclib +AI	Imlunestrant	Imlunestrant +Everolimus	Imlunestrant +Alpelisib	Imlunestrant +Trastuzumab	Imlunestrant +Trastuzumab +Abemaciclib	Imlunestrant	Imlunestrant +Abemaciclib	Imlunestrant +Trastuzumab +Pertuzmab	
Ethnicity, n (%)											
Hispanic or Latino	6 (14.3)	6 (14.0)	2 (5.0)	1 (2.4)	1 (4.8)	1 (5.6)	0	3 (9.7)	2 (6.1)	0	22 (7.4)
Not Hispanic or Latino	33 (78.6)	33 (76.7)	37 (92.5)	35 (83.3)	19 (90.5)	17 (94.4)	19 (90.5)	27 (87.1)	29 (87.9)	6 (100.0)	255 (85.9)
Not reported	3 (7.1)	4 (9.3)	1 (2.5)	3 (7.1)	1 (4.8)	0	2 (9.5)	1 (3.2)	2 (6.1)	0	17 (5.7)
Missing	0	0	0	3 (7.1)	0	0	0	0	0	0	3 (1.0)
Country, n (%)											
Japan	0	2 (4.7)	1 (2.5)	0	0	1 (5.6)	1 (4.8)	5 (16.1)	5 (15.2)	0	15 (5.1)
Tumor Type, n (%)											
MBC	42 (100.0)	43 (100.0)	40 (100.0)	42 (100.0)	21 (100.0)	18 (100.0)	21 (100.0)	0	0	6 (100.0)	233 (78.5)
EEC	0	0	0	0	0	0	0	31 (100.0)	33 (100.0)	0	64 (21.5)
PgR, n (%)	14 (33.3)	10 (23.3)	14 (35.0)	15 (35.7)	5 (23.8)	4 (22.2)	5 (23.8)	3 (9.7)	1 (3.0)	1 (16.7)	72 (24.2)
Visceral metastases, n (%)[c]	21 (50.0)	27 (62.8)	26 (65.0)	20 (47.6)	10 (47.6)	9 (50.0)	12 (57.1)	24 (77.4)	26 (78.8)	4 (66.7)	179 (60.3)
Measurable disease at baseline, n (%)	28 (66.7)	34 (79.1)	27 (67.5)	28 (66.7)	12 (57.1)	14 (77.8)	20 (95.2)	31 (100.0)	32 (97.0)	3 (50.0)	229 (77.1)
Untreated de novo metastatic, n (%)	7 (16.7)	9 (20.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	16 (5.4)
Premenopausal, n (%)	12 (28.6)	14 (32.6)	7 (17.5)	4 (9.5)	1 (4.8)	2 (11.1)	4 (19.0)	0	1 (3.0)	3 (50.0)	48 (16.2)
ESR1 mutation evaluable patients, N[a]	41	40	38	42	19	16	20	27	27	6	276[b]
Detected, n (%)	3 (7.3)	4 (10.0)	22 (57.9)	20 (47.6)	9 (47.4)	4 (25.0)	5 (25.0)	1 (3.7)	0	0	68 (24.6)
Not detected, n (%)	38 (92.7)	36 (90.0)	16 (42.1)	22 (52.4)	10 (52.6)	12 (75.0)	15 (75.0)	26 (96.3)	27 (100.0)	6 (100.0)	208 (75.4)

Abbreviations: ctDNA = circulating tumor DNA; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EEC = endometrial endometroid cancer; ER = estrogen receptor; ESR1 = estrogen receptor 1; HER2- = human epidermal growth factor receptor 2 negative; HER2+ = human epidermal growth factor receptor 2 positive; max = maximum; MBC = metastatic breast cancer; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PgR- = progesterone receptor negative

a Per central assessment on ctDNA.

b Samples are missing for 21 patients.

c Visceral metastases refer to lung, liver, pleural, peritoneal, or other visceral involvement at the time of randomization.

Source: JZLA CSR Table 4.6.

2.7.6.9.2.4 曝露状況

2.7.6.9.2.4.1 第 1a 相

イムルネストラントを投与された全被験者の投与サイクル数の中央値は 4 サイクル（最小値～最大値：1～32 サイクル）であった。第 2 相試験の推奨用量である 400 mg 1 日 1 回投与では、投与サイクル数の中央値は 9 サイクル（最小値～最大値：2～32 サイクル）であった。相対用量強度の中央値は、すべてのコホートで同程度であった（表 2.7.6.9-6）。

イムルネストラントの休薬は 23 例で認められ、うち 16 例が有害事象、6 例がスケジュールが合わないことによるものであった。減量は 6 例で認められ、うち 3 例は、DLT 等は認められないものの、治験担当医師の判断により第 2 相試験の推奨用量である 400 mg へ減量した。

表 2.7.6.9-6 治験薬の曝露状況（JZLA 試験、第 1a 相、安全性解析対象集団）

Category, n(%)	Cohort A1 200 mg N=21	Cohort A2 400 mg N=20	Cohort A6 600 mg N=20	Cohort A3 800 mg N=17	Cohort A4 1200 mg N=3	Total N=81
Cycles received per subject, median (min- max)	2 (1-31)	9 (2-32)	4.5 (1-27)	4 (1-25)	3 (2-25)	4 (1-32)
Relative dose intensity, median (Q1-Q3)	99.1 (98.2-105.2)	98.7 (97.8-100.2)	98.4 (97.1-99.4)	98.2 (87.8-99.3)	97.3 (93.3-98.2)	98.4 (96.7-100.0)
Dose omission, n (%)	8 (38.1)	6 (30.0)	4 (20.0)	4 (23.5)	1 (33.3)	23 (28.4)
Dose reductions, n (%)	0	2 (10.0)	0	4 (23.5)	0	6 (7.4)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; Q = quarter
Source: JZLA CSR Table 4.12.

2.7.6.9.2.4.2 第 1b 相

パート A（ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌）

イムルネストラントを投与されたパート A の全被験者の投与サイクル数の中央値は 15 サイクルで、コホート E1（イムルネストラントとアベマシクリブを併用投与）で 1～28 サイクル（最小値～最大値）、コホート E2（イムルネストラントとアベマシクリブ及び AI を併用投与）で 2～25 サイクル（最小値～最大値）であった。相対用量強度の中央値は高く、両コホートで同程度であったが、コホート E2 でのアベマシクリブの相対用量強度が低かった。多くの被験者がイムルネストラント 400 mg を投与された（表 2.7.6.9-7）。

イムルネストラントの休薬は、有害事象によるものが最も多かった（コホート E1：18 例、42.9%、コホート E2：17 例、39.5%）。全体で COVID-19 蔓延防止対策によるイムルネストラントの休薬が 11 例（12.9%）に認められたが、実際に COVID-19 に感染したことによる休薬は 3 例（3.5%）であった。パート A では、全体の約半数で休薬が認められたが、減量は 11.8%であった。

表 2.7.6.9-7 治験薬の曝露状況（JZLA 試験、第 1b 相パート A、安全性解析対象集団）

Category	Cohort E1 N=42	Cohort E2 N=43
	Imlunestrant + Abemaciclib	**Imlunestrant + Abemaciclib + AI**
Imlunestrant starting dose		
400 mg daily	38	42
800 mg daily	4	1
Cycles received per subject, median (min-max)		
Imlunestrant	15.0 (1.0-28.0)	15.0 (2.0-25.0)
Abemaciclib	14.5 (1.0-28.0)	15.0 (1.0-26.0)
Anastrozole	-	12.0 (2.0-19.0)
Letrozole	-	15.5 (2.0-21.0)
Exemestane	-	12.0 (2.0-22.0)
Relative dose intensity, median (Q1-Q3)		
Imlunestrant	98.0 (91.8-100.0)	94.9 (88.9-99.6)
Abemaciclib	93.9 (74.5-99.0)	84.0 (66.0-97.6)
Anastrozole	-	95.6 (71.1-100.0)
Letrozole	-	99.2 (92.4-100.0)
Exemestane	-	97.3 (96.0-100.0)
Dose omissions, n (%)		
Imlunestrant	20 (47.6)	19 (44.2)
Abemaciclib	25 (59.5)	22 (51.2)
Anastrozole	-	7 (16.3)
Letrozole	-	5 (11.6)
Exemestane	-	0
Dose reductions, n (%)		
Imlunestrant	6 (14.3)	4 (9.3)
Abemaciclib	13 (31.0)	17 (39.5)

Abbreviations: AI = aromatase inhibitor; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; Q = quarter
Source: JZLA CSR Table 4.13.

パート B（ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌）

イムルネストラントを投与された全被験者の投与サイクル数の中央値は、コホート E3（イムルネストラント単独投与）で 6 サイクル（最小値～最大値：1～26 サイクル）、コホート E4（イムルネストラントとエベロリムスを併用投与）で 13 サイクル（最小値～最大値：1～26 サイクル）、コホート E5（イムルネストラントと alpelisib を併用投与）で 5 サイクル（最小値～最大値：2～17 サイクル）であった。相対用量強度の中央値は高く、コホート間で同程度であったが、コホート E5 では alpelisib の投与期間が短く、相対用量強度も低かった（表 2.7.6.9-8）。

イムルネストラントの休薬は、有害事象によるものが最も多く（コホート E3：8 例、20.0%、コホート E4：17 例、40.5%、コホート E5：9 例、42.9%）、次いでスケジュールが合わないこと及び COVID-19 蔓延防止対策が各 6 例（5.8%）であった。イムルネストラントの減量は 5 例（4.9%）であり、うち 3 例がコホート E5 であった。

表 2.7.6.9-8　治験薬の曝露状況（JZLA 試験、第 1b 相パート B、安全性解析対象集団）

Category	Cohort E3 N=40	Cohort E4 N=42	Cohort E5 N=21
	Imlunestrant	Imlunestrant + Everolimus	Imlunestrant + Alpelisib
Imlunestrant starting dose			
400 mg daily	35	36	19
800 mg daily	5	6	2
Cycles received per subject, median (min-max)			
Imlunestrant	6.0 (1.0-26.0)	13.0 (1.0-26.0)	5.0 (2.0-17.0)
Everolimus	-	12.5 (1.0-26.0)	-
Alpelisib	-	-	4.0 (1.0-17.0)
Relative dose intensity, median (Q1-Q3)			
Imlunestrant	99.8 (96.9-100.0)	98.6 (96.3-100.6)	98.0 (78.2-100.6)
Everolimus	-	97.4 (90.6-100.9)	-
Alpelisib	-	-	80.4 (63.2-98.8)
Dose omissions, n (%)			
Imlunestrant	10 (25.0)	22 (52.4)	9 (42.9)
Everolimus	-	25 (59.5)	-
Alpelisib	-	-	13 (61.9)
Dose reductions, n (%)			
Imlunestrant	1 (2.5)	1 (2.4)	3 (14.3)
Everolimus	-	11 (26.2)	-
Alpelisib	-	-	10 (47.6)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; Q = quarter
Source: JZLA CSR Table 4.14.

パート C 及び E（ER+/HER2+局所進行又は転移・再発乳癌）

イムルネストラントを投与された全被験者の投与サイクル数の中央値は、コホート E6（イムルネストラントとトラスツズマブを併用投与）で 8 サイクル（最小値～最大値：2～22 サイクル）、コホート E7（イムルネストラントとトラスツズマブ及びアベマシクリブを併用投与）で 6 サイクル（最小値～最大値：1～27 サイクル）、コホート E10（イムルネストラントとトラスツズマブ及びペルツズマブを併用投与）で 11 サイクル（最小値～最大値：8～17 サイクル）であった。相対用量強度の中央値は高く、コホート間で同程度であった（表 2.7.6.9-9）。

イムルネストラントの休薬は、コホート E6 の 3 例（16.7%）、コホート E7 の 11 例（52.4%）に認められ、下痢及びスケジュールが合わないことによるものが各 4 例（10.3%）であった。

コホート E7 の 1 例（4.8%）が有害事象のためイムルネストラントを減量した。

表 2.7.6.9-9 治験薬の曝露状況（JZLA 試験、第 1b 相パート C 及び E、安全性解析対象集団）

Category	Part C		Part E
	Cohort E6 N= 18	**Cohort E7 N= 21**	**Cohort E10 N= 6**
	Imlunestrant + Trastuzumab	**Imlunestrant + Trastuzumab + Abemaciclib**	**Imlunestrant + Trastuzumab + Pertuzumab**
Imlunestrant starting dose			
400 mg daily	18	20	6
800 mg daily	0	1	0
Cycles received per subject, median (min-max)			
Imlunestrant	8.0 (2.0-22.0)	6.0 (1.0-27.0)	11.0 (8.0-17.0)
Abemaciclib	-	4.0 (1.0-27.0)	-
Trastuzumab	8.0 (2.0-24.0)	6.0 (1.0-28.0)	11.0 (9.0-17.0)
Pertuzumab	-	-	11.0 (8.0-17.0)
Relative dose intensity, median (Q1-Q3)			
Imlunestrant	100.0 (94.5-103.9)	97.9 (89.2-100.0)	101.0 (100.2-102.3)
Abemaciclib	-	93.8 (55.8-99.1)	-
Trastuzumab	99.3 (96.4-100.0)	99.0 (94.0-100.0)	98.0 (93.7-100.0)
Pertuzumab	-	-	91.2 (88.0-100.0)
Dose omissions, n (%)			
Imlunestrant	3 (16.7)	11 (52.4)	0
Abemaciclib	-	13 (61.9)	-
Dose delays, n (%)			
Trastuzumab	2 (11.1)	2 (9.5)	0
Pertuzumab	-	-	0
Dose reductions, n (%)			
Imlunestrant	1 (5.6)	1 (4.8)	0
Abemaciclib	-	8 (38.1)	-
Trastuzumab	1 (5.6)	5 (23.8)	1 (16.7)
Pertuzumab	-	-	0

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; Q = quarter
Source: JZLA CSR Table 4.15.

パート D（ER+再発・治療抵抗性又は転移性子宮類内膜癌）

イムルネストラントを投与された全被験者の投与サイクル数の中央値は、コホート E8（イムルネストラント単独投与）で 3 サイクル（最小値～最大値：1～28 サイクル）、コホート E9（イムルネストラントとアベマシクリブを併用投与）で 3 サイクル（最小値～最大値：1～25 サイクル）であった。相対用量強度の中央値は高く、両コホートで同程度であった（表 2.7.6.9-10）。

イムルネストラントの用量を調整した被験者数はコホート E9 と比較して E8 で少なかった。イムルネストラントの休薬は、コホート E8 の 6 例（19.4%）、コホート E9 の 12 例（36.4%）に認められ、有害事象によるものが最も多かった（コホート E8：5 例、16.1%、コホート E9：11 例、33.3%）。コホート E9 で多く認められた休薬に至った TEAE は、下痢及び*疲労*であった。COVID-19 蔓延防止対策による休薬は 2 例のみであった。

パート D の 10 例が TEAE のためイムルネストラントを減量し、コホート E8 で 2 例（6.5%）、コホート E9 で 8 例（24.2%）であった。

表 2.7.6.9-10　治験薬の曝露状況（JZLA 試験、第 1b 相パート D、安全性解析対象集団）

Category	Cohort E8 N= 31	Cohort E9 N= 33
	Imlunestrant	Imlunestrant + Abemaciclib
Imlunestrant starting dose		
400 mg daily	28	29
800 mg daily	3	4
Cycles received per subject, median (min-max)		
Imlunestrant	3.0 (1.0-28.0)	3.0 (1.0-25.0)
Abemaciclib	-	2.0 (1.0-25.0)
Relative dose intensity, median (Q1-Q3)		
Imlunestrant	100.0 (98.3-101.3)	98.9 (76.4-102.1)
Abemaciclib	-	97.0 (74.6-100.0)
Dose omission, n (%)		
Imlunestrant	6 (19.4)	12 (36.4)
Abemaciclib	-	15 (45.5)
Dose reductions, n (%)		
Imlunestrant	2 (6.5)	8 (24.2)
Abemaciclib	-	11 (33.3)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; Q = quarter
Source: JZLA CSR Table 4.16.

2.7.6.9.2.5　有効性

2.7.6.9.2.5.1　第 1a 相

5 つの用量レベルで全 81 例の有効性評価が可能であった。3 例がイムルネストラント 800 mg を 1 日 1 回、1 サイクルのみ単独投与されたが、その後第 2 相試験の推奨用量を 400 mg 1 日 1 回投与に決定したため、400 mg に変更された。これらの 3 例は 800 mg 投与例として解析した。

ORR は全用量レベルで 7.1%、第 2 相試験の推奨用量（400 mg 1 日 1 回）で 21.4%であった。検討した全用量レベルでの CBR は 19%～65%であった。

2.7.6.9.2.5.2　第 1b 相

パート A～E の各コホートの ORR、CBR、及び DoR を表 2.7.6.9-11 に、PFS を表 2.7.6.9-12 に示した。

表 2.7.6.9-11　奏効率、臨床的有用率、及び奏効期間（JZLA 試験、第 1b 相、各有効性評価可能集団）

Category	Part A		Part B			Part C		Part D		Part E
	Cohort E1	Cohort E2	Cohort E3	Cohort E4	Cohort E5	Cohort E6	Cohort E7	Cohort E8	Cohort E9	Cohort E10
	Imlunestrant + Abemaciclib	Imlunestrant + Abemaciclib + AI	Imlunestrant	Imlunestrant + Everolimus	Imlunestrant + Alpelisib	Imlunestrant + Trastuzumab	Imlunestrant + Trastuzumab + Abemaciclib	Imlunestrant	Imlunestrant + Abemaciclib	Imlunestrant + Trastuzumab + Pertuzmab
Treated patients, N	**42**	**43**	**40**	**42**	**21**	**18**	**21**	**31**	**33**	**6**
ORR evaluable population[a], N	28	34	27	28	12	14	20	29	28	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)	3 (10.3)	4 (14.3)	0
CBR evaluable population[b], N	42	43	40	42	21	18	21	27	27	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)	7 (25.9)	11 (40.7)	6 (100.0)
DCR evaluable population, N	42	43	40	42	21	18	21	29	28	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)	17 (58.6)	17 (60.7)	3
DoR evaluable population, N	9	21	3	6	7	1	5	3	4	0
Median DoR, months[c]	13.9	9.2	NA	NA	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	6.3-14.1	3.8-15.7	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)	1.9 (0.1-25.3)	2.8 (0.1-23.5)	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 2.7.6.9-12　無増悪生存期間及び無増悪生存率（JZLA 試験、第 1b 相、安全性解析対象集団）

	Part A		Part B			Part C		Part D		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 E8 N=31	Cohort E9 N=33	Cohort E10 N=6
Category	Imlunestrant +Abemaciclib	Imlunestrant +Abemaciclib + AI	Imlunestrant	Imlunestrant +Everolimus	Imlunestrant +Alpelisib	Imlunestrant +Trastuzumab	Imlunestrant +Trastuzumab +Abemaciclib	Imlunestrant	Imlunestrant +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)	32.3 (15.2, 50.7)	48.7 (28.5, 66.3)	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)	16.2 (4.4, 34.6)	30.1 (11.7, 51.1)	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	16.2 (4.4, 34.6)	30.1 (11.7, 51.1)	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)	3.55 (1.77, 6.67)	5.36 (1.87, NA)	NA

Abbreviations: AI = aromatase inhibitor; CI = confidence interval; N = number of patients; NA = not available (not reached); PFS = progressive-free survival
Source: JZLA CSR Table 5.2.

2.7.6.9.2.5.3 イムルネストラント単独投与時の ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌患者に対する有効性（第 1a 相及び第 1b 相）

第 1a 相及び第 1b 相で ER+/HER2-の局所進行又は転移・再発乳癌を有する被験者にイムルネストラントを単独投与したときの ORR、CBR、及び DoR を表 2.7.6.9-13 に、PFS を表 2.7.6.9-14 に示した。

イムルネストラントを 1 日 1 回単独投与したときの ORR は、200 mg で 0%、400 mg で 11.8%、600 mg 以上で 7.1%であった。イムルネストラントを単独投与したとき、すべての用量レベルをとおして一定の CBR が認められた。

イムルネストラント 400 mg を単独投与したとき、抗腫瘍効果を示す予備的な結果が得られたが、これらの被験者の多くが前治療で CDK4/6 阻害剤（92.2%）や内分泌療法（100%）を受けていた。

表 2.7.6.9-13 ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌を有する被験者の ORR、CBR、及び DoR（JZLA 試験、第 1a 相及び第 1b 相のイムルネストラント単独投与時データを合算、各有効性評価可能集団）

Category	Imlunestrant 200 mg daily	Imlunestrant 400 mg daily	Imlunestrant ≥600 mg daily
Safety Population, N	21	51	42
ORR evaluable population, N	14	34	28
ORR (CR+PR), n (%)	0 (0.0)	4 (11.8)	2 (7.1)
CBR evaluable population, N	21	51	42
CBR (CR+PR+SD≥24 weeks), n (%)	4 (19.0)	28 (54.9)	16 (38.1)
DCR evaluable population, N	21	51	42
DCR, n (%)	9 (42.9)	35 (68.6)	27 (64.3)
DoR evaluable population, N	0	6	1
DoR Range, months (min-max)	-	1.9-10.8	16.8
Median treatment duration[a], months (min-max)	1.87 (0.2-30.2)	6.47 (0.3-25.9)	3.75 (0.2-25.3)

Abbreviations: 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; ORR = objective response rate; PR = partial response; SD = stable disease

a Treatment duration in discontinued and in ongoing patients.

Source: JZLA CSR Table 5.4.

表 2.7.6.9-14 ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌を有する被験者の PFS（JZLA 試験、第 1a 相及び第 1b 相のイムルネストラント単独投与時データを合算、安全性解析対象集団）

Category	Imlunestrant 200 mg daily N=21	Imlunestrant 400 mg daily N=51	Imlunestrant ≥600 mg daily 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)	11.0 (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; N = number of patients; PFS = progression-free survival
Data cutoff: [redacted] March 2023
Source: JZLA CSR Table 5.5.

2.7.6.9.2.6 安全性

安全性の集計表を以下に示す。

	有害事象の概要	よく見られた治験薬との因果関係を問わない有害事象	治験薬との因果関係を問わない有害事象	治験薬との因果関係を否定できない有害事象	重篤な有害事象を発現した症例一覧
第 1a 相	表 2.7.6.9-15	表 2.7.6.9-16	表 2.7.6.9-24	表 2.7.6.9-25	表 2.7.6.9-28
第 1b 相	表 2.7.6.9-17	パート A：表 2.7.6.9-18 パート B：表 2.7.6.9-19 パート C 及び E：表 2.7.6.9-20 パート D：表 2.7.6.9-21	表 2.7.6.9-26	表 2.7.6.9-27	表 2.7.6.9-29

2.7.6.9.2.6.1 第 1a 相

有害事象の概要を表 2.7.6.9-15 に示した。

表 2.7.6.9-15　有害事象の概要（JZLA 試験、第 1a 相）

Category, n (%)	Cohort A1 200 mg daily N=21	Cohort A2 400 mg daily N=20	Cohort A6 600 mg daily N=20	Cohort A3 800 mg daily N=17	Cohort A4 1200 mg daily N=3	Total N=81
Patients with ≥ 1 TEAE	19 (90.5)	18 (90.0)	20 (100.0)	15 (88.2)	3 (100.0)	75 (92.6)
Patients with ≥ 1 Grade ≥ 3 TEAE	5 (23.8)	6 (30.0)	4 (20.0)	4 (23.5)	0	19 (23.5)
Patients with ≥1 SAE	3 (14.3)	3 (15.0)	2 (10.0)	1 (5.9)	0	9 (11.1)
Patients who discontinued study treatment due to AE	0	0	0	0	0	0
Patients who discontinued study treatment due to SAE	0	0	0	0	0	0
Patients who died due to AE on study treatment or within 30 days of discontinuation of study treatment	0	0	0	0	0	0
Patients with ≥1 DLT	0	0	0	0	0	0
Patients with ≥1 DLTe	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (1.2)

Abbreviations: AE = adverse event; DLT = dose-limiting toxicity; DLTe = dose-limiting toxicity equivalent; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: JZLA CSR Table 5.6.

有害事象

すべての有害事象

全体の 5%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び割合（PT 又は統合語別）を表 2.7.6.9-16 に示す。TEAE は第 1a 相の全用量レベル（200～1200 mg 1 日 1 回投与）81 例中 75 例（92.6%）に認められた。TEAE の多くはグレード 1 又は 2 で、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。全用量レベルで多く認められた TEAE は、悪心（31 例、38.3%）、下痢（26 例、32.1%）、及び*疲労*（臨床的に同義の PT を 1 つに統合して統合語とし、*斜体*で示した。以下同様）（25 例、30.9%）であった（表 2.7.6.9-16）。用量レベルが高くなるにつれて、悪心の発現割合が高くなる傾向が認められた。イムルネストラント 200 mg を投与された[redacted]被験者 1 例で主にグレード 1 の TEAE が複数認められたが、用量調整は必要としなかった。

DLT は認められず、MTD に達しなかった。1200 mg 1 日 1 回投与に 3 例を登録し、各 1 サイクルを投与したところで、DLT の発現はなかったものの用量漸増を中止した。400 mg を 1 日 1 回投与された被験者 1 例で 204 日目に DLT 相当のグレード 3 の疲労（PT）及びグレード 3 の筋力低下が認められた。イムルネストラントの用量調整は必要とせず、被験者は 8 日後に PD のため試験を中止した。

本推奨用量を投与された被験者 20 例中 18 例（90.0%）に TEAE（グレードを問わない）が認められ、*疲労*（9 例、45.0%）、悪心（7 例、35.0%）、及び下痢（6 例、30.0%）が多く認められた。

表 2.7.6.9-16　全体の 5%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現例数及び割合（JZLA 試験、第 1a 相）：PT 又は統合語別

		Cohort A1 200 mg daily N=21		Cohort A2 400 mg daily N=20		Cohort A6 600 mg daily N=20		Cohort A3 800 mg daily N=17		Cohort A4 1200 mg daily N=3		Total N=81	
基本語又は統合語	Preferred or Composite Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Subjects with ≥1 TEAE, n (%)		19 (90.5)	5 (23.8)	18 (90.0)	6 (30.0)	20 (100.0)	4 (20.0)	15 (88.2)	4 (23.5)	3 (100.0)	0	75 (92.6)	19 (23.5)
悪心	Nausea	5 (23.8)	0	7 (35.0)	1 (5.0)	9 (45.0)	0	8 (47.1)	0	2 (66.7)	0	31 (38.3)	1 (1.2)
下痢	Diarrhoea	8 (38.1)	1 (4.8)	6 (30.0)	1 (5.0)	3 (15.0)	0	6 (35.3)	0	3 (100.0)	0	26 (32.1)	2 (2.5)
疲労	*Fatigue*	5 (23.8)	0	9 (45.0)	1 (5.0)	7 (35.0)	0	3 (17.6)	0	1 (33.3)	0	25 (30.9)	1 (1.2)
関節痛	*Arthralgia*	3 (14.3)	0	5 (25.0)	0	7 (35.0)	0	1 (5.9)	0	0	0	16 (19.8)	0
咳嗽	*Cough*	1 (4.8)	0	4 (20.0)	0	2 (10.0)	0	4 (23.5)	0	1 (33.3)	0	12 (14.8)	0
頭痛	Headache	1 (4.8)	0	5 (25.0)	0	3 (15.0)	0	3 (17.6)	0	0	0	12 (14.8)	0
貧血	*Anaemia*	4 (19.0)	0	2 (10.0)	0	3 (15.0)	1 (5.0)	2 (11.8)	0	0	0	11 (13.6)	1 (1.2)
発疹	*Rash*	1 (4.8)	0	4 (20.0)	0	1 (5.0)	0	3 (17.6)	0	1 (33.3)	0	10 (12.3)	0
尿路感染	Urinary tract infection	2 (9.5)	0	3 (15.0)	0	3 (15.0)	0	2 (11.8)	0	0	0	10 (12.3)	0
嘔吐	Vomiting	2 (9.5)	0	5 (25.0)	0	1 (5.0)	0	1 (5.9)	0	1 (33.3)	0	10 (12.3)	0
腹痛	*Abdominal pain*	1 (4.8)	0	3 (15.0)	1 (5.0)	3 (15.0)	0	2 (11.8)	0	0	0	9 (11.1)	1 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0	0	3 (15.0)	0	1 (5.0)	0	5 (29.4)	0	0	0	9 (11.1)	0
便秘	Constipation	3 (14.3)	0	2 (10.0)	0	1 (5.0)	0	2 (11.8)	0	1 (33.3)	0	9 (11.1)	0
口内乾燥	Dry mouth	2 (9.5)	0	2 (10.0)	0	2 (10.0)	0	2 (11.8)	0	0	0	8 (9.9)	0
筋肉痛	*Myalgia*	3 (14.3)	0	1 (5.0)	0	3 (15.0)	0	1 (5.9)	0	0	0	8 (9.9)	0
ほてり	*Hot flush*	1 (4.8)	0	1 (5.0)	0	2 (10.0)	0	2 (11.8)	0	1 (33.3)	0	7 (8.6)	0
発熱	Pyrexia	1 (4.8)	0	0	0	2 (10.0)	1 (5.0)	4 (23.5)	0	0	0	7 (8.6)	1 (1.2)
背部痛	Back pain	1 (4.8)	0	2 (10.0)	0	2 (10.0)	0	1 (5.9)	0	0	0	6 (7.4)	0

		Cohort A1 200 mg daily N=21		Cohort A2 400 mg daily N=20		Cohort A6 600 mg daily N=20		Cohort A3 800 mg daily N=17		Cohort A4 1200 mg daily N=3		Total N=81	
基本語又は統合語	**Preferred or Composite Term**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**
食欲減退	Decreased appetite	1 (4.8)	0	2 (10.0)	0	1 (5.0)	0	1 (5.9)	0	1 (33.3)	0	6 (7.4)	0
呼吸困難	Dyspnoea	2 (9.5)	0	1 (5.0)	0	0	0	3 (17.6)	0	0	0	6 (7.4)	0
末梢性浮腫	Oedema peripheral	3 (14.3)	0	2 (10.0)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	6 (7.4)	0
四肢痛	Pain in extremity	2 (9.5)	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	2 (11.8)	0	0	0	6 (7.4)	0
腹部膨満	Abdominal distension	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	3 (17.6)	0	0	0	5 (6.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	0	2 (10.0)	0	0	0	3 (17.6)	0	0	0	5 (6.2)	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Composite terms are *italicized*.

Source: JZLA CSR Table 5.7.

グレード 3 以上の有害事象

グレード 3 以上の TEAE は 81 例中 19 例（23.5%）に認められた（グレード 3：18 例、22.2%及びグレード 4：1 例、1.2%）。用量レベルが高くなるにつれて、TEAE の重症度が高くなる傾向は認められなかった。全用量レベルで複数例に認められたグレード 3 以上の TEAE は下痢及び低血圧（各 2 例、2.5%）であり、その他の事象は各 1 例に認められた。そのうち 1 例（200 mg 1 日 1 回投与例）ではグレード 4 の TEAE（低ナトリウム血症）が認められ（表 2.7.6.9-24）、SAE として報告された（詳細は「重篤な有害事象」の項参照）。

いずれの用量レベルでもグレード 5 の TEAE は認められなかった。

第 2 相試験の推奨用量（400 mg 1 日 1 回）を投与された被験者 20 例中 6 例（30.0%）にグレード 3 の TEAE（悪心、下痢、*疲労*、及び*腹痛*）が認められた。グレード 4 の TEAE は認められなかった。

認められた TEAE は、イムルネストラントの作用機序並びに転移・再発乳癌及び転移性子宮類内膜癌患者に対する内分泌療法で予測されている TEAE と一貫していた。

死亡

第 1a 相で死亡に至った TEAE は認められなかった。死亡した 7 例はいずれも原疾患の増悪に関連しており、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡が 3 例（200、400、及び 600 mg 投与例が各 1 例）、長期追跡調査期間中の死亡が 4 例（400 及び 800 mg 投与例が各 2 例）であった。

重篤な有害事象

SAE の発現割合は用量レベル間で同程度であり、用量依存性は認められなかった。最高用量である 1200 mg コホートでは SAE は認められなかった。各 SAE の発現例数はいずれも 1 例であったが、複数の被験者で 2 件以上の SAE が認められた（表 2.7.6.9-28）。認められた SAE から、安全性上の問題は特定されなかった。治験薬の投与中止に至った SAE はなかった。

グレード 3 以上の SAE は全用量レベルで 7 例（8.6%）に認められ、そのうち 400 mg 1 日 1 回投与例では 20 例中 3 例（15.0%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない SAE（グレード 3 の下痢及びグレード 2 の悪心）が 400 mg 1 日 1 回投与例の 1 例に認められた。グレード 3 の下痢のためイムルネストラントを休薬し、回復した。その後 200 mg に減量した上で投与を再開した。グレード 2 の悪心のためイムルネストラントを休薬し、回復した。その後、投与を再開し、被験者は 500 日目の原疾患の増悪まで治験薬の投与を継続した。

200 mg 1 日 1 回投与例の 1 例にグレード 4 の重篤な低ナトリウム血症が認められたが、イムルネストラントとの因果関係は否定され、本事象発現前に認められた悪心、嘔吐、及び食欲減退による脱水と関連があるかもしれないと判断された。本被験者ではグレード 2 の尿路感染も認められていたが、重篤な低ナトリウム血症の発現直前に消失した。本事象発現中はイムルネストラントを休薬し（22～54 日目）、被験者は最終的に 54 日目に PD のためイムルネストラントの投与を中止した。

グレード 5 の SAE は認められなかった。認められた SAE は、イムルネストラントの作用機序から予測されるか、基礎疾患又は他の交絡因子が関連している可能性が考えられた。

休薬、減量、及び投与中止に至った有害事象

休薬に至った有害事象

休薬に至った TEAE は全用量レベルで 81 例中 16 例（19.8%）に認められ、そのうち 400 mg 1 日 1 回投与例では 20 例中 5 例（25.0%）に認められた。全用量レベルで多く認められた休薬に至った TEAE は下痢、*疲労*、及び悪心が各 2 例（2.5%）であった。そのうち 400 mg 1 日 1 回投与例で多く認められた休薬に至った TEAE は下痢及び悪心が各 2 例（10.0%）であった。休薬に至った TEAE の休薬期間は 1～33 日であり、そのうち 3 例では減量を伴った（次項参照）。

用量レベルが高くなるにつれて、休薬に至った TEAE が増加するような傾向は認められなかった。

減量に至った有害事象

減量に至った TEAE の発現割合は低く、全用量レベルで 81 例中 3 例（3.7%）に認められ、そのうち 400 mg 1 日 1 回投与例では 20 例中 2 例（10.0%）に認められた。いずれの被験者も減量により回復し、原疾患の増悪まで試験を継続した。以下に減量に至った TEAE の詳細を記載した。

- 400 mg の 1 例目：グレード 2 の悪心のため 367 日目にイムルネストラントを 200 mg に減量し、回復した。526 日目の原疾患の増悪までイムルネストラントの投与を継続した。
- 400 mg の 2 例目：グレード 3 の下痢のため 107 日目にイムルネストラントを 200 mg に減量し、回復した。500 日目の原疾患の増悪までイムルネストラントの投与を継続した。
- 800 mg：グレード 3 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常のため 113 日目にイムルネストラントを 400 mg に減量し、回復した。337 日目の原疾患の増悪までイムルネストラントの投与を継続した。

減量に至った TEAE の発現割合は低く、用量レベルが高くなるにつれて減量に至った TEAE が増加するような傾向は認められなかった。

投与中止に至った有害事象

検討したすべての用量レベルで治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

注目すべき有害事象

非臨床試験の毒性データ並びに健康被験者を対象とした早期臨床試験及び実施中の臨床試験で認められた安全性データに基づき、アミノトランスフェラーゼ増加をイムルネストラント単独投与の AESI とした。

認められた AESI は、用量調整により管理可能であり、アミノトランスフェラーゼ増加を発現した被験者の多くがイムルネストラントの投与を継続可能であった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の TEAE は全用量レベルで 5 例（6.2%）に認められ、そのうち 400 mg 1 日 1 回投与例では 20 例中 2 例（10.0%）に認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加はすべてグレード 1 であった。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の TEAE は全用量レベルで 9 例（11.1%）に認められ、そのうち 400 mg 1 日 1 回投与例では 20 例中 3 例（15.0%）に認められた。すべてグレード 1 又は 2（主にグレード 1、7/9 例）で、グレード 3 以上の事象は認められなかった。400 mg 1 日 1 回投与例では、すべてグレード 1 であった。

アミノトランスフェラーゼ増加により、イムルネストラントの投与中止、休薬、又は減量に至った被験者はいなかった。

肝毒性に該当する TEAE は認められなかった。

その他の安全性評価項目

血液学的検査、血液生化学検査、バイタルサイン、及び心電図データの解析結果から得られた所見は、TEAE データの解析結果と一貫していた。また、不整脈を示唆する心電図所見（徐脈、QTc 延長）は認められなかった。

2.7.6.9.2.6.2 第 1b 相

有害事象の概要を表 2.7.6.9-17 に示した。

表 2.7.6.9-17　有害事象の概要（JZLA 試験、第 1b 相）

Category, n (%)	Part A		Part B		Part C		Part D		Part E	
	Cohort E1 N=42[a]	Cohort E2 N=43[a]	Cohort E3 N=40[a]	Cohort E4 N=42[a]	Cohort E5 N=21[a]	Cohort E6 N=18	Cohort E7 N=21[a]	Cohort E8 N=31[a]	Cohort E9 N=33[a]	Cohort E10 N=6
	Imlunestrant +Abemaciclib	Imlunestrant +Abemaciclib + AI	Imlunestrant	Imlunestrant +Everolimus	Imlunestrant +Alpelisib	Imlunestrant +Trastuzumab	Imlunestrant +Trastuzumab +Abemaciclib	Imlunestrant	Imlunestrant +Abemaciclib	Imlunestrant +Trastuzumab +Pertuzmab
Patients with ≥ 1 TEAE	41 (97.6)	42 (97.7)	38 (95.0)	42 (100.0)	21 (100.0)	16 (88.9)	21 (100.0)	30 (96.8)	32 (97.0)	6 (100.0)
Patients with ≥ 1 Grade ≥ 3 TEAE	25 (59.5)	21 (48.8)	7 (17.5)	18 (42.9)	17 (81.0)	5 (27.8)	11 (52.4)	6 (19.4)	10 (30.3)	0
Patients with ≥1 SAE	7 (16.7)	10 (23.3)	2 (5.0)	9 (21.4)	5 (23.8)	5 (27.8)	4 (19.0)	7 (22.6)	6 (18.2)	0
Patients who discontinued study treatment due to AE[b]	0	2 (4.7)[c]	0	2 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	2 (6.1)	0
Patients who discontinued study treatment due to SAE	0	0	0	1 (2.4)	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Patients who died due to AE on study treatment or within 30 days of discontinuation of study treatment	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients with ≥1 DLTe	4 (9.5)	3 (7.0)	1 (2.5)	1 (2.4)	4 (19.0)	0	1 (4.8)	0	4 (12.1)	0

Abbreviations: AE = adverse event; AI = aromatase inhibitor; DLTe = dose-limiting toxicity equivalent; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; RP2D = recommended Phase 2 dose; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

a　Twenty-six patients were treated at the 800-mg daily dose level prior to 400 mg being declared the RP2D. Patients who received the 800-mg dose were given the option to either stay at 800 mg or reduce to 400 mg. Patients received the 800-mg dose; E1=4, E2=1, E3=5, E4=6, E5=2, E7=1, E8=3, and E9=4.

b　Patients who discontinued all drugs including imlunestrant and combination drug.

c　Patients discontinued due to TEAEs of dyspnea and organizing *pneumonia*.

Source: JZLA CSR Table 5.9.

有害事象

すべての有害事象

パート A（ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌：コホート E1 及び E2）

パート A 全体の 10%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び割合（PT 又は統合語別）を表 2.7.6.9-18 に示す。

TEAE はパート A の 85 例中 83 例（97.6%）に認められた。TEAE の多くはグレード 1 又は 2 であり、管理可能であった。多く認められた TEAE は、下痢（75 例、88.2%）、悪心（52 例、61.2%）、及び*疲労*（43 例、50.6%）であった。コホート E2（イムルネストラントとアベマシクリブ及び AI を併用投与）の[redacted]被験者 1 例は、[redacted]特有の事象である[redacted]を含む複数の TEAE が認められたが、大多数はグレード 1 であった。TEAE（グレードを問わない）の発現割合は、コホート間で類似していた。認められた TEAE はイムルネストラント及びアベマシクリブの安全性プロファイルと一貫していた。イムルネストラント及びアベマシクリブに AI を追加しても（コホート E2）、多く認められた TEAE の発現割合はほとんど増加しなかった。

コホート E1 と比較してコホート E2 でイムルネストラント及びアベマシクリブに AI を追加したことにより、TEAE の重症度及び発現割合が高くなることはなかった。

DLT 相当の事象がコホート E1 で 4 例に 5 件発現した。これらの事象は、併用したアベマシクリブの安全性プロファイルと一貫していた。4 例中 3 例は回復し、以下のとおりイムルネストラント又はアベマシクリブの用量を減量して投与を継続した。1 例は医師の判断で治験薬の投与を中止した。

コホート E1（イムルネストラントとアベマシクリブを併用投与）

- グレード 3 の疲労（PT）（8 日目）：イムルネストラントを 1 日間休薬して投与を再開し、その後 10 日目にイムルネストラントを 800 から 400 mg に減量した。11 日目に回復し、治験薬の投与を継続した。20 日目に医師の判断で試験を中止した。
- グレード 3 の疲労（PT）及びグレード 3 の下痢（いずれも SAE）（8 日目）：イムルネストラント及びアベマシクリブを休薬し、1 日後に回復した。その後、アベマシクリブを減量した上で投与を再開し、PD（173 日目）まで治験薬の投与を継続した。
- グレード 3 の疲労（PT）（85～113 日目）：116 日目までイムルネストラント及びアベマシクリブを休薬しその後、両薬剤を減量した上で（イムルネストラント 400 から 200 mg）投与を再開した。データカットオフ時点で治験薬の投与を継続中である。
- グレード 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（43～57 日目）：63 日目までイムルネストラント及びアベマシクリブを休薬しその後、両薬剤を減量した上で（イムルネストラント 400 から 200 mg）投与を再開した。データカットオフ時点で治験薬の投与を継続中である。

DLT 相当の事象がコホート E2 で 3 例に 8 件発現した。SAE の詳細については、「重篤な有害事象」の項に記載した。DLT 相当の事象は治験薬を 200 日超投与後に発現し、2 件は治験薬の投

与中止後に発現した。1 例は回復し、データカットオフ時点で治験薬の投与を継続中である。2 例は医師の判断で治験薬の投与を中止した。

コホート E2（イムルネストラントとアベマシクリブ及び AI を併用投与）

- グレード 3 の急性腎障害（SAE、267 日目）及びグレード 3 の血中クレアチニン増加（266 及び 665 日目）：治験薬をすべて休薬し、回復した。すべての治験薬の投与を再開し（血中クレアチニン増加に対してイムルネストラントを 400 から 200 mg に減量）、データカットオフ時点で治験薬の投与を継続中である。
- グレード 3 の腹痛及びグレード 3 の呼吸困難（いずれも 302 日目）、並びに無力症（318 日目）：呼吸困難のため 302 日目にイムルネストラントを休薬した。その後、316 日目にイムルネストラントの投与を、330 日目に他の治験薬の投与を中止した。グレード 3 のこれらの事象はすべて消失した。
- グレード 3（197 日目）及びグレード 4（SAE、204 日目）の低ナトリウム血症：本事象発現前の 196 日目に医師の判断ですべての治験薬の投与を中止した。210 日目に本事象は消失した。

表 2.7.6.9-18 パート A 全体の 10%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現例数及び割合（JZLA 試験、第 1b 相、パート A）：PT 又は統合語別

		Cohort E1 N=42[a]		Cohort E2 N=43[b]		Total N=85	
		Imlunestrant + Abemaciclib		Imlunestrant + Abemaciclib+ AI			
基本語又は統合語	Preferred or Composite Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Subjects with ≥1 TEAE, n (%)		41 (97.6)	25 (59.5)	42 (97.7)	21 (48.8)	83 (97.6)	46 (54.1)
下痢	Diarrhoea	40 (95.2)	5 (11.9)	35 (81.4)	3 (7.0)	75 (88.2)	8 (9.4)
悪心	Nausea	25 (59.5)	0	27 (62.8)	0	52 (61.2)	0
疲労	*Fatigue*	18 (42.9)	3 (7.1)	25 (58.1)	1 (2.3)	43 (50.6)	4 (4.7)
好中球減少症	*Neutropenia*	18 (42.9)	6 (14.3)	19 (44.2)	8 (18.6)	37 (43.5)	14 (16.5)
腹痛	*Abdominal pain*	15 (35.7)	1 (2.4)	15 (34.9)	1 (2.3)	30 (35.3)	2 (2.4)
嘔吐	Vomiting	14 (33.3)	0	16 (37.2)	0	30 (35.3)	0
貧血	*Anaemia*	13 (31.0)	5 (11.9)	16 (37.2)	2 (4.7)	29 (34.1)	7 (8.2)
脱毛症	Alopecia	13 (31.0)	0	8 (18.6)	0	21 (24.7)	0
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	12 (28.6)	1 (2.4)	9 (20.9)	1 (2.3)	21 (24.7)	2 (2.4)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	9 (21.4)	0	11 (25.6)	0	20 (23.5)	0
頭痛	Headache	12 (28.6)	0	8 (18.6)	0	20 (23.5)	0
食欲減退	Decreased appetite	10 (23.8)	0	9 (20.9)	0	19 (22.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST increased	7 (16.7)	2 (4.8)	11 (25.6)	2 (4.7)	18 (21.2)	4 (4.7)
関節痛	*Arthralgia*	7 (16.7)	0	10 (23.3)	0	17 (20.0)	0
発疹	*Rash*	8 (19.0)	0	9 (20.9)	0	17 (20.0)	0
咳嗽	*Cough*	7 (16.7)	0	9 (20.9)	0	16 (18.8)	0

		Cohort E1 N=42[a]		Cohort E2 N=43[b]		Total N=85	
		Imlunestrant + Abemaciclib		Imlunestrant + Abemaciclib+ AI			
基本語又は統合語	**Preferred or Composite Term**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**
白血球減少症	*Leukopenia*	7 (16.7)	2 (4.8)	9 (20.9)	3 (7.0)	16 (18.8)	5 (5.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ALT increased	5 (11.9)	2 (4.8)	9 (20.9)	3 (7.0)	14 (16.5)	5 (5.9)
浮動性めまい	Dizziness	7 (16.7)	0	7 (16.3)	1 (2.3)	14 (16.5)	1 (1.2)
便秘	Constipation	6 (14.3)	0	6 (14.0)	0	12 (14.1)	0
ほてり	*Hot flush*	6 (14.3)	0	6 (14.0)	0	12 (14.1)	0
不眠症	Insomnia	6 (14.3)	0	6 (14.0)	0	12 (14.1)	0
尿路感染	UTI	6 (14.3)	1 (2.4)	6 (14.0)	1 (2.3)	12 (14.1)	2 (2.4)
味覚不全	Dysgeusia	7 (16.7)	0	4 (9.3)	0	11 (12.9)	0
低カリウム血症	Hypokalaemia	7 (16.7)	0	4 (9.3)	1 (2.3)	11 (12.9)	1 (1.2)
背部痛	Back pain	6 (14.3)	0	4 (9.3)	1 (2.3)	10 (11.8)	1 (1.2)
四肢痛	Pain in extremity	5 (11.9)	0	5 (11.6)	0	10 (11.8)	0
血小板減少症	*Thrombocytopenia*	3 (7.1)	0	7 (16.3)	1 (2.3)	10 (11.8)	1 (1.2)
胃食道逆流性疾患	GERD	4 (9.5)	0	5 (11.6)	0	9 (10.6)	0
高血圧	Hypertension	6 (14.3)	2 (4.8)	3 (7.0)	2 (4.7)	9 (10.6)	4 (4.7)
射精不能 [c]	Ejaculation failure[c]	0	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)	0

Abbreviations: AI = aromatase inhibitor; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; COVID-19 = coronavirus disease 2019; GERD = gastroesophageal reflux disease; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event; UTI = urinary tract infection.

a 4 patients received 800 mg.

b 1 patient received 800 mg.

c Denominator adjusted for male-specific event.

Note: Composite terms are *italicized*.

Source: JZLA CSR Table 5.10.

パート B（ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌：コホート E3、E4、及び E5）

パート B のいずれかのコホートで 15%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び割合（PT 又は統合語別）を表 2.7.6.9-19 に示す。

TEAE はパート B の 103 例中 101 例（98.1%）に認められた。TEAE の多くはグレード 1 又は 2 であった。

各コホートで多く認められた TEAE は以下のとおりであった。

- コホート E3（イムルネストラント単独投与）：悪心（18 例、45.0%）、*疲労*（13 例、32.5%）、及び下痢（11 例、27.5%）
- コホート E4（イムルネストラントとエベロリムスを併用投与）：下痢（24 例、57.1%）、*疲労*（20 例、47.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（16 例、38.1%）、*高コレステロール血症*（14 例、33.3%）、及び口内炎（13 例、31.0%）
- コホート E5（イムルネストラントと alpelisib を併用投与）：下痢（18 例、85.7%）、*発疹*（14 例、66.7%）、*高血糖*（13 例、61.9%）、*疲労*（12 例、57.1%）、悪心（12 例、57.1%）、及び食欲減退（9 例、42.9%）

上記の多く認められた TEAE の発現割合は、コホート E3 と比較して E4 及び E5 で高く、個々の治療薬の安全性データから予測される事象と一貫していた。

6 例に DLT 相当の事象が発現し、コホート E3 及び E4 で各 1 例、コホート E5 で 4 例であった。DLT 相当の事象はすべて初回サイクル中に発現し、6 例中 5 例が回復し、原疾患の増悪まで治験薬の投与を継続した。

コホート E3（イムルネストラント単独投与）

- グレード 3 の疲労（PT）（2 日目）：35 日目に回復し、同日に試験を中止した。

コホート E4（イムルネストラントとエベロリムスを併用投与）

- グレード 3 の低ナトリウム血症（8 日目）：イムルネストラント及びエベロリムスを休薬及び減量した（イムルネストラント 400 から 200 mg）。その後 43 日目にグレード 3 の低ナトリウム血症が再度発現し、50 日目に回復し、データカットオフ時点で治験薬の投与を継続中である（サイクル 20）。

コホート E5（イムルネストラントと alpelisib を併用投与）

- グレード 3 の疲労（PT）及びグレード 3 の悪心（いずれも 85 日目）、グレード 3 の食欲減退（100 日目）：イムルネストラント及び alpelisib を休薬及び減量し（イムルネストラント 800 から 400 mg）、回復した。PD（141 日目）まで治験薬の投与を継続した。
- グレード 3 の発疹（9 日目）：29 日目に回復し、PD（253 日目）まで治験薬の投与を継続した。
- グレード 3 の発疹（11 日目）：イムルネストラント及び alpelisib を休薬し、alpelisib を減量した。18 日目にグレード 1 まで軽快してその後、回復した。PD（395 日目）まで治験薬の投与を継続した。
- グレード 3 の発疹（10 日目：SAE）、グレード 3 の過敏症（28 日目）：イムルネストラント及び alpelisib を休薬及び減量し（イムルネストラント 400 から 200 mg）、回復した。医師の判断で中止する（55 日目）まで治験薬の投与を継続した。

表 2.7.6.9-19　いずれかのコホートで 15%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現例数及び割合（JZLA 試験、第 1b 相、パート B）：PT 又は統合語別

		Cohort E3 N=40[a]		Cohort E4 N=42[b]		Cohort E5 N=21[c]	
		Imlunestrant		Imlunestrant + Everolimus		Imlunestrant + Alpelisib	
基本語又は統合語	Preferred or Composite Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Subjects with ≥1 TEAE, n (%)		38 (95.0)	7 (17.5)	42 (100.0)	18 (42.9)	21 (100.0)	17 (81.0)
下痢	Diarrhoea	11 (27.5)	0	24 (57.1)	1 (2.4)	18 (85.7)	2 (9.5)
疲労	*Fatigue*	13 (32.5)	1 (2.5)	20 (47.6)	0	12 (57.1)	1 (4.8)
悪心	Nausea	18 (45.0)	0	11 (26.2)	1 (2.4)	12 (57.1)	1 (4.8)
高血糖	*Hyperglycaemia*	5 (12.5)	0	8 (19.0)	0	13 (61.9)	2 (9.5)
発疹	*Rash*	2 (5.0)	0	10 (23.8)	0	14 (66.7)	10 (47.6)
関節痛	*Arthralgia*	7 (17.5)	0	12 (28.6)	0	3 (14.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST increased	5 (12.5)	0	16 (38.1)	4 (9.5)	1 (4.8)	0
食欲減退	Decreased appetite	7 (17.5)	0	5 (11.9)	0	9 (42.9)	1 (4.8)
口内炎	Stomatitis	0	0	13 (31.0)	0	7 (33.3)	0
頭痛	Headache	6 (15.0)	0	12 (28.6)	0	1 (4.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ALT increased	3 (7.5)	0	12 (28.6)	2 (4.8)	2 (9.5)	0
嘔吐	Vomiting	3 (7.5)	0	6 (14.3)	1 (2.4)	7 (33.3)	0
咳嗽	*Cough*	4 (10.0)	0	8 (19.0)	0	3 (14.3)	0
味覚不全	Dysgeusia	1 (2.5)	0	9 (21.4)	0	5 (23.8)	0
呼吸困難	Dyspnoea	5 (12.5)	1 (2.5)	10 (23.8)	0	0	0
腹痛	*Abdominal pain*	3 (7.5)	0	10 (23.8)	1 (2.4)	1 (4.8)	0
貧血	*Anaemia*	5 (12.5)	2 (5.0)	7 (16.7)	0	2 (9.5)	1 (4.8)
高コレステロール血症	*Hypercholesterolaemia*	0	0	14 (33.3)	0	0	0
背部痛	Back pain	3 (7.5)	0	7 (16.7)	0	2 (9.5)	1 (4.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	2 (5.0)	1 (2.5)	8 (19.0)	0	2 (9.5)	0
血小板減少症	*Thrombocytopenia*	3 (7.5)	1 (2.5)	9 (21.4)	0	0	0
尿路感染	UTI	4 (10.0)	0	4 (9.5)	0	4 (19.0)	0
ほてり	*Hot flush*	7 (17.5)	0	2 (4.8)	0	2 (9.5)	0
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	2 (5.0)	0	8 (19.0)	1 (2.4)	1 (4.8)	0
好中球減少症	*Neutropenia*	1 (2.5)	1 (2.5)	9 (21.4)	1 (2.4)	1 (4.8)	0
低カリウム血症	Hypokalaemia	0	0	7 (16.7)	0	3 (14.3)	1 (4.8)
体重減少	Weight decreased	1 (2.5)	0	3 (7.1)	0	6 (28.6)	0
高トリグリセリド血症	*Hypertriglyceridaemia*	0	0	8 (19.0)	2 (4.8)	0	0

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event; UTI = urinary tract infection.

a 5 patients received 800 mg.

b 6 patients received 800 mg.

c 2 patients received 800 mg.

Note: Composite terms are *italicized*.

Source: JZLA CSR Table 5.12.

パート C 及び E（ER+/HER2+の局所進行又は転移・再発乳癌：コホート E6、E7、及び E10）

パート C 全体の 10%以上の被験者又はパート E の 2 例以上の被験者に認められた治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び割合（PT 又は統合語別）を表 2.7.6.9-20 に示す。

TEAE はパート C の 39 例中 37 例（94.9%）に認められた。パート E では、全 6 例（100%）に TEAE が認められた。TEAE の多くはグレード 1 又は 2 であった。すべてのグレード及びグレード 3 以上の TEAE の発現割合は、いずれもコホート E6 と比較してコホート E7 で高かった。各コホートで多く認められた TEAE は以下のとおりであった。

- コホート E6（イムルネストラントとトラスツズマブを併用投与）：*疲労*（6 例、33.3%）、悪心（5 例、27.8%）、*貧血*（4 例、22.2%）、及び便秘（4 例、22.2%）
- コホート E7（イムルネストラントとトラスツズマブ及びアベマシクリブを併用投与）：下痢（21 例、100%）、*好中球減少症*（12 例、57.1%）、及び*疲労*（11 例、52.4%）
- コホート E10（イムルネストラントとトラスツズマブ及びペルツズマブを併用投与）：*関節痛*（3 例、50.0%）、下痢（2 例、33.3%）、末梢性浮腫（2 例、33.3%）、及び*発疹*（2 例、33.3%）

コホート E7 の 1 例で DLT 相当の事象が発現した。

- グレード 3 の下痢（12 日目）：イムルネストラント及びアベマシクリブを休薬及び減量し（イムルネストラント 400 から 100 mg）、17 日目に回復した。PD（84 日目）まで治験薬の投与を継続した。

表 2.7.6.9-20　パート C 全体の 10%以上の被験者又はパート E の 2 例以上の被験者に認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現例数及び割合（JZLA 試験、第 1b 相、パート C 及びパート E）：PT 又は統合語別

		Part C						Part E	
		Cohort E6 N=18		Cohort E7 N=21[a]		Total of Cohorts E6 and E7 N=39		Cohort E10 N=6	
		Imlunestrant + Trastuzumab		Imlunestrant + Trastuzumab + Abemaciclib				Imlunestrant + Trastuzumab + Pertuzumab	
基本語又は統合語	**Preferred or Composite Term**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**
Subjects with ≥1 TEAE, n (%)		16 (88.9)	5 (27.8)	21 (100.0)	11 (52.4)	37 (94.9)	16 (41.0)	6 (100.0)	0
下痢	Diarrhoea	2 (11.1)	0	21 (100.0)	4 (19.0)	23 (59.0)	4 (10.3)	2 (33.3)	0
疲労	*Fatigue*	6 (33.3)	0	11 (52.4)	0	17 (43.6)	0	1 (16.7)	0
悪心	Nausea	5 (27.8)	0	10 (47.6)	0	15 (38.5)	0	1 (16.7)	0
好中球減少症	*Neutropenia*	1 (5.6)	1 (5.6)	12 (57.1)	5 (23.8)	13 (33.3)	6 (15.4)	0	0
貧血	*Anaemia*	4 (22.2)	0	8 (38.1)	0	12 (30.8)	0	1 (16.7)	0
腹痛	*Abdominal pain*	2 (11.1)	0	7 (33.3)	1 (4.8)	9 (23.1)	1 (2.6)	0	0
血小板減少症	*Thrombocytopenia*	0	0	8 (38.1)	4 (19.0)	8 (20.5)	4 (10.3)	0	0
嘔吐	Vomiting	1 (5.6)	0	7 (33.3)	0	8 (20.5)	0	1 (16.7)	0
食欲減退	Decreased appetite	0	0	7 (33.3)	1 (4.8)	7 (17.9)	1 (2.6)	0	0
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	0	0	6 (28.6)	0	6 (15.4)	0	0	0
便秘	Constipation	4 (22.2)	0	2 (9.5)	0	6 (15.4)	0	0	0
頭痛	Headache	0	0	6 (28.6)	0	6 (15.4)	0	0	0
脱毛症	Alopecia	2 (11.1)	0	3 (14.3)	0	5 (12.8)	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	2 (11.1)	0	3 (14.3)	0	5 (12.8)	0	1 (16.7)	0
低カリウム血症	Hypokalaemia	1 (5.6)	0	4 (19.0)	1 (4.8)	5 (12.8)	1 (2.6)	0	0
発疹	*Rash*	1 (5.6)	0	4 (19.0)	0	5 (12.8)	0	2 (33.3)	0
口内炎	Stomatitis	1 (5.6)	0	4 (19.0)	0	5 (12.8)	0	1 (16.7)	0
アラニンアミノトラン	ALT increased	2 (11.1)	0	2 (9.5)	0	4 (10.3)	0	0	0

		Part C						Part E	
		Cohort E6 N=18		Cohort E7 N=21[a]		Total of Cohorts E6 and E7 N=39		Cohort E10 N=6	
		Imlunestrant + Trastuzumab		Imlunestrant + Trastuzumab + Abemaciclib				Imlunestrant + Trastuzumab + Pertuzumab	
基本語又は統合語	**Preferred or Composite Term**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**
スフェラーゼ増加									
発熱	Pyrexia	0	0	4 (19.0)	0	4 (10.3)	0	0	0
関節痛	*Arthralgia*	0	0	3 (14.3)	0	3 (7.7)	0	3 (50.0)	0
末梢性浮腫	Oedema peripheral	0	0	2 (9.5)	0	2 (5.1)	0	2 (33.3)	0

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a　1 patient received 800 mg.

Note: Composite terms are *italicized*.

Source: JZLA CSR Table 5.14.

パート D（ER+再発・治療抵抗性又は転移性子宮類内膜癌：コホート E8 及び E9）

パート D 全体の 10%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び割合（PT 又は統合語別）を表 2.7.6.9-21 に示す。

TEAE はパート D の 64 例中 62 例（96.9%）に認められた。TEAE の多くはグレード 1 又は 2 であった（72%）。各コホートで多く認められた TEAE は以下のとおりであった。

- コホート E8（イムルネストラント単独投与）：悪心（12 例、38.7%）、尿路感染（8 例、25.8%）、及び下痢（7 例、22.6%）
- コホート E9（イムルネストラントとアベマシクリブを併用投与）：下痢（27 例、81.8%）、悪心（20 例、60.6%）、及び*貧血*（13 例、39.4%）

コホート E9 の 4 例で DLT 相当の事象が発現し、コホート E8 では発現しなかった。全ての被験者が回復し、原疾患の増悪まで治験薬の投与を継続し、4 例中 2 例はデータカットオフ時点で治験薬の投与を継続中である。

コホート E9（イムルネストラントとアベマシクリブを併用投与）

- グレード 3 の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、グレード 3 の急性腎障害、並びにグレード 3 の高カリウム血症（56 日目）：イムルネストラント及びアベマシクリブを休薬、その後イムルネストラントを減量した上で（400 から 200 mg）投与を再開し、急性腎障害及び高カリウム血症は回復、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は軽快した。データカットオフ時点で治験薬の投与を継続中である。
- グレード 4 の大腸炎（128～141 日目）：イムルネストラント及びアベマシクリブを休薬、その後減量した上で（イムルネストラント 400 から 200 mg）投与を再開し、回復した。データカットオフ時点で治験薬の投与を継続中である。
- グレード 3 の疲労（PT）（3 日目）：イムルネストラント及びアベマシクリブを休薬し、その後イムルネストラントを減量した上で（800 から 400 mg）投与を再開し、18 日目に回復した。PD（170 日目）まで治験薬の投与を継続した。
- グレード 3 の疲労（PT）（3～5 日目）：イムルネストラント及びアベマシクリブを休薬して回復した。その後減量した上で（イムルネストラント 400 から 200 mg）投与を再開し、PD（30 日目）まで治験薬の投与を継続した。

表 2.7.6.9-21 パート D 全体の 10%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現例数及び割合（JZLA 試験、第 1b 相、パート D）：PT 又は統合語別

		Cohort E8 N=31[a]		Cohort E9 N=33[b]		Total N=64	
		Imlunestrant		Imlunestrant + Abemaciclib			
基本語又は統合語	Preferred or Composite Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Subjects with ≥1 TEAE, n (%)		30 (96.8)	6 (19.4)	32 (97.0)	10 (30.3)	62 (96.9)	16 (25.0)
下痢	Diarrhoea	7 (22.6)	0	27 (81.8)	1 (3.0)	34 (53.1)	1 (1.6)
悪心	Nausea	12 (38.7)	1 (3.2)	20 (60.6)	0	32 (50.0)	1 (1.6)
疲労	*Fatigue*	6 (19.4)	0	12 (36.4)	3 (9.1)	18 (28.1)	3 (4.7)
貧血	*Anaemia*	3 (9.7)	1 (3.2)	13 (39.4)	4 (12.1)	16 (25.0)	5 (7.8)
腹痛	*Abdominal pain*	6 (19.4)	2 (6.5)	8 (24.2)	1 (3.0)	14 (21.9)	3 (4.7)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	2 (6.5)	1 (3.2)	11 (33.3)	1 (3.0)	13 (20.3)	2 (3.1)
尿路感染	Urinary tract infection	8 (25.8)	1 (3.2)	5 (15.2)	2 (6.1)	13 (20.3)	3 (4.7)
嘔吐	Vomiting	3 (9.7)	0	9 (27.3)	1 (3.0)	12 (18.8)	1 (1.6)
食欲減退	Decreased appetite	1 (3.2)	0	10 (30.3)	0	11 (17.2)	0
便秘	Constipation	5 (16.1)	0	4 (12.1)	0	9 (14.1)	0
咳嗽	*Cough*	5 (16.1)	0	4 (12.1)	0	9 (14.1)	0
好中球減少症	*Neutropenia*	1 (3.2)	0	7 (21.2)	2 (6.1)	8 (12.5)	2 (3.1)
血小板減少症	*Thrombocytopenia*	0	0	8 (24.2)	2 (6.1)	8 (12.5)	2 (3.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	3 (9.7)	0	4 (12.1)	1 (3.0)	7 (10.9)	1 (1.6)
ほてり	*Hot flush*	3 (9.7)	0	4 (12.1)	0	7 (10.9)	0
発疹	*Rash*	2 (6.5)	0	5 (15.2)	0	7 (10.9)	0
体重減少	Weight decreased	1 (3.2)	0	6 (18.2)	0	7 (10.9)	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a 3 patients received 800 mg.

b 4 patients received 800 mg.

Note: Composite terms are *italicized*.

Source: JZLA CSR Table 5.16.

グレード 3 以上の有害事象

パート A（ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌：コホート E1 及び E2）

グレード 3 以上の TEAE は、パート A の 85 例中 46 例（54.1%）に認められた（グレード 3：44 例、51.8%及びグレード 4：2 例、2.4%）。コホート E2 と比較してコホート E1 でグレード 3 以上の TEAE の発現割合が高く（48.8%に対して 59.5%）、これはコホート E1 でグレード 3 以上の下痢、*貧血*、及び*疲労*の発現割合が高かったことによるものであった。コホート E1 でグレード 4 の TEAE は認められなかった。パート A 全体で多く認められたグレード 3 以上の TEAE は、*好中球減少症*（14 例、16.5%）、下痢（8 例、9.4%）、及び*貧血*（7 例、8.2%）であった（表 2.7.6.9-18）。

グレード 4 の TEAE がコホート E2 の 2 例で認められ、いずれも治験薬投与中止後に発現した臨床検査値に関連する事象であり、回復した。1 例は非重篤な低カリウム血症であり、発現期間は 1 日のみであった。もう 1 例はグレード 4 の重篤な低ナトリウム血症であり、詳細を「重篤な有害事象」の項に記載した。

グレード 5 の TEAE は認められなかった。

全体として、コホート E1 と E2 の安全性プロファイルはおおむね同様であり、イムルネストラント単独投与の安全性データと一貫しており、アベマシクリブの安全性プロファイル及び原疾患から予測可能であった。

パート B（ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌：コホート E3、E4、及び E5）

グレード 3 以上の TEAE は、パート B の 103 例中 42 例（40.8%）に認められた（グレード 3：40 例、38.8%及びグレード 4：2 例、1.9%）。グレード 3 以上の TEAE の発現割合は、コホート E3（イムルネストラント単独投与）が 17.5%と最も低く、コホート E4 及び E5（それぞれエベロリムス及び alpelisib を併用投与）の方が高かった。コホート E4 ではグレード 3 以上の特定の TEAE の増加は認められなかったが、コホート E5 で発現割合が高かったのは、グレード 3 以上の *発疹*（10 例、47.6%）の発現割合が高かったことによるものであった。各コホートで多く認められたグレード 3 以上の TEAE は以下のとおりであった（表 2.7.6.9-19）。

- コホート E3（イムルネストラント単独投与）：*貧血*（2 例、5.0%）
- コホート E4（イムルネストラントとエベロリムスを併用投与）：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4 例、9.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例、4.8%）、及び高トリグリセリド血症（2 例、4.8%）
- コホート E5（イムルネストラントと alpelisib を併用投与）：*発疹*（10 例、47.6%）、下痢（2 例、9.5%）、及び高血糖（PT）（2 例、9.5%）

グレード 4 の TEAE の発現割合は低く、2 件のみであった（併用投与コホートの E4 及び E5 で各 1 件）。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、被験者は回復して用量を調整することなく治験薬の投与を継続した。各コホートのグレード 4 の TEAE を以下に記載した。

- コホート E4（イムルネストラントとエベロリムスを併用投与）：重篤な心停止
- コホート E5（イムルネストラントと alpelisib を併用投与）：大腿骨骨折

グレード 5 の TEAE は認められなかった。

コホート E3、E4、及び E5 で認められた TEAE は、転移・再発乳癌に対する個々の治療薬で予測されている安全性プロファイルと一貫していた。

パート C 及び E（ER+/HER2+の局所進行又は転移・再発乳癌：コホート E6、E7、及び E10）

グレード 3 以上の TEAE は、パート C（コホート E6 及び E7）の 39 例中 16 例（41.0%）に認められ、パート E（コホート E10）では認められなかった。グレード 4 の TEAE はコホート E7 の 3 例（14.3%）で認められた。グレード 3 以上の TEAE の発現割合はコホート E6 と比較してコホー

トE7で高かった。各コホートで2例以上に発現したグレード3以上のTEAEは以下のとおりであった（表2.7.6.9-20）。

- コホートE6（イムルネストラントとトラスツズマブを併用投与）：*胸水*（2例、11.1%）
- コホート E7（イムルネストラントとトラスツズマブ及びアベマシクリブを併用投与）：*好中球減少症*（5例、23.8%）、下痢（4例、19.0%）、及び*血小板減少症*（4例、19.0%）

5件のグレード4のTEAEのうち、2件（いずれも好中球数減少）はコホートE7の2例で認められ、非重篤と判断された。1例はアベマシクリブが減量され、データカットオフ時点で治験薬の投与を継続中である。別の1例はアベマシクリブを休薬し、発現日の翌日に消失した。残る3件のグレード4のTEAEは重篤であり、詳細を「重篤な有害事象」の項に記載した。

パートC及びEでグレード5のTEAEは認められなかった。

コホートE6と比較してコホートE7（アベマシクリブとの併用投与）で、アベマシクリブでは既知とされている副作用（下痢、悪心、嘔吐、*貧血*、血中クレアチニン増加、*好中球減少症*、及び*血小板減少症*）の発現割合が高かった。

パートD（ER+再発・治療抵抗性又は転移性子宮類内膜癌：コホートE8及びE9）

グレード3以上のTEAEはパートDの64例中16例（25.0%）に認められ、4例（6.3%）にグレード4のTEAEが認められた。各コホートで多く認められたグレード3以上のTEAEは以下のとおりであった（表2.7.6.9-21）。

- コホートE8（イムルネストラント単独投与）：*腹痛*（2例、6.5%）
- コホート E9（イムルネストラントとアベマシクリブを併用投与）：*貧血*（4例、12.1%）及び*疲労*（3例、9.1%）

グレード4のTEAEが4例に6件認められた（コホートE8：1例、コホートE9：3例）。6件中4件は非重篤で臨床検査に関連する事象（血中クレアチニン増加、血小板数減少、低ナトリウム血症、及び*好中球減少症*）であった。残りのグレード4のTEAE 2件は重篤と判断され、詳細を「重篤な有害事象」の項に記載した。

グレード5のTEAEは認められなかった。

イムルネストラント単独投与と比較してアベマシクリブとの併用投与コホートで、アベマシクリブでは既知とされている副作用の発現割合（下痢、悪心、嘔吐、*貧血*、血中クレアチニン増加、*好中球減少症*、及び*血小板減少症*）が高かった。

死亡

第1b相で死亡に至ったTEAEは認められなかった。死亡した42例はいずれも原疾患の増悪と関連しており、治験薬投与期間中又は最終投与後30日以内の死亡が9例（パートB：4例、パートC：2例、パートD：3例）、長期追跡調査期間中の死亡が33例（パートA：4例、パートB：13例、パートC：5例、パートD：11例）であった。

重篤な有害事象

パート A（ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌：コホート E1 及び E2）

SAE はパート A の 85 例中 17 例（20.0%）に認められ、そのうち 13 例（15.3%）にグレード 3 以上の SAE が認められた。SAE の発現割合はコホート E1 と比較して AI を追加したコホート E2 で高かったが（コホート E1 の 7 例［16.7%］に対してコホート E2 で 10 例［23.3%］）、グレード 3 以上の SAE の発現割合はコホート E1（6 例、14.3%）とコホート E2（7 例、16.3%）で同程度であった。死亡に至った SAE は認められなかった。両コホートを比較して SAE が増加する傾向は認められなかった。1 例が SAE のためアベマシクリブの投与を中止した。

パート A で複数例に発現した SAE として、急性腎障害（コホート E1 及び E2）、肺塞栓症（コホート E2）、及び痙攣発作（コホート E1 及び E2）が各 2 例、計 6 例に発現した。本 6 例はいずれも回復した。しかし、肺塞栓症を発現した 1 例は悪性胸水の SAE も発現し、両事象ともに後遺症が残った。肺塞栓症を発現した別の 1 例でアベマシクリブの投与を中止したが、イムルネストラント及びレトロゾールの投与を継続した。痙攣発作はいずれも MRI/CT で脳転移（1 例は試験開始時、別の 1 例は試験中）が確認された被験者に発現した。急性腎障害（コホート E2）については、「すべての有害事象」の項に記載した。

コホート E2（イムルネストラントとアベマシクリブ及び AI を併用投与）の 1 例にグレード 3 から悪化したグレード 4 の重篤な低ナトリウム血症が発現した。本被験者は、治験薬投与期間中に嘔吐及び下痢を発現し、低ナトリウム血症発現の 1 週間前に食欲減退を発現した。グレード 3 の低ナトリウム血症発現の前日に医師の判断で治験薬の投与が中止となった。被験者は低ナトリウム血症から回復した（表 2.7.6.9-29）。

パート B（ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌：コホート E3、E4、及び E5）

SAE はパート B の 103 例中 16 例（15.5%）に認められ、そのうち 13 例（12.6%）にグレード 3 以上の SAE が認められた。以下のとおり、コホート E4 の 1 例（0.97%）でグレード 4 の SAE が認められた。SAE の発現割合は、コホート E3（イムルネストラント単独投与）と比較して併用投与のコホート E4 及び E5 で高かった。コホート E3 では、COVID-19 及び呼吸困難の計 2 件の SAE が認められた。コホート E4（イムルネストラントとエベロリムスを併用投与）で 9 例に SAE が認められた。コホート E5（イムルネストラントと alpelisib を併用投与）で 4 例に SAE が認められ、*発疹*（2 例、9.5%）が最も多く認められた。

治験薬との因果関係が否定できない SAE（肺臓炎及び末梢性浮腫）を発現したコホート E4 の 2 例のうち 1 例（肺臓炎）は両薬剤を休薬して回復し、別の 1 例（末梢性浮腫）は両薬剤を休薬し、その後エベロリムスを減量して軽快し、原疾患の増悪まで治験薬の投与を継続した。

コホート E5 の 2 例は、SAE のため alpelisib の投与を中止したが、原疾患の増悪までイムルネストラントの投与を継続した。1 例は SAE（グレード 3 の間質性肺疾患）のため、すべての治験薬の投与を中止した。

コホート E4 に組み入れられた 6[redacted] 歳の被験者 1 例にグレード 4 の重篤な心停止が治験薬の最終投与 24 日後（563 日目）の気管支鏡検査実施中に発現した。被験者は同日に回復した。本事象は、

気管支鏡検査実施中に交感神経を過剰に刺激したことによる冠動脈攣縮である可能性が考えられた（表 2.7.6.9-29）。

パート C 及び E（ER+/HER2+局所進行又は転移・再発乳癌：コホート E6、E7、及び E10）

SAE はパート C の 39 例中 9 例（23.1%）に認められ、そのうち 7 例（17.9%）にグレード 3 以上の SAE が認められた。SAE の発現例数は、コホート E6（イムルネストラントとトラスツズマブを併用投与）で 5 例、E7（イムルネストラントとトラスツズマブ及びアベマシクリブを併用投与）で 4 例と同程度であった。コホート E10（イムルネストラントとトラスツズマブ及びペルツズマブを併用投与）では SAE は認められなかった。本データでは、イムルネストラントとトラスツズマブの併用投与にアベマシクリブを追加したとき、SAE の増加は認められなかった。

2 例以上に発現した SAE は、肺臓炎（2 例、5.1%）であり、いずれもコホート E7 で認められた。

コホート E7 で 2 例にグレード 4 の SAE が認められた。1 例は*クロストリジウム・ディフィシル*感染の SAE を発現した。別の 1 例は、グレード 4 の好中球数減少（非重篤）に関連して、肺臓炎及び敗血症性ショック（いずれも SAE）を発現した。両事象はいずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断され、両薬剤を休薬して回復した（敗血症性ショックの転帰は回復したが後遺症あり）。治験薬の投与を再開して原疾患の増悪まで投与を継続した（表 2.7.6.9-29）。

パート D（ER+再発・治療抵抗性又は転移性子宮類内膜癌：コホート E8 及び E9）

SAE はパート D の 64 例中 13 例（20.3%）に認められ、そのうち 9 例（14.1%）にグレード 3 以上の SAE が認められた。SAE の発現割合は、コホート E8（イムルネストラント単独投与）で 22.6%（7/31 例）、コホート E9（イムルネストラントとアベマシクリブを併用投与）で 18.2%（6/33 例）であり、同程度であった。

複数例に発現した SAE として、急性腎障害、大腸炎、及び尿路感染が各 2 例（いずれの事象もコホート E8 及び E9 で各 1 例）で発現した。

2 例（3.1%）にグレード 4 の SAE が認められた。コホート E8 の 1 例にグレード 4 の重篤な血中クレアチンホスホキナーゼ増加が発現し、治験薬との因果関係は否定された。データカットオフ時点で本事象の転帰は軽快であった。コホート E9 の 1 例にグレード 4 の重篤な大腸炎が発現し、アベマシクリブ及びイムルネストラントとの因果関係が否定できないと判断された。被験者は入院し、イムルネストラント及びアベマシクリブを休薬後に本事象から回復した。イムルネストラントを 400 から 200 mg 及びアベマシクリブを 150 から 100 mg に減量した上で両治験薬の投与を再開した。本事象は再発せず、被験者はデータカットオフ時点で治験薬の投与を継続中である（サイクル 5）（表 2.7.6.9-29）。

休薬、減量、及び投与中止に至った有害事象

休薬に至った有害事象

休薬に至った TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.9-22 に示した。

減量に至った有害事象

減量に至った TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.9-23 に示した。

投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE がコホート E2、E4、E5、及び E9 の計 7 例に認められ、すべての治験薬の投与を中止した。投与中止に至った TEAE の内訳は、コホート E2（イムルネストラントとアベマシクリブ及び AI を併用投与）の 2 例でグレード 3 の呼吸困難及びグレード 1 の器質化肺炎（PT）、E4（イムルネストラントとエベロリムスを併用投与）の 2 例でグレード 2 の咳嗽（PT）及びグレード 3 の血管肉腫、E5（イムルネストラントと alpelisib を併用投与）の 1 例でグレード 3 の間質性肺疾患、E9（イムルネストラントとアベマシクリブを併用投与）の 2 例でグレード 2 の悪心及びグレード 3 の疲労（PT）であった。

表 2.7.6.9-22　いずれかのコホートで 2 例以上に認められた休薬に至った有害事象の発現例数及び割合（JZLA 試験、第 1b 相）

		Part A Cohort E1	Part A Cohort E2	Part B Cohort E3	Part B Cohort E4	Part B Cohort E5	Part C Cohort E6	Part C Cohort E7	Part D Cohort E8	Part D Cohort E9	Part E Cohort E10
Patients treated		**N=42**	**N=43**	**N=40**	**N=42**	**N=21**	**N=18**	**N=21**	**N=31**	**N=33**	**N=6**
Patients reporting TEAEs leading to dose omission, n (%)		18 (42.9)	17 (39.5)	8 (20.0)	17 (40.5)	9 (42.9)	1 (5.6)	10 (47.6)	5 (16.1)	11 (33.3)	0
TEAE leading to dose omission in at least 2 patients within a single cohort, n (%)											
下痢	Diarrhoea	3 (7.1)	2 (4.7)	-	-	1 (4.8)	-	4 (19.0)	-	2 (6.1)	-
疲労	*Fatigue*	3 (7.1)	-	1 (2.5)	-	-	-	-	-	2 (6.1)	-
悪心	Nausea	2 (4.8)	1 (2.3)	-	1 (2.4)	1 (4.8)	-	-	1 (3.2)	1 (3.0)	-
好中球減少症	*Neutropenia*	2 (4.8)	3 (7.0)	1 (2.5)	1 (2.4)	-	-	3 (14.3)	-	-	-
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	2 (4.8)	1 (2.3)	1 (2.5)	4 (9.5)	-	-	1 (4.8)	-	-	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ALT increased	2 (4.8)	2 (4.7)	1 (2.5)	-	-	-	-	-	1 (3.0)	-
貧血	*Anaemia*	1 (2.4)	1 (2.3)	2 (5.0)	-	-	-	-	-	-	-
発疹	*Rash*	-	-	-	-	4 (19.0)	-	-	-	-	-
血小板減少症	*Thrombocytopenia*	-	-	1 (2.5)	-	-	-	2 (9.5)	-	1 (3.0)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST increased	1 (2.4)	1 (2.3)	-	3 (7.1)	-	-	-	-	-	-

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: Composite terms are *italicized*.

Source: JZLA CSR Table 5.18.

表 2.7.6.9-23　減量に至った有害事象の発現例数及び割合（JZLA 試験、第 1b 相）

		Part A Cohort E1	Part A Cohort E2	Part B Cohort E3	Part B Cohort E4	Part B Cohort E5	Part C Cohort E6	Part C Cohort E7	Part D Cohort E8	Part D Cohort E9	Part E Cohort E10
Patients treated		**N=42**	**N=43**	**N=40**	**N=42**	**N=21**	**N=18**	**N=21**	**N=31**	**N=33**	**N=6**
Patients reporting TEAEs leading to dose reduction, n (%)		5 (11.9)	4 (9.3)	1 (2.5)	1 (2.4)	3 (14.3)	0	1 (4.8)	2 (6.5)	8 (24.2)	0
TEAE leading to dose reduction in at least 1 patient, n (%)											
下痢	Diarrhoea	-	1 (2.3)	-	-	-	-	1 (4.8)	-	-	-
疲労	Fatigue	2 (4.8)	-	-	-	-	-	-	-	2 (6.1)	-
悪心	Nausea	1 (2.4)	1 (2.3)	1 (2.5)	-	1 (4.8)	-	-	-	2 (6.1)	-
好中球減少症	Neutropenia	-	1 (2.3)	-	-	-	-	-	-	-	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ALT increased	1 (2.4)	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.0)	-
発疹	Rash	-	-	-	-	1 (4.8)	-	-	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST increased	1 (2.4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	-	1 (2.3)	-	-	-	-	-	1 (3.2)	-	-
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	-	-	-	1 (2.4)	-	-	-	-	-	-
倦怠感	Malaise	-	-	-	-	1 (4.8)	-	-	-	-	-
大腸炎	Colitis	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.2)	1 (3.0)	-
急性腎障害	Acute kidney injury	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.0)	-
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.0)	-
低カリウム血症	Hypokalaemia	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.0)	-

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: JZLA CSR Table 5.19.

注目すべき有害事象

パート A（ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌：コホート E1 及び E2）

パート A の 85 例中 14 例（16.5%）にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められ、主にグレード 1 であり、グレード 3 は 5 例（5.9%）であった。グレード 4 の事象は認められなかった。

パート A の 85 例中 18 例（21.2%）にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められ、主にグレード 1 であり、グレード 3 は 4 例（4.7%）であった。グレード 4 の事象は認められなかった。

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の発現割合は、いずれもコホート E1（イムルネストラントとアベマシクリブを併用投与）と比較して E2（イムルネストラントとアベマシクリブ及び AI を併用投与）で高かった。1 例に認められたグレード 1 の高トランスアミナーゼ血症は、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の TEAE として報告された。

肝毒性に該当する TEAE は認められなかった。

肝機能の検査結果は認められた TEAE と一貫しており、安全性に関する新たな所見は認められなかった。

パート B（ER+/HER2-局所進行又は転移・再発乳癌：コホート E3、E4、及び E5）

パート B で認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は主にグレード 1 であった。パート B の 103 例中、コホート E4（イムルネストラントとエベロリムスを併用投与）の 2 例（1.9%）にグレード 3 の事象が認められた。グレード 4 の事象は認められなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレードを問わない）は、コホート別では、コホート E3（イムルネストラント単独投与）の 40 例中 3 例（7.5%）、コホート E4 の 42 例中 12 例（28.6%）、コホート E5（イムルネストラントと alpelisib を併用投与）の 21 例中 2 例（9.5%）に認められた。

パート B で認められたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は主にグレード 1 であった。パート B の 103 例中、コホート E4 の 4 例（3.9%）にグレード 3 の事象が認められた。グレード 4 の事象は認められなかった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレードを問わない）は、コホート別では、コホート E3 の 40 例中 5 例（12.5%）、コホート E4 の 42 例中 16 例（38.1%）、コホート E5 の 21 例中 1 例（4.8%）に認められた。

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の発現割合は、いずれもコホート E3 及び E5 と比較して E4 で高かった。

コホート E4 の 1 例で、PD のためイムルネストラントの投与を中止した 17 日後に肝不全が認められた。本被験者は、SAE（胸水）で入院中に肝臓に新たな腫瘍が認められた。治験薬投与期間中にアミノトランスフェラーゼが増加したが、総ビリルビンは基準範囲内であった。肝不全は非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。肝機能の検査結果は認められた TEAE と一貫しており、安全性に関する新たな所見は認められなかった。

パート C 及び E（ER+/HER2+の局所進行又は転移・再発乳癌：コホート E6、E7、及び E10）

パート C 及び E で認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は主にグレード 1 であった。パート C の 39 例中 4 例（10.3%）にグレード 1 又は 2 の事象が認められ、グレード 3 以上の事象は認められなかった。パート E でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は認められなかった。

パート C 及び E で認められたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は主にグレード 1 であった。パート C の 39 例中 3 例（7.7%）にグレード 1 又は 2 の事象が認められた。パート C の 39 例中、コホート E7 の 1 例（2.6%）にグレード 3 の事象が認められた。パート E でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は認められなかった。

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の発現割合はいずれも、コホート E7（イムルネストラントとトラスツズマブ及びアベマシクリブを併用投与）と E6（イムルネストラントとトラスツズマブを併用投与）で同程度であった。

肝毒性に該当する TEAE は認められなかった。

肝機能の検査結果は認められた TEAE と一貫しており、安全性に関する新たな所見は認められなかった。

パート D（ER+再発・治療抵抗性又は転移性子宮類内膜癌：コホート E8 及び E9）

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加はパート D の 64 例中 7 例（10.9%）に認められた。主にグレード 1 であった。パート D の 64 例中、コホート E9 の 1 例（1.6%）にグレード 3 の事象が認められ、グレード 4 の事象は認められなかった。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加はパート D の 64 例中 6 例（9.4%）に認められ、主にグレード 1 であった。パート D の 64 例中、コホート E9 の 1 例（1.6%）にグレード 3 の事象が認められ、グレード 4 の事象は認められなかった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現割合はコホート間で同程度であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現割合はコホート E8（イムルネストラント単独投与）と比較して E9（イムルネストラントとアベマシクリブを併用投与）で高かった。

肝毒性に該当する TEAE は認められなかった。

肝機能の検査結果は認められた TEAE と一貫しており、安全性に関する新たな所見は認められなかった。

その他の安全性評価項目

血液学的検査、血液生化学検査、バイタルサイン、及び心電図データの解析結果から得られた所見は、TEAE データの解析結果と一貫していた。

2.7.6.9.2.7 薬物動態

イムルネストラントを単独投与され、PK 評価用検体を頻回採取した 89 例（サイクル 1 の 1 日目）及び 76 例（サイクル 1 の 15 日目）でイムルネストラントの PK パラメータが評価可能であった。PK 評価用検体を採取した被験者を対象に、第 1a 相（用量漸増）でイムルネストラント 200

～1200 mg を 1 日 1 回単独投与したとき、及び第 1b 相（用量拡大、コホート E3 及び E8）でイムルネストラント 400～800 mg を 1 日 1 回単独投与したときの PK を評価した。また、イムルネストラントと他の抗がん剤を併用したときのイムルネストラント及び他の抗がん剤の PK を評価した。

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（200～800 mg）は約 25～30 時間であった。

アベマシクリブ、AI、alpelisib、エベロリムス、ペルツズマブ、又はトラスツズマブと併用投与したとき、イムルネストラントの PK は影響を受けなかった。同様に、イムルネストラントと併用投与したとき、アベマシクリブ、AI、及びペルツズマブの PK は影響を受けなかった。

本試験では、イムルネストラントのカプセル剤と錠剤の 2 つの製剤を用いた。両製剤の PK パラメータは類似していた。

2.7.6.9.2.8 薬力学

イムルネストラントを単独投与された第 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 間隔に影響を及ぼさなかった。

2.7.6.9.2.9 バイオマーカー

イムルネストラントを単独投与された転移・再発乳癌を有するバイオマーカー評価可能集団の PFS の中央値（95% CI）は、*ESR1* 変異が検出された被験者で 5.39（3.68～7.46）ヵ月、*ESR1* 変異が検出されなかった被験者で 3.68（1.87～8.08）ヵ月であった。

2.7.6.9.3 第 2 相試験の推奨用量

本試験で投与した用量範囲で MTD は求められなかった。比較的よく見られた TEAE である悪心や下痢の発現割合は、400 mg の用量で、より高用量と比べて低かった。200 mg 以上の用量を投与時の定常状態での血漿中イムルネストラント濃度は、乳癌移植モデルでの EC_{80} を超えていた。加えて、400 mg 以上の用量では全投与期間を通じて一貫して EC_{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。

これらの安全性及び PK の結果に加え、第 1a 相の有効性の結果も考慮して、第 2 相試験の推奨用量を 400 mg とした。

2.7.6.9.4 結論

イムルネストラントを単独投与する用量漸増試験の第 1a 相に合計 81 例が組み入れられ、5 つの用量レベル（200、400、600、800、又は 1200 mg を 1 日 1 回）のいずれかが投与された。第 1a 相でイムルネストラントの投与中止に至った TEAE や DLT は認められず、MTD に達しなかった。安全性、PK、及び有効性の結果に基づき、イムルネストラントの第 2 相試験の推奨用量を 400 mg

1 日 1 回投与に決定した。検討した用量レベルをとおしてイムルネストラントの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは、イムルネストラントの作用機序並びに転移・再発乳癌及び転移性子宮類内膜癌患者で予測されている事象と一貫していた。

イムルネストラントと標準治療の他の抗がん剤を併用投与したときの安全性プロファイルは、転移・再発乳癌及び転移性子宮類内膜癌患者に対する個々の治療薬で予測されている安全性プロファイルとおおむね一貫していた。

イムルネストラントと標準治療の他の抗がん剤との併用投与により、イムルネストラント及び標準治療の他の抗がん剤のいずれの PK も影響を受けなかった。

前治療歴を有する ER+転移・再発乳癌又は転移性子宮類内膜癌患者に対し、イムルネストラントを単独投与又は標準治療の他の抗がん剤と併用したとき、抗腫瘍効果を示す予備的な結果が得られた。