

審議結果報告書

令和 8 年 5 月 29 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] エトカマ錠75mg
[一 般 名] カミゼストラント
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 27 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 5 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

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

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

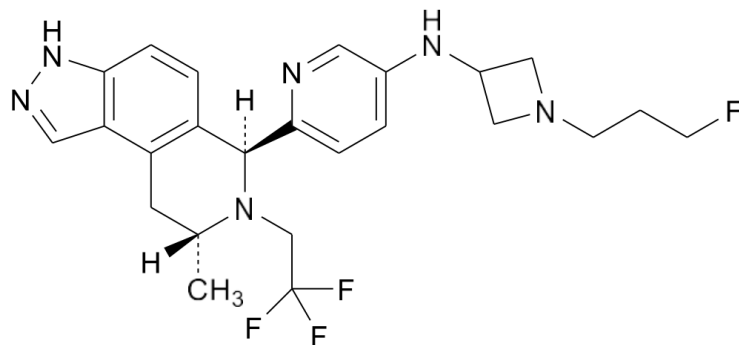
令和 8 年 5 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] エトカマ錠 75 mg
[一 般 名] カミゼストラント
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 27 日
[剤形・含量] 1 錠中にカミゼストラント 75 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{24}H_{28}F_4N_6$

分子量： 476.51

化学名：

(日 本 名) *N*-[1-(3-フルオロプロピル)アゼチジン-3-イル]-6-[(6*S*,8*R*)-8-メチル-7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-3*H*-ピラゾロ[4,3-*f*]イソキノリン-6-イル]ピリジン-3-アミン

(英 名) *N*-[1-(3-Fluoropropyl)azetidin-3-yl]-6-[(6*S*,8*R*)-8-methyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-3*H*-pyrazolo[4,3-*f*]isoquinolin-6-yl]pyridin-3-amine

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の内分泌療法中に *ESR1* 遺伝子変異が確認され疾患進行が認められないホルモン受容体陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

内分泌療法中に *ESR1* 遺伝子変異が確認され疾患進行が認められないホルモン受容体陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌

[用法及び用量]

CDK4/6 阻害剤との併用において、通常、成人にはカミゼストラントとして 75 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 8 年 3 月 19 日

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

申請品目

[販 売 名] カリドリウス錠 75 mg (申請時)
[一 般 名] カミゼストラント
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 27 日
[剤形・含量] 1 錠中にカミゼストラント 75 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

ESR1 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌

[申請時の用法・用量]

CDK4/6 阻害剤との併用において、通常、成人にはカミゼストラントとして 75 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、閉経前乳癌及び男性乳癌に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で CDK4/6 阻害剤と併用すること。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	19
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	28
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	40
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	74
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	74

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

ER 陽性の乳癌において、*ESR1* 遺伝子変異は、ER α のエストロゲン非依存的な活性化を誘導する (Nat Genet 2013; 45:1439-45)。また、AI に対する主要な耐性獲得機序は *ESR1* 遺伝子に変異が生じることでありと考えられている (PLoS One 2020; 15: e0231999)。

本薬は、英国 AstraZeneca 社により創製された低分子化合物であり、腫瘍細胞の ER に結合し、ER を介したシグナル伝達の阻害、ER 分解の促進等を介して、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

英国 AstraZeneca 社により、2018 年 10 月から ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌の女性患者を対象とした海外第 I 相試験 (SERENA-1 試験) が実施され、その後、2021 年 6 月から AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与を 6 カ月以上受けており、臨床的な疾患進行又は画像診断に基づく疾患進行のエビデンスが認められていない、ctDNA により *ESR1* 遺伝子変異陽性が確認された、ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (SERENA-6 試験) が実施された。

米国及び EU では、SERENA-6 試験を主要な試験成績としていずれも 20 年 月 に承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2026 年 1 月時点において、*ESR1* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌に係る効能・効果にて、1 カ国で承認されている。

本邦においては、申請者により 2020 年 9 月から ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌の女性患者を対象とした国内第 I 相試験 (D8530C00006 試験) が実施された。また、2021 年 月 から SERENA-6 試験への組入れが開始された。

今般、SERENA-6 試験を主要な試験成績として、*ESR1* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌に係る本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は、「カリドリウス錠 75 mg」を販売名として申請されたものの、申請者の申し出により「エトカマ錠 75 mg」へ変更することとされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～褐色の粉末であり、性状、吸湿性、熱挙動、溶解性、酸解離定数、分配係数及び光学異性について検討された。原薬には、2 種類の結晶形 (Form 及び Form) が認められているものの、実生産における製造方法では Form のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認された。また、原薬には 及び が存在するが、実生産においては のみが製造され、室温条件下では の状態で安定であることが確認された。

原薬の化学構造は、MS、NMR ()、IR、元素分析、UV 及び単結晶 X 線構造解析により確認された。

2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED]¹⁾ 及び [REDACTED]²⁾ を出発物質として合成される。
以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
定量法	製造方法、規格及び試験方法
有機不純物	製造方法、規格及び試験方法
[REDACTED]	製造方法、規格及び試験方法
[REDACTED]	製造方法
[REDACTED]	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒 ([REDACTED]、[REDACTED])	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒 ([REDACTED]、[REDACTED]、 [REDACTED]、[REDACTED]、 [REDACTED])	製造方法
[REDACTED]	製造方法
[REDACTED]	製造方法、規格及び試験方法
[REDACTED]	製造方法
[REDACTED]	製造方法

重要工程として、[REDACTED]³⁾ [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]
[REDACTED] 工程が設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED]⁴⁾、[REDACTED]
[REDACTED]⁵⁾、[REDACTED] 及び [REDACTED] が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（有機不純物（LC）、[REDACTED]
（[REDACTED]）、残留溶媒（GC））、[REDACTED]（[REDACTED]）、[REDACTED] 及び定量法（LC）が設定されて
いる。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験
の結果、原薬は光に安定であった。

1) [REDACTED]

2) [REDACTED]

3) [REDACTED]

4) [REDACTED]

[REDACTED]

5) [REDACTED]

[REDACTED]

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	■スケール： 3 ロット	25℃	60%RH	二重の低密度ポリ エチレン袋＋アル ミニウム袋＋硬質 容器	24 カ月
加速試験		30℃	75%RH		24 カ月
		40℃	75%RH		6 カ月
長期保存試験	■スケール： 3 ロット	25℃	60%RH		12 カ月
加速試験		30℃	75%RH		12 カ月
		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れて、これをアルミニウム袋及び硬質容器に入れて室温保存するとき、■ カ月と設定された。なお、長期保存試験は■ カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬を 75.0 mg 含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、添加剤として、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及び■が含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は供給・粉砕・混合、供給・混合、供給・混合、打錠、バルク包装、コーティング、バルク包装・表示・保管、包装・表示・保管・試験からなる工程により製造される。供給・粉砕・混合から打錠工程までは連続生産技術により連続的に製造される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
分解生成物	規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
崩壊性	製造方法、規格及び試験方法
定量法	製造方法、規格及び試験方法

重要工程は■、■、■及び■工程とされ、■工程、■工程及び■工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（LC、UV）、分解生成物（LC）、製剤均一性（■）、崩壊性及び定量法（LC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

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

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	スケール： 3 ロット	25℃	60%RH	ブリスター（ ）	24 カ月
		30℃	75%RH	 	24 カ月
加速試験		40℃	75%RH	 の フィルム及びアルミニウム箔）包装	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ブリスター（
 ）の フィルム及びアルミニウム箔）に包装して室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

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

2.R.1 連続生産における系外排出戦略について

機構は、系外排出戦略について、実際の製造システムでは を想定した RTD モデルによるシミュレーションが、実際の製造システムにおける挙動を
 ことについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

- 系外排出戦略は、実際の商用生産の における に関する理解（
 ）に基づいている。ただし、 の受入リスクを し、 又は
 の変動に対する するため、 に整合させるよう の 、 せた。
- RTD に対する理解は、 を用いて 変化を加え、 及び
 で をモニターして を算出した。さらに、
 速度、 の 速度、及び の特性評価を行い、 下での には、 を適用することで、
 及び における を明らかにし、最終的に
 モデルを考案した。
- 本モデルは を、 （ ）及び （ ）の のパラメータに簡略化し、 の割合は 、 及び
 、 及び 、並びに に基づき算出した。
- なお、これらの試験で構築及び検証した RTD モデルは、 には実装しておらず、 を補強するために用いている。
- 導入した管理戦略では、 及び 及び の
 モデルを用い、 されるように、すべての で算出した を、管理戦略で採用した と比較した。その結果、 が

MCF7 細胞株及び CAMA-1 細胞株を用いて、エストラジオール添加により、転写が促進される遺伝子（*PGR*、*TFF1*、*GREB1* 等）及び転写が抑制される遺伝子（*BAMBI*、*BCAS1*、*CCNG2* 等）⁶⁾ の発現に対する本薬 100 nmol/L の作用が、RNA シークエンス法により検討された。その結果、本薬は、ER α 依存性の上記の遺伝子の発現を、エストラジオール未添加時と同レベルまで調節することが確認された。

3.1.4 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.16)

野生型ヒト ER α を発現するヒト乳癌由来細胞株（MCF7、CAMA1、T47D 及び HCC1428）を用いて、本薬の増殖抑制作用が、蛍光測定法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は表 7 のとおりであった。

表 7 野生型 ER α を発現する各細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
MCF7	0.80 $\pm$ 1.62
CAMA1	0.80 $\pm$ 1.53
T47D	0.30 $\pm$ 1.42
HCC1428	0.29 $\pm$ 1.87

n=3、幾何平均値 $\pm$ 幾何標準偏差

①野生型ヒト ER α を発現する又は変異型（E380Q）ヒト ER α を発現させた MCF7 細胞株及び②野生型ヒト ER α を発現する又は変異型（S463P、L536H、L536P、L536R、Y537C、Y537D、Y537N、Y537S 又は D538G）ヒト ER α をそれぞれ発現させた MCF7 Luc 細胞株を用いて、本薬の増殖抑制作用が、①生細胞由来の ATP 量又は②SRB 染色による吸光度を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は表 8 のとおりであった。

表 8 野生型 ER α を発現する又は変異型 ER α を発現させた各細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

ER α	クローン名	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	ER α	クローン名	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
野生型	MCF7	4	0.06 $\pm$ 1.47	L536R* ¹	CL2	2	2.44、3.57
野生型	MCF7 Luc	7	0.13 $\pm$ 1.45	L536R* ¹	CL3	2	4.09、3.14
E380Q* ¹	1A4	3	0.18 $\pm$ 1.39	Y537C* ¹	CL1	2	0.15、0.14
E380Q* ¹	1D6	4	0.34 $\pm$ 1.71	Y537C* ¹	CL2	2	0.14、0.18
E380Q* ²	2B3	4	0.20 $\pm$ 1.29	Y537D* ¹	1.15	1	0.69
S463P* ²	1D2	1	0.15	Y537D* ²	1.16	1	0.32
S463P* ¹	2D2	1	0.24	Y537D* ¹	3.6	1	0.99
S463P* ¹	2D5	1	0.23	Y537N* ¹	CL1	4	0.73 $\pm$ 1.13
S463P* ¹	A4	1	0.67	Y537N* ¹	CL2	2	1.50、1.08
L536H* ²	2.2	1	2.06	Y537N* ¹	CL3	2	0.30、0.22
L536H* ¹	2.5	1	1.17	Y537S* ¹	CL1	2	5.21、5.77
L536H* ¹	4.2	1	1.22	Y537S* ¹	CL2	2	9.30、8.16
L536H* ¹	4.5	1	3.65	Y537S* ¹	CL3	2	1.40、1.18
L536P* ¹	2D2	1	0.30	D538G* ¹	CL1	2	1.01、1.06
L536P* ¹	2D5	1	2.52	D538G* ¹	CL2	2	4.27、2.59
L536P* ¹	3B4	1	0.22	D538G* ¹	CL3	2	0.72、0.67
L536R* ¹	CL1	2	8.27、7.04	D538G* ¹	CL4	2	4.57、4.07

幾何平均値 $\pm$ 幾何標準偏差（n=1 又は 2 の場合は個別値）、*1：ヘテロ接合型、*2：ホモ接合型

⁶⁾ Cell 2019; 178: 949-63

3.1.4.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.3、4.2.1.1.4、4.2.1.1.5、4.2.1.1.7)

①野生型ヒト ER α を発現する又は②変異型 (Y537S) ヒト ER α を発現させたヒト乳癌由来 MCF7 細胞株を皮下移植した SCID マウス (本薬群 : 8 又は 9 例、対照群 : 12 例) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が①272 及び②214 mm³ に達した日を試験開始日 (第 0 日目) とし、本薬 (0.5、2、10 又は 50 mg/kg) が 22 日間 QD 経口投与され、第 22 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、TGI⁷⁾ は、表 9 のとおりであった。

表 9 各種細胞株を皮下移植したマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

ER α	用量 (mg/kg)	n	TGI (%)
野生型	0.5	8	23
	2	8	73*
	10	9	>100*
	50	9	>100*
Y537S	0.5	9	45
	2	9	97*
	10	9	>100*
	50	9	>100*

* : 対照 (40% TEG 及び 60% SBE- β -CD を含む水溶液) 群に対して $p < 0.001$ (片側非等分散 t 検定)

野生型ヒト ER α を発現する乳癌患者由来①HBXF079_LTED 腫瘍組織片を皮下移植した NSG マウス⁸⁾ 及び変異型 (Y537S 又は D538G) ヒト ER α を発現する乳癌患者由来腫瘍組織片 (②ST941 又は③CTG1211) を皮下移植したヌードマウス (本薬群 : 8~10 例、対照群 : 8 又は 10 例) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が①209、②147 及び③218 mm³ に達した日を試験開始日 (第 0 日目) とし、本薬 (10 mg/kg) が①42、②24 又は③28 日間 QD 経口投与され、①第 42、②第 24 及び③第 25 日に腫瘍体積が算出された。その結果、TGI⁷⁾ は、表 10 のとおりであった。

表 10 各種乳癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

腫瘍組織片	ER α	n	TGI (%)
HBXF079_LTED	野生型	9	>100*
ST941	Y537S	8	>100*
CTG1211	D538G	10	71*

* : 対照 (40% TEG 及び 60% SBE- β -CD を含む水溶液) 群に対して $p < 0.001$ (片側非等分散 t 検定)

①野生型ヒト ER α を発現する乳癌患者由来 HBXF079_LTED 腫瘍組織片又は②変異型 (D538G) ヒト ER α を発現する乳癌患者由来 CTC174 腫瘍組織片を皮下移植した NSG マウス⁸⁾ (本薬群 : 8~10 例、対照群 : 8 又は 10 例) を用いて、本薬及びパルボシクリブを単独投与又は本薬をパルボシクリブと併用投与した際の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が①418 及び②208 mm³ に達した日を試験開始日 (第 0 日目) とし、本薬 (10 mg/kg) 又はパルボシクリブ (50 mg/kg) が①28 又は②21 日間 QD 経口投与され、①第 28 及び②第 21 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、TGI⁷⁾ は、表 11 のとおりであった。

⁷⁾ TGI (%) = [{ (対照群の腫瘍体積比) - (各薬剤群の腫瘍体積比) } / { (対照群の腫瘍体積比) - 1 }] $\times$ 100
ただし、腫瘍体積比は、第 0 日目における腫瘍体積に対する当該時点の腫瘍体積の比

⁸⁾ NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖が完全欠損したマウス

表 11 各種乳癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおける本薬及びパルボシクリブの腫瘍増殖抑制作用

腫瘍組織片	ERα	用量 (mg/kg)		n	TGI (%)
		本薬	パルボシクリブ		
HBXF079_LTED	野生型	10	—	10	>100 ^{*1}
		—	50	10	47 ^{*1}
		10	50	8	>100 ^{*1, *2}
CTC174	D538G	10	—	10	94
		—	50	9	97
		10	50	10	>100 ^{*1, *2}

—：該当せず、*1：対照（40% TEG 及び 60% SBE-β-CD を含む水溶液）群に対して $p < 0.001$ （片側非等分散 t 検定、以下同）、*2：本薬単独群に対して $p < 0.01$

野生型ヒト ERα を発現する乳癌患者由来 ST3632 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス（本薬群：9 又は 10 例、対照群：10 例）を用いて、本薬、パルボシクリブ及びアベマシクリブを単独投与並びに本薬をパルボシクリブ又はアベマシクリブと併用投与した際の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が 198 mm³に達した日を試験開始日（第 0 日目）とし、本薬（40 mg/kg）、パルボシクリブ（50 mg/kg）又はアベマシクリブ（50 mg/kg）が 28 日間 QD 経口投与され、第 28 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、TGI⁷⁾ は、表 12 のとおりであった。

表 12 乳癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおける本薬、パルボシクリブ及びアベマシクリブの腫瘍増殖抑制作用

投与群	用量 (mg/kg)			n	TGI (%)
	本薬	パルボシクリブ	アベマシクリブ		
本薬単独	40	—	—	9	76
パルボシクリブ単独	—	50	—	10	— ^{*3}
アベマシクリブ単独	—	—	50	10	46 ^{*1}
本薬とパルボシクリブとの併用	40	50	—	9	85 ^{*1, *2}
本薬とアベマシクリブとの併用	40	—	50	10	91 ^{*1, *2}

—：該当せず、*1：対照（40% TEG 及び 60% SBE-β-CD を含む水溶液）群に対して $p < 0.01$ （片側非等分散 t 検定、以下同）、*2：本薬単独群に対して $p < 0.05$ 、*3：第 28 日目において、対照群に対するパルボシクリブ単独群の腫瘍増殖抑制作用は認められなかった。

3.2 副次的薬理試験

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

195 種類の受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素に対する本薬の阻害作用又は活性化作用が、放射性標識リガンド結合試験、酵素活性試験等により検討された。その結果、いずれの受容体等に対する本薬の K_i 値、 IC_{50} 値又は EC_{50} 値について、最も高い活性が認められたのは H3 ヒスタミン受容体に対する本薬の K_i 値（0.33 μmol/L）であった。

申請者は、上記の結果について、本薬の臨床推奨用量（75 mg QD 投与）における血漿中非結合形本薬の C_{max} （0.042 μmol/L）⁹⁾ を考慮すると、各種受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素に対する本薬の作用により、本薬の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

⁹⁾ 海外第 I 相試験（SERENA-1 試験、D8530C00007 試験）、国内第 I 相試験（D8530C00006 試験）、海外第 II 相試験（SERENA-2 試験、SERENA-3 試験）及び国際共同第 III 相試験（SERENA-6 試験）において得られた本薬の血漿中濃度データに基づき構築された PPK 解析により算出された、日本人患者に本薬 75 mg を QD 投与した際の定常状態における本薬の C_{max} （0.17 μmol/L）及びヒトにおける血漿タンパク非結合率（24.7%）（4.2.2 参照）に基づき算出された。

3.2.2 心臓イオンチャンネルに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2.2)

各種イオンチャンネルをそれぞれ発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株 (hCa_v3.2) 又は CHO 細胞株 (hHCN4、hK_v1.5、hK_v4.3/hKChIP2.2、hK_v7.1/hKCNE1 及び hNa_v1.5) を用いて、各種イオン電流に対する本薬 33 µmol/L までの影響が検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値はいずれも 33 µmol/L 超であった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.1)

ラット (6 例/群) に本薬 10、25 又は 200 mg/kg が単回経口投与され、一般状態、自発運動等に対する本薬の影響が、Irwin 変法により検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流等に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.2、CTD 4.2.1.3.3)

hERG を導入した CHO-K1 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 0.0290、0.0969、0.437、1.89、7.94 及び 27.6 µmol/L の影響が検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は 20.7 µmol/L であった。

ヒト誘導多能性幹細胞由来心筋細胞を用いて、心筋の活動電位持続時間 (APD₉₀) に対する本薬 0.01、0.1、1 及び 10 µmol/L の影響が検討された。その結果、本薬 10 µmol/L により活動電位持続時間の延長が認められた。

申請者は、上記の結果について、hERG カリウム電流に対する本薬の IC₅₀ 値の 20.7 µmol/L 及び活動電位持続時間に影響を及ぼさない本薬 1 µmol/L、並びに本薬の臨床推奨用量 (75 mg QD 投与) における血漿中非結合形本薬の C_{max} (0.042 µmol/L)⁹⁾ を考慮すると、上記の hERG カリウム電流及び活動電位持続時間に対する影響が本薬の臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.3.2.2 心血管系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.4[非 GLP 試験]、CTD 4.2.1.3.5[非 GLP 試験]、CTD 4.2.1.3.6)

ラット (8 例/群) に本薬 25 又は 200 mg/kg が単回経口投与され、心拍数、血圧、心電図 (PR、QT、及び QRS 間隔) 等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 200 mg/kg 投与により、血圧の上昇、QT 間隔の延長及び心拍数の減少が認められた。

ラット (8 例/群) に本薬 25 又は 75 mg/kg が 7 日間 QD 経口投与され、動脈血圧、心拍数及び体温に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 75 mg/kg 投与により拡張期血圧の上昇及び心拍数の減少、並びに本薬 25 及び 75 mg/kg 投与により収縮期血圧の上昇及び拡張期血圧の低下が認められた。

申請者は、上記の所見について、ラットにおける本薬 25 mg/kg 投与時の血漿中非結合形本薬の C_{max} (0.26 µmol/L) は、本薬の臨床推奨用量 (75 mg QD 投与) における血漿中非結合形本薬の C_{max} (0.042 µmol/L)⁹⁾ の 6 倍以上であることから、上記の所見が本薬の臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

イヌ (4 例) に本薬 3 及び 30 mg/kg が単回経口投与、並びに本薬 10 mg/kg が 7 日間 QD 経口投与され、心拍数、血圧、心電図 (PR、QT 及び QRS 間隔等) 等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 30 mg/kg の単回経口投与及び本薬 10 mg/kg の反復投与により、収縮期血圧の上昇、QT 間隔の延長、拡張期血圧の低下、心拍数の減少等が認められた。

申請者は、上記の所見について、イヌにおいて上記の所見が認められなかった本薬 3 mg/kg 投与時の血漿中非結合形本薬の C_{max} (0.0594 $\mu\text{mol/L}$) は、本薬の臨床推奨用量 (75 mg QD 投与) における血漿中非結合形本薬の C_{max} (0.042 $\mu\text{mol/L}$) ⁹⁾ を上回る値であったことから、上記の所見が本薬の臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

なお、心血管系に及ぼす影響について、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえた機構の判断は「7.R.3.6 徐脈及び QT 間隔延長」に記載する。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-9)

ラット (8 例/群) に本薬 10、25 又は 200 mg/kg が単回経口投与され、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

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

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

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

ESR1 遺伝子のリガンド結合ドメインに変異が生じると、 $\text{ER}\alpha$ の立体構造の変化により、エストロゲン非依存的な ER シグナル伝達経路の活性化が引き起こされ、AI に対する耐性を獲得することが報告されている (Nat Genet 2013; 45: 1439-45, PLoS One 2020; 15: e0231999 等)。

本薬は、野生型及び変異型の $\text{ER}\alpha$ に結合し (3.1.1 参照)、 $\text{ER}\alpha$ を分解して (3.1.2 参照) ER 依存性の遺伝子発現を調節すること (3.1.3 参照) により、*ESR1* 遺伝子変異陽性の乳癌に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

上記の作用機序に加えて、本薬は変異型 (Y537S 又は D538G) $\text{ER}\alpha$ を発現する乳癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.4.2 参照) 等を考慮すると、*ESR1* 遺伝子変異陽性の乳癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。

また、申請者は、本薬と本邦既承認の類薬であるフルベストラント及びイムルネストラントとの薬理学的特性の差異について、以下のように説明している。

フルベストラントと比較して、本薬は、フルベストラントで腫瘍増殖抑制作用が認められなかった野生型又は変異型 $\text{ER}\alpha$ を発現する乳癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した点で異なる (Cancer Res 2023; 83: 3989-4004)。なお、本薬とイムルネストラントとの薬理学的特性の差異については現時点で見出されていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、フルベストラントで腫瘍増殖抑制作用が認められなかった野生型又は変異型 $\text{ER}\alpha$ を発現する乳癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したマウスに対して、本薬が腫瘍増殖陽性作用を示した理由となる作用機序の差異については、現時点では不明な点が残されている。当該情報及び本薬とイムルネストラントとの間の薬理学的特性の異同を含め、本薬の薬理学的特性に関する知見

については、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択の観点から重要となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

ラット血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：0.00021¹⁰⁾ 及び 0.01¹¹⁾ µmol/L）。ラット組織中における放射能の定量は、定量的全身オートラジオグラフィ法により行われた（定量下限：0.01 µg Eq./g）。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性ラットに本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 10、30 若しくは 100 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 13）。本薬 10 mg/kg を経口投与した際の BA は 22%であった。

表 13 本薬の PK パラメータ（雄性ラット、単回静脈内又は経口投与）

投与経路	投与量 (mg/kg)	C _{max} (µmol/L)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-t} ^{*2} (µmol·h/L)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)
静脈内	10	1.53±0.13	1 (1, 1)	3.4±0.5	5.95±0.55	104±14.8
経口	10	0.125±0.13	3 (3, 3)	0.75±0.2	3.51±0.27	—
	30	0.586±0.06	4 (3, 4)	4.55±0.3	3.53±0.78	—
	100	2.1±0.114	3 (3, 6)	24.6±1.7	8.25±4.11	—

平均値±標準偏差、n=3、—：算出せず、*1：中央値（最小値，最大値）、*2：静脈内投与は AUC_{0-48h}、経口投与は AUC_{0-24h}

4.1.2 反復投与

雌雄ラットに本薬 10、25 又は 75 mg/kg を 180 日間 QD 反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 14）。検討された用量範囲において、本薬の C_{max} は概ね用量に比例して増加した一方、AUC は用量比を上回って増加した。申請者は、当該結果が得られた理由について、本薬の用量依存的な CYP 阻害作用に起因すると考える旨を説明している。また、雌における本薬の曝露量は雄と比較して高値を示した。申請者は、当該結果が得られた理由について、本薬は主に代謝により消失すること（4.3.1 参照）を考慮すると、ラットにおいて発現する CYP 分子種の性差（Int J Biochem Cell Biol 1995; 27: 9-20）が影響を及ぼした可能性がある旨を説明している。

¹⁰⁾ 単回投与試験（4.1.1 参照）の定量下限

¹¹⁾ 反復投与試験（4.1.2 参照）の定量下限

表 14 本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、180 日間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (μmol/L) *1		t _{max} *2 (h)		AUC _{0-t} *3 (μmol·h/L)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	10	0.242±0.037	0.522±0.152	2.12	2	0.983±0.043	2.53±0.239
	25	0.890±0.221	1.94±0.103	2	2	3.58±0.250	16.2±0.382
	75	2.04±0.417	5.76±1.84	2	2	24.8±2.38	75.7±8.28
180	10	0.611±0.308	0.802±0.260	2	1	4.51±0.463	5.02±0.558
	25	1.59±0.248	2.12±1.37	2	4	14.9±1.25	24.2±5.82
	75	4.21±1.04	7.35±2.01	4	2	59.1±4.76	133±20.4

*1：平均値±標準偏差、*2：各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値 (n=5) に基づく濃度推移において C_{max} となった時点、*3：平均値±標準誤差

4.1.3 in vitro における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 0.001 mg/mL の P_{app A→B} 及び P_{app B→A} は、それぞれ 4.78×10^{-6} 及び 36.7×10^{-6} cm/秒であった。申請者は、当該結果に加え、①高膜透過性のミノキシジル (10 μmol/L) 及び②低膜透過性のアテノロール (10 μmol/L) の P_{app A→B} 及び P_{app B→A} は、それぞれ① 4.55×10^{-6} 及び 5.30×10^{-6} cm/秒、並びに② 0.387×10^{-6} 及び 0.641×10^{-6} cm/秒であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える旨を説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雌雄アルビノラット及び雄性有色ラットに ¹⁴C 標識体 20 mg/kg をそれぞれ単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、アルビノラット及び有色ラットのいずれにおいても、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織において放射能濃度は投与 8 時間後までに最高値に達した。アルビノラットでは、血液中放射能濃度の最大値 (雄及び雌でそれぞれ 1.03 及び 1.65 μg Eq./g) と比較して組織中放射能濃度の最大値が特に高値を示した組織は、雄で肝臓、下垂体、脾臓、甲状腺、副腎皮質及び副腎 (それぞれ 87.68、44.79、39.21、38.27、37.31 及び 33.08 μg Eq./g)、雌で肝臓、脾臓、副腎皮質、下垂体、副腎、甲状腺、唾液腺、副腎髄質及び松果体 (それぞれ 67.51、65.68、62.93、60.55、59.19、58.55、57.34、51.92 及び 50.53 μg Eq./g) であった。有色ラットでは、ブドウ膜、肝臓及び下垂体における組織中放射能濃度の最大値 (それぞれ 107.12、59.12 及び 50.22 μg Eq./g) は、血液中放射能濃度の最大値 (0.88 μg Eq./g) と比較して特に高値を示した。有色ラットにおいて、有色皮膚では白色皮膚と比較して放射能濃度が高値を示した。

申請者は、当該結果から、本薬及び本薬の代謝物はメラニンに結合することが示唆されたものの、臨床試験において皮膚に安全性上の特段の懸念は認められなかった旨を説明している。

なお、眼における本薬の影響について、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえた機構の判断は、「7.R.3.5 眼障害」に記載する。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ、サル及びヒトの血漿と ³H 標識体 (0.03~30 μmol/L) を 37°C で 16 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ、サル及びヒトにおける血漿タンパク非結合率 (全検討濃度での平均値) は、それぞれ 21.0、29.3、27.7、15.8、36.2、28.2 及び 24.7% であった。

4.2.3 血球移行性

ヒトの血液と本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 30 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、本薬の血液/血漿中濃度比は 0.991 であった。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、本薬は P-gp 基質であること (4.5.3 参照) から、P-gp を介した排出により胎児曝露は軽減される可能性が考えられるものの (Med Rev 2022; 2: 501-11)、本薬の膜透過性が高いこと (4.1.3 参照)、並びにラットを用いた本薬の胚・胎児発生に関する試験において出生児の生存率低下及び出生時の体重減少が認められたこと (5.5 参照) を考慮すると、本薬は胎盤を透過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

マウス、ラット、イヌ及びヒト肝細胞と本薬 (5 $\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 4 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。いずれの動物種及びヒトにおいても、主に M1 (酸化的脱フッ素化体)、M2 (N-脱アルキル化体) 及び M5 (酸化体) が検出された。ヒト特異的な代謝物として、M3 及び M4 (いずれも N-グルクロン酸抱合体) が検出された。

申請者は、以下の検討結果に基づき、本薬の代謝には主に CYP3A 及び UGT1A4 が関与することが示された旨を説明している。なお、CYP3A 及び UGT1A4 を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.R.1 CYP3A 阻害剤及び誘導剤並びに UGT1A4 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5) と本薬 (2 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下において 37°C で 30 分間インキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。その結果、CYP3A4 及び 3A5 存在下における本薬の CL_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{pmol}$ CYP protein) は、それぞれ 0.580 及び 0.198 であった。一方、CYP2A6、2B6、2C8、2C19 及び 2D6 存在下における本薬の CL_{int} はいずれも 0.0714 以下であり、CYP1A2、2C9 及び 2E1 存在下において本薬の代謝は認められなかった。
- 遺伝子組換えヒト UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15) と本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) を UDPGA 存在下において 37°C で 60 分間インキュベートし、本薬のグルクロン酸抱合に関与する UGT 分子種が検討された。その結果、検討された全 UGT 分子種によるグルクロン酸抱合に対する UGT1A4 及び 1A3 の寄与率は、それぞれ 100 及び 0.0053% であった。一方、検討された他の UGT 分子種存在下において本薬のグルクロン酸抱合は認められなかった。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入の雌雄ラット又は胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の①雄性及び②雌性ラットから採取された投与 8 時間後までの血漿中には、主に①未変化体及び M-27 (N-脱アルキル化体) 並びに②未変化体が検出された (血漿中放射能の

AUC に対する割合は、それぞれ①38.6 及び 16.6%、並びに②62.3%）。

- 胆管カニューレ未挿入の①雄性及び②雌性ラットから採取された投与 72 時間後までの尿中には、主に①M27、M17（M27 のグルクロン酸抱合体）、M34（一酸化体）及び未変化体並びに②未変化体、M34 及び M27 が検出された（投与放射能に対する割合は、それぞれ①3.6、1.1、0.9 及び 0.6%、並びに②2.5、2.4 及び 0.8%）。また、胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの尿中には、主に M27、M34 及び未変化体が検出された（投与放射能に対する割合は、それぞれ 4.3、1.6 及び 1.3%）。
- 胆管カニューレ未挿入の①雄性及び②雌性ラットから採取された投与 72 時間後までの糞中には、主に①M27、未変化体、M2 及び M17 並びに②未変化体、M2、M34 及び M27 が検出された（投与放射能に対する割合は、それぞれ①11.8、10.2、7.1 及び 4.3%、並びに②16.7、13.2、8.9 及び 4.5%）。また、胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの糞中には、主に未変化体、M27、M30（脱水素化体）及び M2 が検出された（投与放射能に対する割合は、それぞれ 14.4、1.6、1.4 及び 1.3%）。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの胆汁中には、主に M17、M27 及び M28（脱水素化体）が検出された（投与放射能に対する割合は、それぞれ 6.3、2.2 及び 2.3%）。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果等から、本薬及び本薬の代謝物は主に糞中排泄されると考える旨を説明している。

- 胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットに ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与した際の投与 168 時間後までの放射能の①尿及び②糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、雄及び雌でそれぞれ①12.2% 及び 9.3%、並びに②77.5%及び 83.3%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与した際の投与 72 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 15.7、28.3 及び 36.9%であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄は検討されていない。申請者は、本薬は膜透過性が高く（4.1.3 参照）、血漿と比較して乳汁 pH においてイオン化しやすいため乳汁中に滞留しやすいこと、並びにラットを用いた本薬の胚・胎児発生に関する試験において、出生児の生存率低下及び成長の障害が認められたこと（5.5 参照）を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果に加え、本薬 75 mg を QD 反復投与した際の定常状態における非結合形本薬の $C_{\max}$ ($0.042 \mu\text{mol/L}^9$) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP2B6、2C9、2C19、2D6 及び 3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はある旨を説明している。なお、本薬と CYP2B6、2C9、2C19、2D6 及び 3A 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3 薬物相互作用

試験」及び「6.R.2 CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、P-gp、BCRP 及び OATP1B1 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- ヒト肝ミクロソームと本薬（0.1～30 $\mu\text{mol/L}$ ）を CYP 分子種（1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質¹²⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2D6 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 4.44 及び 2.47 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬（0.1～30 $\mu\text{mol/L}$ ）を CYP 分子種（2A6、2B6、2C8、2E1 及び 3A）の基質¹³⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2B6 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 0.46 及び 1.71 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬（10 及び 50 $\mu\text{mol/L}$ ）を NADPH 存在下又は非存在下でプレインキュベーションした後に、CYP 分子種（1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質¹²⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬は①CYP2C9 及び②2C19 の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示し、 K_i 値及び k_{inact} 値はそれぞれ①2.1 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.03 min^{-1} 、並びに②1.2 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.10 min^{-1} であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬（0.3～300 $\mu\text{mol/L}$ ）を UGT 分子種（1A1、1A4、1A9 及び 2B7）の基質¹⁴⁾ 及び UDPGA 存在下でインキュベートし、各 UGT 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は UGT1A1、1A4 及び 1A9 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 131、185 及び 28.8 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、UGT2B7 の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- 遺伝子組換えヒト UGT2B15 と本薬（0.3～300 $\mu\text{mol/L}$ ）を UGT2B15 基質（7-HFC）及び UDPGA 存在下でインキュベートし、UGT2B15 に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は UGT2B15 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 42.2 $\mu\text{mol/L}$ であった。
- 遺伝子組換えヒト CES1 と本薬（0.4～100 $\mu\text{mol/L}$ ）を CES1 基質（トランドラプリル）存在下でインキュベートし、CES1 に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CES1 の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。また、遺伝子組換え CES2 と本薬（0.5～500 $\mu\text{mol/L}$ ）を CES2 基質（ダビガトランエテキシラート）存在下でインキュベートし、CES2 に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CES2 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 38.2 $\mu\text{mol/L}$ であった。

¹²⁾ CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A の基質として、それぞれフェナセチン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、ブフラロール及びミダゾラムが用いられた。

¹³⁾ CYP2A6、2B6、2C8、2E1 及び 3A の基質として、それぞれクマリン、ブプロピオン、アモジアキン、クロルゾキサゾン及びニフェジピンが用いられた。

¹⁴⁾ UGT1A1、1A4、1A9 及び 2B7 の基質として、それぞれエストラジオール、トリフルオペラジン、プロボフォール及びジドブジンが用いられた。

4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞と本薬（0.229～500 $\mu\text{mol/L}$ ）を 48 時間インキュベートし、CYP 分子種（1A2、2B6 及び 3A4）の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、本薬による CYP1A2 及び 3A4 の mRNA 発現量の増加は、それぞれ陽性対照¹⁵⁾ の最大 2.09 及び 2.05%であった。一方、CYP2B6 の mRNA 発現量に明確な増加は認められなかった。また、本薬は CYP1A2 の酵素活性に対して、陽性対照の最大 12.7% の誘導作用を示した。一方、CYP2B6 及び 3A の酵素活性に対して本薬は明確な誘導作用を示さなかった。

申請者は、上記の結果に加え、本薬 75 mg を QD 反復投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{max} （0.042 $\mu\text{mol/L}$ ⁹⁾）を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

4.5.3 トランスポーター

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

下記の検討結果に基づき、本薬は P-gp の基質であることが示された。しかしながら、海外第 I 相試験（SERENA-1 試験、D8530C00007 試験）、国内第 I 相試験（D8530C00006 試験）、海外第 II 相試験（SERENA-2 試験）及び国際共同第 III 相試験（SERENA-6 試験）において、本薬と P-gp 阻害剤との併用により有害事象の発現状況への特段の影響は認められなかったこと等を考慮すると、P-gp 阻害剤との併用が本薬の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

- ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK 細胞株を用いて、P-gp を介した本薬（1 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送が検討された。その結果、P-gp 阻害剤（シクロスポリン A（10 $\mu\text{mol/L}$ ））存在下及び非存在下における本薬の efflux ratio は、それぞれ 1 及び 66 であった。
- Caco-2 細胞を用いて、BCRP を介した本薬（1 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送が検討された。その結果、BCRP 阻害剤（フミトレモルギン C（10 $\mu\text{mol/L}$ ））存在下及び非存在下における本薬の efflux ratio は、それぞれ 11 及び 12 であった。
- ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬（1～100 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送が検討された。その結果、各トランスポーター非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の取込み速度の比は、いずれも 2 未満であった。

また、下記の検討結果に加え、本薬 75 mg を QD 反復投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{max} （0.042 $\mu\text{mol/L}$ ⁹⁾）を考慮すると、臨床使用時において、本薬による P-gp、BCRP 及び OATP1B1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある。

- ヒト P-gp を発現させた MDCK 細胞株を用いて、P-gp の基質（ジゴキシン（5 $\mu\text{mol/L}$ ））の輸送に対する本薬（1～300 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 35.7 $\mu\text{mol/L}$ であった。
- Caco-2 細胞株を用いて、BCRP の基質（ロスバスタチン（1 $\mu\text{mol/L}$ ））の輸送に対する本薬（1～300 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は BCRP の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 42.0 $\mu\text{mol/L}$ であった。

¹⁵⁾ CYP1A2 及び 3A4 の陽性対照として、それぞれオメプラゾール及びリファンピシンが用いられた。

- ヒト OATP1B1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 の基質（エストラジオール-17 β -グルクロニド（5 μ mol/L））の輸送に対する本薬（0.3～100 μ mol/L）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OATP1B1 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 2.87 μ mol/L であった。
- ヒト OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質¹⁶⁾ の輸送に対する本薬（0.3～100 μ mol/L）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 62.2、2.52 及び 3.22 μ mol/L であった。一方、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 の基質の輸送に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

なお、本薬と P-gp、BCRP 及び OATP1B1 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3 薬物相互作用試験」及び「6.R.2 CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、P-gp、BCRP 及び OATP1B1 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

4.R 機構における審査の概要

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

4.R.1 アトロピンとの薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬とアトロピンとの併用投与について、以下のように説明している。

雄性イヌにアトロピン 100 μ g/kg を第 1 及び 9 日目に静脈内投与し、本薬 10 mg/kg を第 4～9 日目に反復経口投与した際のアトロピンの PK パラメータは表 15 のとおりであり、本薬との併用によりアトロピンの曝露量が増加した。当該結果は、本薬がアトロピンの代謝を阻害したことに起因し、ヒト及びイヌの肝ミクロソームにおけるアトロピンの代謝に対する本薬の IC₅₀ 値¹⁷⁾ を考慮すると、ヒトと比べてイヌにおいて強く阻害すると考えられた。本薬の臨床推奨用量（75 mg QD 投与）における血漿中非結合形本薬の C_{max}（0.042 μ mol/L）⁹⁾ を考慮すると、ヒトへの影響は小さいと考えられるものの完全には否定できないことから、本薬とアトロピンとの併用投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書の相互作用の項で注意喚起する。

表 15 アトロピンの PK パラメータ

個体番号	測定日 (日)	本薬	C _{max} (nmol/L)	AUC _{0-t} (nmol・h/L)
058M	1	非併用	66.0	88.3
	9	併用	72.2	133.6
059M	1	非併用	45.3	70.8
	9	併用	63.1	120.2
060M	1	非併用	52.2	69.7
	9	併用	71.4	145.2
061M	1	非併用	46.0	73.8
	9	併用	67.4	151.2

¹⁶⁾ OATP1B3、OAT1 及び OAT3 の基質として、それぞれ ³H 標識したエストラジオール-17 β -グルクロニド（0.02 μ mol/L）、³H 標識した *p*-アミノ馬尿酸（20 μ mol/L）及び ³H 標識したエストロン-3-硫酸（14.5 μ mol/L）が用いられた。また、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として ¹⁴C 標識したメトホルミン（100 μ mol/L）が用いられた。

¹⁷⁾ 本薬による①アトロピンヒドロキシル化及び②アトロピン N-脱メチル化に対する IC₅₀ 値は、イヌ及びヒト肝ミクロソームでそれぞれ①0.14 及び 5.22 μ mol/L 並びに②0.15 及び 13.9 μ mol/L

機構は、申請者の説明を概ね了承した。ただし、ヒトにおいて本薬との併用がアトロピンの曝露量に及ぼす影響は明らかではないことから、添付文書の相互作用の項においてアトロピンとの併用投与に関する注意喚起は不要と考えるが、薬物相互作用の項において情報提供した上で、引き続き関連する情報を収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されておらず、マウスを用いた 14 日間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.1)、ラットを用いた 14 日間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.3.1~3) 及びイヌを用いた 14 日間用量設定/予備試験 (CTD 4.2.3.2.7.1~2) における初回投与後の所見に基づき、本薬の経口投与における急性毒性及び概略の致死量が評価された。マウス、ラット及びイヌでそれぞれ 300、150 及び 40 mg/kg で死亡例が認められ、概略の致死量はマウス、ラット及びイヌでそれぞれ 300、150 及び 40 mg/kg と判断された。主な急性症状として、マウスでは活動性低下、円背位、立毛及び異常呼吸、ラットでは活動性低下、円背位及び立毛、イヌでは協調運動障害、異常歩行、円背位等が認められた。

5.2 反復投与毒性試験

マウスを用いた 6 週間反復投与毒性試験、ラットを用いた 1 カ月、3 カ月及び 6 カ月間反復投与毒性試験、並びにイヌを用いた 1 カ月及び 9 カ月反復投与毒性試験が実施された (表 16)。

マウス、ラット及びイヌに共通した主な毒性所見として、雌性生殖器への影響 (子宮萎縮、子宮頸部・膣上皮萎縮、卵巣嚢胞・萎縮・顆粒膜細胞腫、乳腺肥大・過形成等) 及び雄性生殖器への影響 (精細管変性・萎縮、精巣上体残屑、精巣間質細胞過形成・腺腫等) が認められた。また、マウス及びラットでは副腎皮質萎縮及びリン脂質症と一致する変化 (肺、肝臓等)、マウスでは下垂体前葉肥大、ラットでは心筋症、イヌでは心血管系への影響 (動脈圧パラメータ、心拍数減少、QTc 間隔延長、PR 間隔短縮及び心房期外収縮等) が認められた。上記の毒性所見について、申請者は以下のように説明している。

- 雌雄生殖器への影響は、いずれも本薬の薬理作用と関連した変化と考える。本薬の臨床試験において生殖器への影響を示唆する報告はなく、閉経後の女性では顆粒膜細胞コンパートメントの消失が生じていること、本薬を閉経前の女性又は男性に投与する際には LH-RH アゴニストが併用されることから、本薬の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えるが、有害な変化であることから雌雄生殖器への影響について添付文書等を用いて適切に情報提供する。
- 下垂体前葉及び副腎皮質への影響は、いずれも本薬の薬理作用に関連した変化と考える。本薬の臨床試験において、下垂体及び副腎障害に関連した有害事象は認められず、本薬の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。
- リン脂質症に一致する変化は適応反応と考えられる (Toxicol Pathol 2018; 46: 224-46) が、ラットを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験の 75 mg/kg 群の肺の所見は、炎症性細胞浸潤及び重度のマクロファージ蓄積が認められたことから有害と判断した。当該有害な所見が認められなかった用量 (25 mg/kg) 投与時の曝露量は臨床曝露量¹⁸⁾ の約 14 倍であり、28 日間の回復期間では部分的な回復が認められた。本薬の臨床試験において関連する所見が報告されていないことを踏まえると、本薬の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。
- ラットで認められた心筋症は、ラットの自然発生所見の正常範囲を超えるため、本薬投与に関連する変化と考える。ラットで心筋症が認められなかった用量 (10 mg/kg) 投与時の曝露量と臨床曝露

量¹⁸⁾の比は約2～3倍であること、SERENA-6試験及びその他の本薬の臨床試験において心筋障害に関連したリスクは示されなかったことを踏まえると、本薬の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

ラットを用いた6カ月間反復投与毒性試験における無毒性量は決定できず、当該試験における最低用量である10 mg/kg/日での曝露量(AUC_{0-24h})は2.27 µg・h/mLであり、臨床曝露量¹⁸⁾と比較して約2.1倍であった。イヌを用いた9カ月間反復投与毒性試験における無毒性量は決定できず、当該試験における最低用量である5 mg/kg/日での曝露量(AUC_{0-24h})は3.68 µg・h/mLであり、臨床曝露量¹⁸⁾と比較して約3.4倍であった。

なお、心血管系への影響について、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえた機構の判断は「7.R.3.6 徐脈及び心電図QT延長」に記載する。

表 16 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄マウス (CByB6F1)	経口	6週間	0* ¹ 、25、75、150	≥25：リンパ球数低値、胸腺小型化*²・重量低値、心臓・腎臓重量高値、脾臓重量低値、胸腺リンパ系細胞充実性低下*³(雌雄)、立毛、血中コレステロール低値、肝細胞細胞質淡明化減少・小葉中間帯空胞化、ライディッヒ細胞肥大(雄)、脱水、体重・体重増加量高値、摂餌量低値、血中グロブリン高値、副腎重量低値、卵巣暗色化・腫大・重量高値、子宮小型化・重量低値、副腎皮質萎縮・X帯色素増加、下垂体前葉肥大、卵巣出血卵胞・黄体数減少、子宮内膜萎縮、卵管・膈上皮萎縮、膈粘膜分泌、腎臓ボーマン嚢上皮化生、乳腺乳細管上皮・腺房上皮萎縮、下顎唾液腺細胞内顆粒増加(雌) ≥75：白血球数低値、肺泡マクロファージ増加(雌雄)、脱水、精巢異形残留体(雄)、立毛、血中リン・トリグリセリド低値、肝細胞細胞質淡明化減少・小葉中間帯空胞化、卵胞嚢胞(雌) 150：血中トリグリセリド低値(雄)、肝重量高値、小葉中心性肝細胞肥大(雌)	—* ¹⁰	4.2.3.2.2
雌雄ラット (Wistar)	経口	28日間 +28日間 回復	0* ¹ 、10、25、75	≥10：体重増加量・摂餌量高値、副腎・下垂体重量低値、卵巣色調変化・重量高値、乳腺肥大、子宮重量低値、卵巣嚢胞、乳腺過形成、子宮萎縮、子宮頸部・膈上皮萎縮(雌) ≥25：流涎、鋤起こし様動作(雌雄)、体重増加量・摂餌量低値(雄) 75：肺重量増加・硬さ異常、肺泡マクロファージ集簇*⁴(雌雄)、胆管上皮空胞化(雌) 回復期間終了後 体重増加量低値、子宮重量低値、肺泡マクロファージ集簇、子宮頸部上皮萎縮、膈上皮萎縮・粘液分泌、卵巣嚢胞(雌)	雄：75* ¹¹ 雌：—* ¹⁰	4.2.3.2.4.1 ～2
雌雄ラット (Wistar)	経口	13週間	0* ¹ 、0.1、0.25、1、5	≥0.1：体重増加量低値*⁵、血中コレステロール低値(雌雄)、血中ALP高値、血中アルブミン低値、下垂体重量低値、子宮・子宮頸部・卵管重量低値、卵巣嚢胞、子宮・子宮頸部萎縮、膈上皮粘膜分泌増加(雌) ≥1：膈上皮萎縮(雌) 5：副腎重量低値、卵巣重量高値、副腎皮質萎縮、乳腺肥大・過形成、卵巣黄体数増加・顆粒膜細胞過形成(雌)	雄：5* ¹¹ 雌：—* ¹⁰	4.2.3.2.5

¹⁸⁾ 日本人患者に本薬75 mgをQD経口投与した際の定常状態におけるAUC_{ss} 1.09 µg・h/mL(非結合型のAUC_{ss} 0.27 µg・h/mL)

雌雄ラット (Wistar)	経口	26 週間	0*1、10、25、75	≥10：体重増加量・摂餌量低値、前立腺重量低値、前立腺・精嚢萎縮、精細管拡張・変性・萎縮、精嚢上体精子細胞密度減少（雄）、体重増加量・摂餌量高値、副腎・下垂体・子宮重量低値、子宮頸部・卵管・子宮萎縮、卵嚢嚢胞・顆粒膜細胞過形成、乳腺肥大・過形成、黄体数増加*3（雌） ≥25：卵嚢萎縮、心筋症（雌） 75：肝内胆管上皮空胞化、腸間膜リンパ節・肺泡マクロファージ集簇（雌雄）、卵嚢顆粒膜細胞腫、肺出血・炎症性細胞浸潤、脾臓マクロファージ集簇（雌） 【雄の受胎能評価*6】 ≥10：精細胞数・精嚢上体精子数減少 ≥25：交尾率低下、異常精子率増加 75：精子運動性低下、着床前・着床後胚損失率増加、生存胎児数減少	—*10	4.2.3.2.6.1 ～2
雌雄イヌ	経口	28 日間 +28 日間 回復	0*1、5、10、20	≥5：精嚢重量高値、精嚢間質細胞肥大・過形成（雄）、卵嚢重量高値、卵嚢黄体肥大・黄体嚢胞（雌） ≥10：瞳孔径増加（雌雄） 回復性：あり 【心血管系評価*7】 ≥5：脈圧上昇、PR 間隔・QA 間隔短縮 20：拡張期血圧・平均動脈圧低下、心拍数減少、QT 間隔・QTca 間隔延長、心房期外収縮 <回復期間終了後> 20：QA 間隔延長	雄：20 雌：—*10	4.2.3.2.8
雌雄イヌ	経口	39 週間	0*1、5、10、20	早期安楽殺 5：1/4（雌） 脱水、摂餌量・体重低値、血中カルシウム高値、膿胞性卵嚢腫瘍 計画剖検例 ≥5：体重増加量高値（雌雄）、精嚢間質細胞肥大・過形成、精細管変性・萎縮*8、精嚢上体細胞残屑*9（雄）、子宮重量低値、卵嚢重量高値、子宮頸部・腔・子宮萎縮、腔の好中球浸潤、子宮粘膜壊死*8、炎症*8、卵嚢黄体細胞充実性増加・嚢胞、卵嚢顆粒膜細胞腫*9（雌） 10：精嚢間質細胞腺腫*8（雄）、子宮頸部内膜過形成*8（雌） 20：卵嚢性索間質・乳腺過形成（雌） 【心電図評価】 ≥5：心拍数減少、QTca 間隔延長、PR 間隔短縮*8	—*10	4.2.3.2.9.1 ～3

*1：逆浸透脱イオン水（pH 4.8～5.5）、*2：75 mg/kg 以上の雌を除く、*3：75 mg/kg の雌を除く、*4：透過型電子顕微鏡によりミエリン様物質の蓄積が確認されリン脂質症と判断された、*5：5 mg/kg の雌を除く、*6：投与 64 日目に各群 15 例の未投与雌を組入れ雄の受胎能を評価、*7：投与前、投与 2、10、25、31 日目及び回復期間終了時（投与 50 日目）に心電図及び血圧評価、*8：20 mg/kg を除く、*9：10 mg/kg を除く、*10：低用量から所見が認められ無毒性量は算出されていない、*11：当該用量以下の用量で認められた所見はいずれも軽度であり、毒性ではないと判断された

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、マウスリンフォーマ細胞を用いた *in vitro* 小核試験、ラットを用いた *in vivo* 小核試験が実施され（表 17）、遺伝毒性は認められなかった。

表 17 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9－	0 ^{*1} 、5、16、50、160、 500、1,600、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1. 1
			S9＋	0 ^{*1} 、5、16、50、160、 500、1,600、5,000 µg/plate		
	小核試 験	マウスリンフォーマ細胞株 L5178Y TK ^{+/-}	S9－ (3 時間)	0 ^{*1} 、33、42、48、51 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1. 2
			S9＋ (3 時間)	0 ^{*1} 、18、36、45、51 µg/mL	陰性	
			S9－ (24 時間)	0 ^{*1} 、6、12、18、24 µg/mL	陰性	
in vivo	小核試 験	雌ラット (Wistar)、経口、骨髄			陰性	4.2.3.3.2. 1

*1：DMSO、*2：精製水

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験の成績は提出されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

雌ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験及び胚・胎児発生に関する用量設定試験が実施された（表 18）。

雌ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験において、雌ラットの受胎能への影響が評価され、低用量（0.001 mg/kg）から着床後胚損失率高値が認められ、中用量（0.075 mg/kg）以上では性周期への影響（発情期像減少・発情間期像増加）、交尾徴候増加、黄体数・着床数・生存胚数低値、着床前胚損失率高値、妊娠子宮重量低値等が認められた。雄の受胎能について、ラットを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験（5.2 参照）において評価され、低用量（10 mg/kg）から精細胞数・精巣上体精子数減少が認められ、中用量（25 mg/kg）又は高用量（75 mg/kg）では交尾率低下、異常精子率増加、精子運動性低下等が認められた。雌雄の受胎能に対する無毒性量は決定できず、各試験における最低用量（雌：0.001 mg/kg、雄：10 mg/kg）における曝露量（AUC₀₋₂₄）は雌で定量下限（BLQ）以下、雄では 2.15 µg・h/mL であり、臨床曝露量¹⁸⁾と比較した雄の曝露量は約 2 倍であった。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験が実施され、本薬が卵管輸送及び胚・胎児発生期（第 1 段階：GD2～20）、胚・胎児発生期（第 2 段階：GD6～16）、出生前及び出生後期（第 3 段階：GD6～LD6）の 3 つの期間に投与された。第 1 段階では、本薬を投与した雌ラットの全例で妊娠が認められなかった。その他の実施した評価において、本薬を投与した雌ラットに毒性所見は認められなかった。第 2 段階では、母動物及び胎児に対する本薬投与の影響は認められなかった。第 3 段階では、低用量（0.075 mg/kg）から母動物の体重・摂餌量低値・不明瞭な乳頭、妊娠期間延長、分娩困難、出生児数・生存出生児数・出生児生存率低値及び同腹児の体重低値が認められた。ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験における無毒性量は決定できず、当該試験の第 3 段階における最低用量である 0.075 mg/kg/日での曝露量（AUC_{0-8h}）は 0.00072 µg・h/mL であり、臨床曝露量¹⁸⁾と比較して約 0.003 倍であった。

申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験の第3段階で明瞭な乳頭が認められない母動物が認められたことについて、ER α ノックアウトマウスでは下垂体前葉からのプロラクチン放出が減少し、乳腺発達が阻害されること (Lab Anim Res 2012; 28: 71-6) を踏まえ、本薬の薬理作用に関連した変化と考える旨を説明している。また、申請者は、分娩及び胚・胎児に対する影響は臨床曝露量¹⁸⁾を下回る用量で認められており、本薬はER阻害作用による生殖発生毒性リスクを有することを踏まえ、①妊娠可能な女性には、本薬投与中及び最終投与後4週間¹⁹⁾は適切な避妊を行うよう指導する旨、及び②男性には、本薬投与中及び最終投与後1週間²⁰⁾はバリア法を用いて避妊を行うよう指導する旨を、添付文書等を用いて注意喚起する旨を説明している。

¹⁹⁾ 日本人患者に本薬 75 mg を QD で経口投与した場合の AUC_{ss} 中央値 2.29 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ と、ラットの受胎能に関する最小毒性量に相当する 0.001 mg/kg における推定血漿中曝露量 (AUC) 0.000055 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ との比は約 0.000024 倍であり、女性患者の血漿中曝露量が受胎能及び初期胚・胎児発生に関する最小毒性量における曝露量を下回るには、半減期の 16 倍の期間を要すると算出された。PPK 解析 (6.2.7 参照) において、日本人患者に本薬 75 mg を経口投与した際の $t_{1/2}$ は約 23 時間であると推定されたことから、より保守的に 4 週間が避妊期間として設定された。

²⁰⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスに係る「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集 (Q&A)」の一部改正等について」(令和 5 年 2 月 16 日付け事務連絡) を踏まえ、精液中の本薬濃度を日本人患者に本薬 75 mg を経口投与した際の最終投与 1 週間後の血漿中本薬濃度 0.634375 ng/mL と仮定し、射精量 5 mL、女性パートナーの血液量が 5,000 mL として、精液中の本薬全量が女性パートナーへ移行した場合、女性パートナーの推定血中薬物濃度は 0.000634375 ng/mL (0.0000013 $\mu\text{mol/L}$) と推定される。当該濃度はラットにおける最小毒性量 (0.00000977 $\mu\text{mol/L}$) を下回ることに基づき設定された。

表 18 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌の受胎能及び着床までの初期胚発生	雌ラット (Wistar)	経口	主試験： 交配14日前～妊娠6日 (QD) 回復性試験： 21日間 (QD) ＋ 交配前1カ月休薬	主試験： 0*1、0.001、0.075、0.75 回復性試験： 0*1、0.75	主試験： 親動物 ≥0.001：着床後胚損失率高値 ≥0.075：発情周期の乱れ（発情期像減少、発情間期像増加）、交尾徴候増加、妊娠率低値、生存胚を有する妊娠数低値、着床数低値、生存胚数低値、妊娠子宮重量低値 0.75：黄体数低値、着床前胚損失率高値 回復性試験： 親動物 受胎能への影響なし	親動物 （一般毒性、生殖能）：－*6	4.2.3.5.1.1
胚・胎児発生に関する試験 *2	雌ラット (Wistar)	経口	(第1段階) 妊娠 2～20 日 (QD)	0*1、0.1	0.1：妊娠不成立 (6/6 例)	母動物（一般毒性）：－*6 胚・胎児：－*6	4.2.3.5.2.1
			(第2段階) 妊娠 6～16 日 (QD)	0*1、0.001、0.01、0.024/0.030*3、0.073/0.091*3	母動物 本薬投与の影響なし 胚・胎児 本薬投与の影響なし		
			(第3段階) 妊娠 6～分娩後 6 日 (QD)	0*1、0.075、0.75	母動物 <早期安楽殺例*4> 0.075 (1/6 例) 分娩異常、海綿状肺 0.75 (6/6 例) 努力性呼吸、円背位、歩行異常、活動低下、立毛、陰門部の赤染、眼・耳の蒼白、体重・体重増加量低値、分娩異常、死産 <計画剖検例> 0.075：体重・摂餌量低値、妊娠期間延長、乳頭不明瞭、分娩困難 胚・胎児*5 0.075：出生児数・生存出生児数・出生児生存率低値、死産児数高値、同腹児体重低値		

*1：塩酸で pH4.8～5.5 に調整した脱イオン精製水、*2：母動物の一般状態、体重・体重増加量、摂餌量、妊娠検査、肉眼的病理検査に加え、第1段階では交配成績・受胎能、妊娠子宮重量、第2段階では妊娠子宮重量、胎児検査、第3段階では授乳中の同腹児観察が実施された、*3：妊娠6～12日目に0.024又は0.073 mg/kg が投与され、妊娠13～16日目に0.030又は0.091 mg/kg が投与された、*4：分娩遅延及び分娩延長を含む難産と関連した有害な臨床所見が認められ、動物福祉の観点から妊娠22又は23日目に安楽殺された、*5：全例が分娩異常のため安楽殺され、胎児に関する評価は実施されていない、*6：無毒性量は算出されていない。

5.6 光安全性試験

本薬は太陽光の波長（290～700 nm）内で光吸収を示すことからマウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施され（表 19）、光毒性は認められなかった。

表 19 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	0 [*] 、1.78、3.16、5.62、10.0、17.8、31.6、56.2、100 µg/mL で約 90 分処理した後、UV-A (5 J/cm ²) 及び UV-B (26 又は 27 mJ/cm ²) を約 30 分照射	PIF : 1.658、1.709 MPE : 0.018、0.032 光毒性なし	4.2.3.7.7.1

* : 1%DMSO、Ca²⁺及び Mg²⁺含有ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水

5.7 不純物の安全性評価

ICH Q3A ガイドラインに示される、安全性確認の必要な閾値を超える規格値が設定されている原薬の不純物について、安全性評価が実施された。2 種類の不純物（不純物A^{*} 及び 不純物B^{*}）の一般毒性について、ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験が実施され（表 20）、不純物の曝露に関連した毒性所見は認められなかった。また、申請者は 2 種類の不純物（不純物C^{*} 及び 不純物D^{*}）の一般毒性について、それぞれラットを用いた 1 カ月間及び 6 カ月間反復投与毒性試験（5.2 参照）から評価し、各試験における無毒性量投与時の不純物の含有量は臨床用量に基づく不純物の含有量を超えることから安全性上の懸念は小さいと説明している。上記 4 種類の不純物の投与量はいずれも 1 mg/日以下であり、遺伝毒性評価として *in silico* (Q)SAR 解析が実施され（CTD3.2.S.3.2）、変異原性は認められないと判断された。

表 20 不純物の一般毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	4 週間	0 ^{*1} 、10、10 ^{*2}	不純物に由来する毒性所見は認められなかった	4.2.3.7.6.1

*1 : 塩酸で pH 4.8～5.5 に調整した脱イオン精製水、*2 : 1.09%の 不純物A^{*}、0.60%w/w の 不純物B^{*} 及び 0.24%の [redacted] を添加した本薬

5.8 その他の毒性試験

5.8.1 毒性発現機序検討試験（心血管系）

イヌを用いた反復投与毒性試験において認められた本薬の心血管系への影響について、発現機序検討試験が実施された（表 21）。

申請者は、心血管系への影響について、以下のように説明している。

本薬の心拍数への影響（徐脈）は、HCN4 チャネルの機能的発現の低下により、心臓の洞房結節細胞におけるペースメーカー電流である I_f、DDR 及び拍動数を減少させることに起因する可能性が示唆された。

なお、心血管系への影響について、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえた機構の判断は「7.R.3.6 徐脈及び QT 間隔延長」に記載する。

表 21 毒性の発現機序（心血管系）に関する試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ラット (Wistar)	本薬 0 ^{*1} 又は 75 mg/kg を覚醒下で 4 日間経口投与した後、4 日目に麻酔下でフェニレフリン（2 mL/h で 5 分間）を静脈内投与し - 投与 1～3 日目は投与 1 時間前～投与 22 時間後まで、投与 4 日目は投与 1 時間前～試験終了時までテレメトリー測定 - 投与 4 日目に迷走神経遮断の前後でのフェニレフリンによる圧反射の抑制を評価	本薬 75 mg/kg 群で投与 1 日目に心拍数増加傾向が認められ、その後持続的な心拍数減少が認められた。当該作用は麻酔下及び迷走神経遮断の前後で変化しなかった。	4.2.3.7.3.2.1～2 (参考)
CHO 細胞	本薬 0.1、0.3、1、3 又は 10 µmol/L を 72 時間処理し、 処理 1、6、24、48 及び 72 時間時点での hHCN4 電流への影響を <i>in vitro</i> 電気生理学的アッセイを用いて評価	本薬 1 µmol/L 以上で、処理 72 時間時点の hHCN4 チャネル電流を濃度依存的に阻害した（IC ₅₀ 値：2.5 µmol/L）。	4.2.3.7.3.3.1～2 (参考)
CHO 細胞	<急性作用> - 本薬 0.17、0.5、1.67、5、16.7 又は 50 µmol/L を 3 分間処理し、-90 mV 及び -120 mV で hHCN4 電流を刺激し、hHCN4 電流に対する影響を評価 <慢性作用> - 本薬 10 µmol/L を 24、48 及び 72 時間処理し、hHCN4 チャネルの機能的発現を評価	<急性作用> 本薬は -90 mV で hHCN4 チャネル電流を阻害した（IC₅₀ 値：14.2 µmol/L）。 <慢性作用> 本薬は hHCN4 チャネルの機能的発現を時間依存的に有意に減少した。	4.2.3.7.3.4 (参考)
hESC 由来 洞房結節細胞	本薬 0.1、1、10 又は 30 µmol/L を 7 日間処理し、 洞房結節細胞の拍動数を測定	本薬は時間及び濃度依存的に洞房結節細胞の拍動数を減少させた。	4.2.3.7.3.5 (参考)
hESC 由来 洞房結節細胞	本薬 0.1、1 又は 10 µmol/L を急性的（約 10 分）若しくは 48 時間持続的に処理し、 洞房結節細胞の活動電位の自発性 DDR を測定	本薬 1 又は 10 µmol/L で 48 時間処理により、洞房結節細胞の活動電位の自発性 DDR が減少した。	4.2.3.7.3.6 (参考)
hESC 由来 洞房結節細胞	本薬 0.01、0.1、1 又は 10 µmol/L を 72 時間若しくは本薬 1 µmol/L を 24 時間処理し、 洞房結節細胞の I_f の機能的発現を評価	本薬 0.01 µmol/L 以上の 72 時間処理により、I _f の機能的発現が減少した。	4.2.3.7.3.7 (参考)
HEK293 細胞 ^{*1} 、CHO 細胞 ^{*2}	本薬（短期処理：10 又は 50 µmol/L、長期処理：1 又は 10 µmol/L）を短期（5 分以上）若しくは長期（48 時間）処理し、 - HEK293 細胞^{*1} における hHCN1 又は hHCN4 電流への影響を評価 - CHO 細胞^{*2} における hHCN2 電流への影響を評価	本薬の短期処理により、hHCN1、hHCN2 及び hHCN4 電流の濃度依存的な阻害が認められた。本薬の長期処理により、hHCN1 及び hHCN4 電流の濃度依存的な阻害、並びに hHCN2 電流の部分的な阻害が認められた。	4.2.3.7.3.8.1～2 (参考)
雄ラット (Wistar)	<本薬未処理ラット> <i>in vitro</i> において単離した洞房結節細胞に本薬を急性処理した後、I_f に対する影響を評価 <本薬処理ラット> 本薬 75 mg/kg を単回経口投与又は 7 日間反復経口投与し、それぞれ最終投与 2 時間後に洞房結節細胞を単離し、I_f に対する影響を評価	<本薬未処理ラット> 本薬は I_f を可逆的に阻害した（IC₅₀ 値：10.3 µmol/L）。 <本薬処理ラット> 本薬は、投与 1 及び投与 7 日目の I_f 活性化に対する電圧依存性を正シフトさせ、投与 7 日目の I_f の最大コンダクタンスを低下させた。	4.2.3.7.3.9 (参考)

*1：hHCN1 チャネル又は hHCN4 チャネルを発現した HEK293 細胞、*2：hHCN2 チャネルを発現した CHO 細胞

5.8.2 毒性発現機序検討試験（眼）

臨床試験において認められた眼への影響を検討するため、有色ラットを用いた発現機序検討試験が実施された（表 22）。本薬は暗順応下の B 波の振幅を減少させ、桿体双極細胞の可逆的な機能低下を引き起こすことが示された。また、発現機序検討試験における病理組織学的検査では眼に構造的変化は認め

られず、本薬の反復投与毒性試験（5.2 項参照）では投与に関連した眼科学的变化又は眼の病理組織学的变化は認められていない。

申請者は、眼への影響について、以下のように説明している。

ER はヒト及びげっ歯類を含む動物の眼組織全体に広く分布し、エストロゲンは眼機能の維持に関与する（JEndocrinol 2014; 223: R9-18）と考えられるが、ERG 評価で測定されるシグナルにおける ER の役割に関する報告は確認できず、ラットで観察された ERG の変化が ER の分解に起因する可能性は低いと考える。また、HCN4 チャネル阻害剤であるイバブラジン²¹⁾ ではヒトの視覚機能に影響を及ぼし、ラット及びイヌの ERG に変化をもたらすことが報告されている。しかしながら、既存の HCN チャネル阻害剤では暗順応下の B 波の振幅減少の報告は認められないこと（Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; 51: 1016-23 及び Exp Eye Res 2024; 241: 109847）及び対照薬としてイバブラジンを投与した際には暗順応下の B 波の振幅減少が認められなかったこと（CTD 4.2.3.7.3.11.1～3）から、本薬の ERG への影響に対する HCN チャネル阻害の関与について明確な結論は出せず、未知の機序が関与している可能性もある。

なお、眼への影響について、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえた機構の判断は「7.R.3.5 眼障害」に記載する。

表 22 毒性の発現機序（眼）に関する試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (Long Evans)	雄ラットに本薬 6.8 mg/kg を単回又は 7 日間 QD 反復経口投与、雌ラットに本薬 75 又は 100 mg/kg を 7 日間 QD 反復経口投与し、 ・最終投与 2 時間後に眼の質量分析イメージングを実施	質量分析イメージングでは、本薬を投与したラットの眼組織（主に網膜の脈絡膜・色素上皮細胞層、虹彩、毛様体領域）で本薬が検出され、反復投与による蓄積が示された。	4.2.3.7.3.10.1～2 (参考)
雌ラット (Long Evans)	本薬 25 又は 75 mg/kg を 7 日間 QD 反復経口投与し、 ・眼科学的検査、全視野 ERG 検査（暗順応検査、明順応検査（フリッカー刺激、正弦波刺激））を実施 ・投与 15 日目（7 日間回復期間後）に眼の病理組織学的検査を実施	本薬投与により、暗順応下の B 波及び律動様小波の振幅が用量依存的に減少するとともに、明順応下の B 波のフリッカー刺激に反応した振幅・潜時増加及び正弦波の刺激後振幅増加が認められた。 眼科学的検査及び眼の病理組織学的検査では本薬の影響は認められなかった。	4.2.3.7.3.11.1 ～ 3、4.2.3.7.3.13 (参考)
雌ラット (Long Evans)	本薬 5、12 又は 25 mg/kg を 7 日間 QD 反復経口投与し、 ・眼科学的検査、全視野 ERG 検査（暗順応検査、明順応検査（フリッカー刺激、正弦波刺激））を実施 ・投与 15 日目（7 日間回復期間後）に、眼の病理組織学的検査を実施	本薬 12 mg/kg 以上の投与により、暗順応下の B 波及び律動様小波の振幅が用量依存的に減少し、明順応下の B 波の陰的時間が増加した。本薬はいずれの用量でも ERG の A 波に影響を及ぼさなかった。 眼科学的検査及び眼の病理組織学的検査では本薬の影響は認められなかった。	4.2.3.7.3.12.1 ～ 2、4.2.3.7.3.14.1 ～ 2 (参考)

5.8.3 副甲状腺ホルモンに及ぼす影響の評価

イヌを用いた 9 カ月間反復投与毒性試験（5.2 参照）において採取された血液試料を用いて、本薬が副甲状腺ホルモン濃度に及ぼす影響が検討された。投与 39 週時点の生存動物から採取された血清試料中の副甲状腺ホルモン濃度が測定され、本薬投与による影響は認められなかった。

²¹⁾ 令和元年 8 月 9 日付け審査報告書「コララン錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 7.5 mg」参照

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

申請者は、本薬の妊婦又は妊娠している可能性がある女性への投与について、以下のように説明している。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験において、臨床曝露量を下回る曝露量で出生児数低下、出生児生存率低下、同腹児体重低下等が認められていることから（5.5 参照）、本薬はヒトにおける胚・胎児発生リスクが懸念される。本薬の対象となる *ESR1* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌は、重篤で予後不良な疾患であること等を考慮すると、本薬投与による胎児への潜在的リスクについて注意喚起した上で、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本薬を投与しないことが望ましいとの注意喚起を行うことが適切と判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として錠剤及び経口服液剤があり、当該製剤及び注射剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 23）。市販予定製剤は（75 mg）である。なお、と は、製法が異なるものの、① 及び が を していること、② は同一であること、③ の結果、同等の を示したこと、並びに④ の の結果、 に差異が認められなかったことから、同等であると判断した旨を申請者は説明している。

表 23 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
経口服液剤（75 mg）	海外第 I 相試験（D8530C00004 試験）
¹⁴ C 標識体を含有する注射剤（100 µg）	海外第 I 相試験（D8530C00004 試験）
¹⁴ C 標識体を含有する経口服液剤（75 mg）	海外第 I 相試験（D8532C00005 試験）
（25、75 及び 100 mg）	国内第 I 相試験（D8530C00006 試験 ^{*1} ）、海外第 I 相試験（SERENA-1 試験 ^{*1} 、D8530C00004 試験 ^{*1} 、D8530C00007 試験、D8532C00002 試験 ^{*2} 、D8532C00003 試験 ^{*2} 、D8532C00006 試験 ^{*2} ）、海外第 II 相試験（SERENA-2 試験 ^{*1} 、SERENA-3 試験 ^{*1} ）、国際共同第 III 相試験（SERENA-6 試験 ^{*3} ）
（25 及び 150 mg）	海外第 I 相試験（D8530C00004 試験 ^{*4} ）
（25 及び 75 mg）	国際共同第 III 相試験（SERENA-6 試験 ^{*5} ）

*1：25 及び 100 mg 錠のみが用いられた、*2：75 mg 錠のみが用いられた、*3：25 及び 75 mg 錠のみが用いられた、*4：食事が本薬の PK に及ぼす影響の検討（6.1.1.1 参照）において、75 mg 投与時には 25 mg 錠、300 mg 投与時には 150 mg 錠が用いられた、*5：25 mg 錠は減量時のみに用いられた

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

6.1.1 海外試験

6.1.1.1 海外第 I 相試験（CTD5.3.1.2.1 : D8530C00004 試験＜2020 年 9 月～2021 年 1 月＞）

閉経後の健康成人女性 32 例（PK 解析対象は 32 例）を対象に、食事が本薬の PK に及ぼす影響、絶対的 BA 及び相対的 BA を検討することを目的とした無作為化非盲検試験が実施された。用法・用量は、表 24 のとおりであり、各コホートにおいて表 25 の投与順序で投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 7 日間以上とされた。

表 24 本薬の用法・用量

レジメン	製剤及び用量	用法
A	^{14}C 標識体を含有する注射剤 100 μg	空腹時*1 に単回静脈内投与*2
B	75 mg	空腹時*1 に単回経口投与
C	経口液剤 75 mg	空腹時*1 に単回経口投与
D	75 mg	空腹時*1 に単回経口投与
E	75 mg	高脂肪食*3 の摂取 30 分後に単回経口投与
F	300 mg	空腹時*1 に単回経口投与
G	300 mg	空腹時*1 に単回経口投与
H	300 mg	高脂肪食*3 の摂取 30 分後に単回経口投与

*1：10 時間以上（一晚）絶食後に投与し、投与後約 4 時間絶食する、*2：経口製剤投与 2 時間 45 分後に、15 分かけて投与する、*3：総カロリー約 951 kcal のうち、脂質を 57.9%含む

表 25 各コホートの各投与期におけるレジメン及び例数

コホート	投与順序	例数	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期
1	1	2	D+A	C	E	B
	2	2	C	B	D	E
	3	2	B	E	C	D
	4	2	E	D+A	B	C
2	1	2	D+A	C	E	B
	2	2	C	B	D	E
	3	2	B	E	C	D
	4	2	E	D+A	B	C
3	5	2	F	G+A	H	—
	6	2	G+A	H	F	—
	7	4	H	F	G	—
4	8	2	H	G+A	F	—
	9	2	G+A	F	H	—
	10	4	F	H	G	—

—：投与せず

75 mg 投与時の結果については以下のとおりであった。なお、本薬 300 mg 投与時と本薬 75 mg 投与時の空腹時投与に対する高脂肪食後投与の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は同様であったこと、経口液剤は本試験においてのみ使用されたこと、及び 75 mg 投与時と 300 mg 投与時の曝露量は同様であったことから、本薬 300 mg、経口液剤及び 75 mg 投与時の結果は省略する。

- 空腹時投与に対する高脂肪食後投与の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比[90%CI]は、それぞれ 1.06 [0.94, 1.20] 及び 1.10 [1.04, 1.16] であった。
- 本薬の AUC_{inf} から算出した絶対的 BA は 42.5%であった。

以上より、申請者は、食事は本薬の PK に明確な影響を及ぼさなかったことから、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能と考える旨を説明している。

6.1.1.2 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響

胃内 pH が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、pH1.2～6.8 の範囲における本薬の溶解度は高く（1.1 mg/mL 以上）、本薬 75 mg は水性溶媒 250 mL より少ない液量に溶解すること等を考慮すると、プロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に及ぼす影響は低いと考える旨を説明している。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験（CTD5.3.3.2.1 : D8530C00006 試験＜2020 年 9 月～2022 年 6 月＞）

ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌の女性患者 10 例（PK 解析対象は 10 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 75 又は 150 mg を QD 経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 26 のとおりであった。

表 26 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	測定日 (日)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-8h} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{*2} (h)
75	1	7	56.5 (26.2)	3.62 (1.42, 10.2)	264.7 (36.1)	11.9±3.84 ^{*3}
	15		86.8 (22.4)	5.72 (1.92, 7.47)	459.6 (20.9) ^{*4}	—
150	1	3	126.2 (13.5)	2.88 (1.08, 3.00)	622.5 (22.5)	11.1±1.65
	15		154.2 (17.7)	2.08 (2.00, 2.98)	946.5 (14.7)	—

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず、*1：中央値（最小値，最大値）、*2：平均値±標準偏差、*3：4 例、*4：6 例

6.2.2 海外試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.1.1 : D8532C00005 試験＜2022 年 5 月～6 月＞）

閉経後の健康成人女性 6 例（PK 解析対象は 6 例）を対象に、マスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、¹⁴C 標識体 75 mg を単回経口投与することとされ、血漿、尿、糞中放射能濃度等が検討された。

投与 72 時間後までの血漿中において、主に M4（N-グルクロン酸抱合体）、M14（N-グルクロン酸抱合体）及び未変化体が検出された（血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 20.1、11.2 及び 13.6%）。

また、投与 216 時間後までの放射能の尿中排泄率及び投与 432 時間後までの放射能の糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下、同様）は、それぞれ 16.8 及び 65.1%であった。

投与 96 時間後までの尿中において、主に未変化体及び M4 が検出された（それぞれ 2.8%及び 2.3%）。投与 168 時間後までの糞中において、主に未変化体及び M1（アルコール代謝物）が検出された（いずれも 14.5%）。

6.2.2.2 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.2.3～6 : SERENA-1 試験パート A 及び B＜2018 年 10 月～2019 年 9 月＞、パート C 及び D＜2019 年 10 月～2020 年 9 月＞、パート G 及び H＜2020 年 10 月～2021 年 9 月＞、パート K 及び L＜2021 年 10 月～2022 年 9 月＞）

ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌の女性患者 299 例（パート A、B、C、D、G、H、K 及び L において、それぞれ 62、46、36、42、28、25、30 及び 30 例、PK 解析対象は、それぞれ 62、46、

36、40、28、25、30 及び 30 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、以下のとおりとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

パート A : 本薬 25、75、150、300 又は 450 mg を QD 経口投与

パート B : 本薬 75、150 又は 300 mg²²⁾ を QD 経口投与

パート C 及び D : 本薬 75、150 又は 300 mg²³⁾ を QD 経口投与、及びパルボシクリブ 125 mg を 21 日間 QD 経口投与後、7 日間休薬

パート G 及び H : 本薬 75 mg 又は 150 mg を QD 経口投与、及びアベマシクリブ 150 mg を BID 経口投与

パート K 及び L : 本薬 75 mg を QD 経口投与、及び ribociclib 400 又は 600 mg を 21 日間 QD 経口投与後、7 日間休薬

本薬単独投与時 (パート A 及び B) 、又はパルボシクリブ (パート C 及び D) 、アベマシクリブ (パート G 及び H) 若しくは ribociclib (パート K 及び L) 併用投与時における本薬の PK パラメータは表 27 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の曝露量は用量比を上回って増加した。

表 27 本薬単独投与時 (パート A 及び B) *1 又はパルボシクリブ (パート C 及び D) *2、アベマシクリブ (パート G 及び H) *3 若しくは ribociclib (パート K 及び L) 併用投与時における本薬の PK パラメータ

本薬の用量 (mg)	併用薬	測定日 (日)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*4} (h)	AUC _{tau} (ng・h/mL)
25	なし	1	12	10.8 (46.3)	3.89 (1.50, 7.37)	140.3 (46.6)
		15	11	19.9 (65.5)	3.00 (1.50, 5.97)	291.0 (60.6)
75	なし	1	12	51.7 (49.4)	3.00 (1.00, 6.13)	520.4 (38.1)
		15	22	64.7 (49.2)	3.72 (1.08, 8.00)	862.3 (46.5)
	パルボシクリブ	1	12	61.6 (35.4)	2.99 (0.50, 8.00)	640.2 (41.0)
		15	24	93.9 (55.7)	3.91 (1.07, 4.32)	1,197 (48.7)
	アベマシクリブ	1	12	77.0 (38.3)	3.02 (1.98, 4.47)	883.4 (32.8) *7
		15	16	85.4 (41.2)	4.00 (1.00, 6.05)	1,124 (41.2) *8
	ribociclib ^{*5,6}	1	22	179.2 (50.9)	4.00 (1.00, 8.00)	2,749 (54.9)
		15	22	179.2 (50.9)	4.00 (1.00, 8.00)	2,749 (54.9)
150	なし	1	13	124.9 (31.9)	2.32 (1.13, 6.35)	1,234 (22.7)
		15	23	165.6 (36.1)	2.17 (1.00, 24.00)	2,162 (38.9)
	パルボシクリブ	1	12	169.7 (59.2)	2.50 (1.13, 7.63)	1,347 (28.8)
		15	21	189.0 (39.5)	3.92 (1.00, 8.00)	2,419 (45.4)
	アベマシクリブ ^{*6}	1	18	158.8 (33.3)	4.01 (1.00, 24.00)	2,050 (24.9)
		15	18	158.8 (33.3)	4.01 (1.00, 24.00)	2,050 (24.9)
300	なし	1	13	306.2 (28.3)	3.00 (1.50, 4.23)	3,053 (29.7)
		15	28	375.8 (40.6)	3.03 (1.70, 7.10)	4,784 (37.7) *9
	パルボシクリブ	1	12	353.9 (44.8)	3.02 (1.07, 4.17)	3,472 (48.2) *10
		15	25	385.5 (63.4)	3.97 (1.00, 8.00)	4,936 (64.6)
450	なし	1	12	644.7 (40.9)	2.50 (1.50, 6.27)	5,971 (32.0)
		15	11	723.4 (37.9)	3.02 (1.00, 6.13)	8,416 (31.1)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、*1 : 1 日目はパート A、15 日目はパート A 及び B の合算値、*2 : 1 日目はパート C、15 日目はパート C 及び D の合算値、*3 : 1 日目はパート G、15 日目はパート G 及び H の合算値、*4 : 中央値 (最小値, 最大値)、*5 : ribociclib 600 mg、*6 : 1 日目の PK パラメータは算出されなかった、*7 : 9 例、*8 : 15 例、*9 : 26 例、*10 : 10 例

申請者は、上記の結果を踏まえ、パルボシクリブ、アベマシクリブ又は ribociclib との併用投与が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

パルボシクリブ又はアベマシクリブ併用投与時における本薬の曝露量は本薬単独投与時と同程度であったことから、パルボシクリブ又はアベマシクリブとの併用投与が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は

²²⁾ 閉経前患者は本薬 300 mg、閉経後患者は本薬 75、150 又は 300 mg

²³⁾ パート D では閉経前患者は本薬 300 mg、閉経後患者は本薬 75、150 又は 300 mg

低い。一方、ribociclib 併用投与時における本薬の曝露量は本薬単独投与時と比較して約 3 倍増加した。当該結果は、ribociclib が CYP3A の時間依存的阻害作用を示すこと（Clin Pharmacol Ther 2020; 108: 575-85）及び本薬の代謝には主に CYP3A が関与すること（4.3.1 参照）に起因すると考える。なお、ribociclib 併用投与時における本薬の曝露量は、海外第 I 相試験（SERENA-1 試験）のパート A 及び B において忍容性が確認されている本薬 150 mg 投与時の $C_{max,ss}$ （166 ng/mL）及び AUC_{ss} （2,162 ng・h/mL）と同程度であったこと等から、ribociclib との併用投与が本薬の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

6.2.3 薬物相互作用試験（CTD5.3.3.4.1：D8532C00003 試験＜2022 年 10 月～12 月＞、CTD5.3.3.4.2：D8532C00006 試験パート A＜2024 年 8 月～■ 月＞、CTD5.3.3.4.4：D8532C00006 試験パート B＜20■ 年 ■ 月～2025 年 8 月＞）

本薬と他の薬剤との薬物動態学的相互作用を検討することを目的に、閉経後の健康成人女性を対象とした臨床試験が実施された（表 28 及び表 29）。

表 28 併用薬が本薬の PK に及ぼす影響（本薬の被相互作用薬としての検討）

試験名	本薬の用法・用量 (すべて経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量 (すべて経口投与)	例数*1	幾何平均値の比*2 [90%CI]	
					C_{max}	AUC_{inf}
D8532C00003 試験	第 1 及び 3 期*3 の第 1 日目に 75 mg を QD 投与	イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤)	第 2 期の第 1 日目に 200 mg を BID 投与、第 2 期の第 2 日目～第 3 期の第 3 日目に 200 mg を QD 投与	14/14	1.37 [1.05, 1.79]	1.90 [1.54, 2.35]
D8532C00006 試験 パート B	第 1 及び第 13 日目に 75 mg を QD 投与	カルバマゼピン (強い CYP3A 誘導剤)	第 4～6 日目に 100 mg を BID 投与、第 7～9 日目に 200 mg を BID 投与、第 10～15 日目に 300 mg を BID 投与	19/20	0.41 [0.37, 0.46]	0.30 [0.28, 0.32]

*1：併用時/非併用時、*2：非併用時に対する併用時の比、*3：第 1 期は 4 日間、第 2 期は 3 日間、第 3 期は 4 日間。第 1 期と第 2 期との間の休薬期間は 7～10 日間とされ、第 2 期と第 3 期との間に休薬期間は設けられなかった

表 29 本薬がミダゾラムの PK に及ぼす影響（本薬の相互作用薬としての検討）

試験名	本薬の用法・用量 (経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量 (経口投与)	例数*1	幾何平均値の比*2 [90%CI]	
					C_{max}	AUC_{inf}
D8532C00006 試験 パート A	第 2～7 日目に 75 mg を QD 投与	ミダゾラム (CYP3A 基質)	第 1 及び 7 日目に 1 mg を QD 投与	22/22*3	1.50 [1.31, 1.71]	1.99 [1.74, 2.27]

*1：併用時/非併用時、*2：非併用時に対する併用時の比、*3： C_{max} では 22/23

なお、CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与については、「6.R.1 CYP3A 阻害剤及び誘導剤並びに UGT1A4 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」の項に、CYP3A 基質との併用投与については、「6.R.2 CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A、P-gp、BCRP 及び OATP1B1 基質との薬物動態学的相互作用について」の項にそれぞれ記載する。

6.2.4 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験（CTD5.3.3.3.1：D8532C00002 試験＜2023 年 2 月～2024 年 2 月＞）

閉経後の健康成人女性 8 例（PK 解析対象は 8 例）、並びに中等度（Child-Pugh 分類 B）及び重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する患者 14 例（8 及び 6 例、PK 解析対象はそれぞれ 8 及び 6 例）を対象に、肝機能障害が本薬の PK 等に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 75 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 30 のとおりであった。

表 30 肝機能障害の程度別の本薬の PK パラメータ

肝機能障害の 程度	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害を有する患者/健康成人)	
				C _{max}	AUC _{inf}
正常	8	34.4 (19.4)	709.0 (31.5)	—	—
中等度	8	93.4 (59.5)	1,715 (87.6)	2.72 [1.84, 4.00]	2.42 [1.51, 3.87]
重度	6	106.6 (58.0)	2,680 (46.3)	3.10 [2.04, 4.71]	3.78 [2.28, 6.28]

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず

なお、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与については、「6.R.3 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」の項に記載する。

6.2.5 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

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

- 海外第 I 相試験（D8532C00005 試験）の結果から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいことが示唆されたこと（6.2.2.1 参照）
- PPK 解析（6.2.7 参照）により、腎機能障害の程度別²⁴⁾に本薬の曝露量を推定した結果は図 1 のとおりであったこと

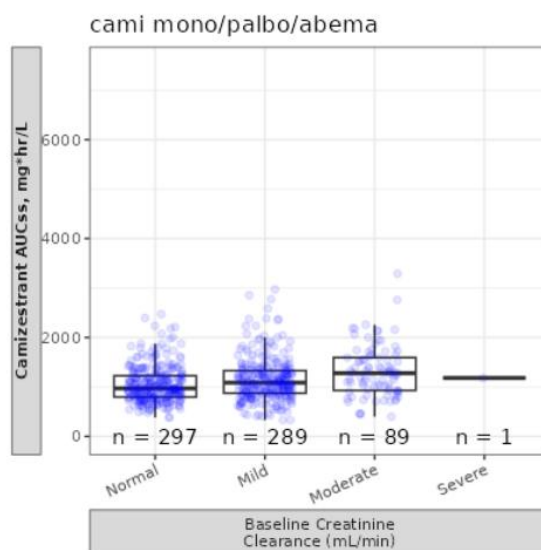


図 1 本薬単独投与又は本薬とアベマシクリブ若しくはパルボシクリブを併用投与した患者における
本薬の AUC_{ss} に対する腎機能障害の影響

箱及び中心線：25～75 パーセンタイル及び中央値

ひげの下端及び上端：（第一四分位点）－1.5×（四分位範囲）及び（第三四分位点）＋1.5×（四分位範囲）

点：個別推定値

²⁴⁾ CLcr (mL/min) が 90 以上は正常、60 以上 90 未満は軽度、30 以上 60 未満は中等度、30 未満は重度の腎機能障害と分類された。

6.2.6 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I 相試験 (SERENA-1 試験) のパート B のデータに基づき、血漿中本薬濃度と $\Delta QTcI$ の関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、本薬 75 mg を単独投与、又はパルボシクリブ、アベマシクリブ、ribociclib 400 若しくは 600 mg と併用投与した際の、定常状態の C_{max} (幾何平均値：それぞれ 64.7、93.9、85.4、153 及び 179 ng/mL) における $\Delta QTcI$ [90%CI] は、それぞれ 2.99 [-0.11, 6.09]、3.56 [0.55, 6.57]、3.39 [0.37, 6.41]、4.73 [1.35, 8.01] 及び 5.21 [1.47, 8.95] と推定された。

なお、QT 間隔の延長に関する注意喚起の必要性については、「7.R.3.6 徐脈及び QT 間隔延長」の項に記載する。

6.2.7 PPK 解析

国内第 I 相試験 (D8530C00006 試験)、海外第 I 相試験 (SERENA-1 試験、D8530C00007 試験)、海外第 II 相試験 (SERENA-2 試験、SERENA-3 試験)、国際共同第 III 相試験 (SERENA-6 試験) で得られた本薬の PK データ (756 例、5,641 測定時点)²⁵⁾ に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.5.1)。なお、本薬の PK は、3 つのトランジットコンパートメントを有する吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、①CL/F 及び②V2/F に対する共変量として、それぞれ①CLcr 並びに②体重及び投与量を組み込んだ初期モデル²⁶⁾ を用いて、本薬の①CL/F 及び②V2/F に対する共変量として、それぞれ①体重、年齢、肥満²⁷⁾、人種 (東アジア人/東アジア人以外)、民族、肝機能、CLcr、アルブミン、閉経状態、投与量、及びアベマシクリブ²⁸⁾、パルボシクリブ²⁹⁾ 又は ribociclib³⁰⁾、並びに②体重、年齢、肥満²⁷⁾、人種 (東アジア人/東アジア人以外)、民族、アルブミン、閉経状態、本薬投与量及び ribociclib³⁰⁾ が検討された。その結果、①CL/F 及び②V2/F に対する有意な共変量として、それぞれ①CLcr、ribociclib 及び本薬投与量並びに②体重、民族、ribociclib 及び本薬投与量が選択されたものの、体重、民族及び CLcr は本薬の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった³¹⁾。

²⁵⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) 又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。
体重：69.9 (34.2, 150) kg、年齢：61.0 (29, 89) 歳、人種：白人 650 例、アジア人 64 例 (うち日本人 21 例)、黒人又はアフリカ系アメリカ人 10 例、アメリカンインディアン又はアラスカンネイティブ 1 例、ネイティブハワイアン又はその他の太平洋諸島の人 1 例、その他 16 例、不明 14 例、CLcr：86.2 (22.8, 303) mL/min、アルブミン：42.2 (22.0, 55.2) g/L、肝機能 (NCI-ODWG 基準)：正常 546 例、軽度障害 209 例、中等度障害 1 例、eGFR に基づく腎機能：正常 213 例、軽度障害 428 例、中等度障害 113 例、重度障害 2 例、閉経状態：閉経前 70 例、閉経後 686 例、本薬投与量：25 mg 12 例、50 mg 11 例、75 mg 428 例、150 mg 213 例、300 mg 83 例、450 mg 9 例、併用薬：なし 421 例、アベマシクリブ 64 例、パルボシクリブ 191 例、ribociclib 80 例、ECOG PS：0 475 例、1 281 例

²⁶⁾ 海外第 I 相試験 (SERENA-1 試験のパート A 及び B、D8530C00007 試験)、海外第 II 相試験 (SERENA-2 試験、SERENA-3 試験) 及び国内第 I 相試験 (D8530C00006 試験) で得られた本薬の PK データ (421 例、2,973 測定時点) に基づき実施された PPK 解析 (使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0 以上) により構築された。

²⁷⁾ 体格指数 (BMI) が 30 kg/m² 以上と定義された。

²⁸⁾ 50、100 又は 150 mg BID

²⁹⁾ 75、100 又は 125 mg QD

³⁰⁾ 200、400 又は 600 mg QD

³¹⁾ 体重、民族 (ヒスパニック/ラテン系) 及び CLcr が本薬の曝露量 ($C_{max,ss}$ 、 AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$) に及ぼす影響は、平均的な患者 (本薬 75 mg を投与した体重 70 kg、CLcr 90 mL/min の非ヒスパニック/ラテン系患者) と比較していずれも 20%未満であった。

6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（SERENA-6 試験）の結果に基づき、本薬の曝露量³²⁾（ $C_{max,ss}$ 、 AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$ ）と PFS との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（SERENA-6 試験）の結果に基づき、本薬の曝露量³²⁾（ $C_{max,ss}$ 、 AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$ ）と視覚への影響、徐脈、血液学的検査に関連する有害事象、下痢、及び本薬の投与中断・減量・投与変更・投与中止に至った有害事象等との関連について検討された³³⁾。その結果、本薬の曝露量と上記の有害事象の発現割合との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.9 PK の国内外差

申請者は、海外第Ⅰ相試験（SERENA-1 試験）のパート A に組み入れられた外国人患者と国内第Ⅰ相試験（D8530C00006 試験）に組み入れられた日本人患者との間で、本薬 75 及び 150 mg を反復経口投与した際の本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（表 31）等を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

表 31 本薬の PK パラメータ

用量	測定日 (日)	対象	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)
75	1	日本人	7	56.51 (26.20)	655.0 (17.60)
		外国人	12	51.71 (49.38)	486.8 (41.73)
	15	日本人	7	86.82 (22.37)	436.6 (16.31)
		外国人	22	64.73 (49.19)	473.4 (68.19)
150	1	日本人	3	126.2 (13.53)	1,190 (20.03)
		外国人	13	124.9 (31.93)	1,192 (27.19)
	15	日本人	3	154.2 (17.71)	904.3 (13.17)
		外国人	23	165.6 (36.12)	1,194 (82.51)

幾何平均値（幾何変動係数%）

6.R 機構における審査の概要

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、BCRP 及び OATP1B1 基質との薬物動態学的相互作用に関する検討を除き、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 CYP3A 阻害剤及び誘導剤並びに UGT1A4 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について

申請者は本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤並びに UGT1A4 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

³²⁾ PPK 解析（6.2.7 参照）により推定された。

³³⁾ 申請者が本薬に関連する注目すべき有害事象（視覚への影響及び徐脈）並びに CDK4/6 阻害剤に関連する既知の有害事象（血液学的検査に関連する有害事象及び下痢）と考えた事象が選択された。

本薬は CYP3A 及び UGT1A4 の基質であること（4.3.1 参照）、並びに海外第 I 相試験（D8532C00003 試験）において、イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）との併用投与が本薬の曝露量に影響を及ぼした（6.2.3 参照）を踏まえ、PBPK モデルを用いて、CYP3A 阻害剤及び誘導剤並びに UGT1A4 阻害剤及び誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響を検討した。PBPK モデル解析には、XXXXXXXXXX を使用した。本薬の吸収モデルには 1 次吸収モデル、分布モデルには minimal PBPK モデルを選択した。本薬の代謝における CYP3A 及び UGT1A4 の寄与率は、海外第 I 相試験（D8532C00005 試験）（6.2.2.1 参照）等の結果から、それぞれ 51 及び 26%³⁴⁾ と設定した。生理学的パラメータ並びに CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤（モダフィニル）に関連するパラメータは XXXXXXXXXX の初期設定値が用いられた。モダフィニルを除く CYP3A 誘導剤に関連するパラメータは、公表論文（J Pharmacol Exp Ther 2018; 365: 262-71 等）に基づき XXXXXXXXXX の初期設定値から変更した³⁵⁾。UGT1A4 阻害剤（バルプロ酸）に関連するパラメータは、公表論文（CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2023; 12: 1960-71 及び Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2019; 44: 389-408）に基づき設定した。なお、下記の点から、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルは適切と考える。

- 海外第 I 相試験（SERENA-1 試験）（6.2.2.2 参照）等で得られた本薬の曝露量の実測値と上記の PBPK モデルから得られた推定値は概ね一致し、血漿中濃度推移も実測値と推定値で同様であることが確認されたこと
- 本薬単独投与時に対するイトラコナゾールとの併用投与時における本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{inf}) の幾何平均値の比について、海外第 I 相試験（D8532C00003 試験）で得られた実測値（1.37 及び 1.90）（6.2.3 参照）と上記の PBPK モデルから得られた推定値（1.41 及び 1.99）は概ね一致したこと

上記の PBPK モデルを用いて、本薬単独投与時に対する CYP3A 阻害剤及び誘導剤並びに UGT1A4 誘導剤併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比を推定した結果は、表 32 のとおりであった。

表 32 CYP3A 阻害剤及び誘導剤並びに UGT1A4 誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響

併用薬	実測値 又は推定値	幾何平均値の比 ^{*1}	
		C_{max}	AUC
イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）	実測値 ^{*2}	1.37	1.90
	推定値	1.41	1.99
エリスロマイシン（中程度の CYP3A 阻害剤）	推定値	1.28	1.62
シメチジン（弱い CYP3A 阻害剤）		1.06	1.06
カルバマゼピン（強い CYP3A 誘導剤、UGT1A4 誘導剤）	実測値 ^{*3}	0.41	0.30
	推定値	0.54	0.39 ^{*4}
リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤、UGT1A4 誘導剤）	推定値	0.38	0.23 ^{*5}
フェノバルビタール（中程度の CYP3A 誘導剤、UGT1A4 誘導剤）		0.58	0.43 ^{*6}
モダフィニル（弱い CYP3A 誘導剤）		0.90	0.83

^{*1}: 本薬単独投与時に対する CYP3A 阻害剤、CYP3A 誘導剤又は UGT1A4 誘導剤併用投与時の比、^{*2}: D8532C00003 試験（6.2.3 参照）、^{*3}: D8532C00006 試験（6.2.3 参照）、^{*4}: カルバマゼピンによる UGT1A4 の誘導のみを考慮した場合 1.00、^{*5}: リファンピシンによる UGT1A4 の誘導のみを考慮した場合 0.69、^{*6}: フェノバルビタールによる UGT1A4 の誘導のみを考慮した場合 0.81

³⁴⁾ D8532C00005 試験（6.2.2.1 参照）の結果に基づき推定された UGT1A4 の寄与率（16%）に対して保守的な値として設定された。

³⁵⁾ 各薬剤について UGT1A4 の誘導に関するパラメータが追加された。

また、上記の PBPK モデルを用いて、本薬単独投与時に対する UGT1A4 阻害剤併用時における本薬の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比を推定した結果は表 33 の (i)、本薬の消失に対する fm_{UGT1A4} 値を保守的に設定した感度解析の結果は表 33 の (ii) のとおりであった。

表 33 UGT1A4 阻害剤が本薬の PK に及ぼす影響

併用薬	(i) D8532C00005 試験等の結果に基づく fm_{UGT1A4} 値*2 を設定した場合の幾何平均値の比*1		(ii) fm_{UGT1A4} 値*3 を保守的に設定した場合 の幾何平均値の比*1	
	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
バルプロ酸 (UGT1A4 阻害剤)	1.22	1.43	1.49	2.18

*1：本薬単独投与時に対するバルプロ酸併用投与時の比、*2：26%、*3：50%

以上の検討結果を踏まえ、下記のように考える。

① CYP3A 阻害剤との併用について

強い CYP3A 阻害剤との併用により本薬の曝露量が約 2 倍に増加する可能性がある。しかしながら、強い CYP3A 阻害剤との併用による本薬の曝露量の増加の程度は、海外第 I 相試験 (SERENA-1 試験) のパート A 及び B における本薬 75 mg 投与時に対する本薬 150 mg 投与時の本薬の曝露量の増加の程度 (本薬 75 mg 投与時に対する本薬 150 mg 投与時における $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値の比は、それぞれ 2.6 及び 2.5) と比較して低値を示したこと、及び本薬 150 mg 投与の忍容性が確認されていること (7.1.3.1 参照) から、強い CYP3A 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要である。

また、中程度以下の CYP3A 阻害剤との併用が本薬の曝露量に安全性上の問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、中程度以下の CYP3A 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要である。

② 中程度以上の CYP3A 誘導剤、及び UGT1A4 誘導剤との併用について

CYP3A 及び UGT1A4 誘導剤による UGT1A4 の誘導のみを考慮した PBPK 解析の結果を踏まえると、UGT1A4 誘導剤との併用が本薬の曝露量に有効性上の問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、UGT1A4 誘導剤との併用投与に関する注意喚起は不要である。一方で、中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用により本薬の曝露量が低下する可能性があること及び本薬は主に CYP3A によって代謝されることを踏まえると、中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用は可能な限り避けるべきであり、当該内容を添付文書で注意喚起する。

③ 弱い CYP3A 誘導剤との併用について

弱い CYP3A 誘導剤との併用が本薬の曝露量に有効性上の問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、弱い CYP3A 誘導剤との併用投与に関する注意喚起は不要である。

④ UGT1A4 阻害剤との併用について

UGT1A4 阻害剤との併用により本薬の曝露量が増加する可能性があるものの、上記の PBPK モデルによる感度解析の結果等を考慮すると、UGT1A4 阻害剤との併用による本薬の曝露量の増加が安全性上の問題となる可能性は低いと考えることから、UGT1A4 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要である。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A、P-gp、BCRP 及び OATP1B1 基質との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A、P-gp、BCRP 及び OATP1B1 基質との併用投与について、以下のように説明している。

in vitro において、本薬は CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、P-gp、BCRP 及び OATP1B1 を阻害したこと (4.5.1 及び 4.5.3 参照) から、PBPK モデル³⁶⁾を用いて、本薬が CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、P-gp、BCRP 及び OATP1B1 基質の PK に及ぼす影響を検討した。

その結果、各 CYP 分子種の基質の単独投与時に対する本薬併用投与時における各 CYP 分子種の基質の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は表 34 の (i)、各 CYP 分子種に対する本薬の K_i 値を保守的に設定した感度解析の結果は表 34 の (ii) のとおりであった。

表 34 本薬が CYP2B6、2C9、2C19 及び 2D6 基質の PK に及ぼす影響

併用薬	(i)		(ii)	
	<i>in vitro</i> 試験の結果 (4.5.2 参照) に基づき各 CYP 分子種に対する K_i 値 ^{*2} を設定した場合の幾何平均値の比 ^{*1}		各 CYP 分子種に対する K_i 値 ^{*3} を保守的に設定した場合の幾何平均値の比 ^{*1}	
	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
ブプロピオン (CYP2B6 基質)	1.24	1.24	1.66	1.86
S-ワルファリン (CYP2C9 基質)	1.09	9.69	1.10	29.2
フルルビプロフェン (CYP2C9 基質)	1.55	3.68	1.66	4.68
セレコキシブ (CYP2C9 基質)	1.66	4.71	1.77	6.6
グリベンクラミド (CYP2C9 基質)	1.27	1.37	1.29	1.39
シボニモド (CYP2C9 基質)	1.10	4.74	1.11	6.86
オメプラゾール (CYP2C19 基質)	2.75	6.54	3.02	8.86
エソメプラゾール (CYP2C19 基質)	2.23	3.06	2.31	3.26
ランソプラゾール (CYP2C19 基質)	1.48	4.28	1.53	5.03
ボリコナゾール (CYP2C19 基質)	1.67	3.93	1.72	4.38
デシプラミン (CYP2D6 基質)	1.03	1.04	1.17	1.29

*1 : 各基質単独投与に対する本薬併用投与時の比、*2 : CYP2B6、2C9、2C19 及び 2D6 でそれぞれ 0.23、2.1、1.2 及び 2.2 $\mu\text{mol/L}$ 、*3 : CYP2B6、2C9、2C19 及び 2D6 でそれぞれ 0.023、0.21、0.12 及び 0.22 $\mu\text{mol/L}$

また、各トランスポーターの基質の単独投与時に対する本薬併用投与時における各トランスポーターの基質の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は表 35 の (i)、各トランスポーターに対する本薬の K_i 値を保守的に設定した感度解析の結果は表 35 の (ii) のとおりであった。

³⁶⁾ CYP3A 阻害剤及び誘導剤並びに UGT1A4 阻害剤及び誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響の検討に用いられたモデル (6.R.1 参照) と同一であり、生理学的パラメータ及び各基質に関するパラメータは ■■■■■ の初期設定値が用いられた。

表 35 本薬が P-gp、BCRP 及び OATP1B1 基質の PK に及ぼす影響

併用薬	(i) <i>in vitro</i> 試験の結果 (4.5.3 参照) に基づき各トランスポーターに対する K_i 値*2 を設定した場合の幾何平均値の比*1		(ii) 各トランスポーターに対する K_i 値*3 を保守的に設定した場合の幾何平均値の比*1	
	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
ジゴキシシン (P-gp 基質)	1.01	1.01	1.14	1.20
ロスバスタチン (BCRP 及び OATP1B1 基質)	1.10	1.06	2.59	2.00
プラバスタチン (OATP1B1 基質)	1.08	1.07	2.01	1.93

*1 : 各基質単独投与に対する本薬併用投与時の比、*2 : P-gp、BCRP 及び OATP1B1 でそれぞれ 18、21 及び 1.45 $\mu\text{mol/L}$ 、

*3 : P-gp、BCRP 及び OATP1B1 でそれぞれ 0.6、0.7 及び 0.48 $\mu\text{mol/L}$

以上の検討結果に加え、海外第 I 相試験 (D8532C00006 試験) パート A の結果を踏まえ、下記のように考える。

- CYP3A 基質について、本薬との併用によりミダゾラムの AUC_{inf} は 1.99 倍高値を示したこと (6.2.3 参照) から、当該基質のうち治療域の狭い基質及び感受性基質との併用投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。
- CYP2B6 基質について、本薬との併用により曝露量が増加する可能性があるものの、臨床試験 (SERENA-6 試験等) において CYP2B6 基質との併用により有害事象の発現状況への特段の影響は認められなかったことから、当該基質との併用投与に関する注意喚起は不要である。
- CYP2C9 又は CYP2C19 基質について、本薬との併用により曝露量が増加する可能性があることから、当該基質のうち治療域の狭い基質及び感受性基質並びに中程度の感受性基質との併用投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。なお、本薬との併用による AUC への影響が最も大きい S-ワルファリンについては、血液凝固能検査の検査値に基づいてワルファリンの用量が調節されることを考慮すると、併用禁忌に設定する必要はないと考える。なお、臨床試験 (SERENA-6 試験) において、治療域が狭い CYP2C9 又は CYP2C19 基質以外の CYP2C9 又は CYP2C19 基質との併用により有害事象の発現状況への特段の影響は認められなかった。
- CYP2D6 基質について、本薬との併用により曝露量に安全性上の問題となる影響を及ぼす可能性は低いことから、当該基質との併用投与に関する注意喚起は不要である。
- P-gp 基質について、本薬との併用により曝露量に安全性上の問題となる影響を及ぼす可能性は低いことから、当該基質との併用投与に関する注意喚起は不要である。
- BCRP 又は OATP1B1 基質について、本薬との併用により曝露量が増加する可能性があるものの、臨床試験 (SERENA-6 試験等) において BCRP 又は OATP1B1 基質との併用により有害事象の発現状況への特段の影響は認められなかったことから、当該基質との併用投与に関する注意喚起は不要である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CYP2D6 及び P-gp 基質との併用投与に関する申請者の説明を了承した。

CYP2B6、BCRP 及び OATP1B1 基質との併用については、上記の PBPK モデルによる感度解析の結果を考慮すると、本薬との併用投与により当該基質の曝露量が増加する可能性があることから、当該基質との併用には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する必要があると判断した。

また、CYP2C9 及び CYP2C19 基質との併用については、上記の PBPK モデルによる感度解析の結果を考慮すると、本薬との併用投与により当該基質の曝露量が増加する可能性があることから、治

療域の広さや感受性にかかわらず当該基質との併用投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意する必要があると判断した。

CYP3A 基質との併用については、本薬との併用投与時におけるミダゾラムの曝露量の増加の程度（6.2.3 参照）を考慮すると、治療域の広さや感受性にかかわらず当該基質との併用投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する必要があると判断した。

本薬が CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、BCRP 及び OATP1B1 基質の PK に及ぼす影響を定量的に検討することを目的とした臨床試験は実施されていないことに加え、上記の PBPK モデルによる感度解析の結果（表 34（ii）及び表 35（ii）参照）等を考慮すると、臨床使用時において本薬と CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、BCRP 及び OATP1B1 基質を併用した際の、当該基質の曝露量の増加の程度は現時点で明らかではないと考える。したがって、本薬が CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、BCRP 及び OATP1B1 基質の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験の実施についても検討する必要がある。また、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、BCRP 及び OATP1B1 を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.3 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

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

海外第 I 相試験（D8532C00002 試験）の結果、健康成人と比較して中等度及び重度の肝機能障害を有する患者で本薬の曝露量が増加する傾向は認められた（6.2.4 参照）ものの、下記の点等を踏まえると、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。

- 海外第 I 相試験（SERENA-1 試験）のパート C、D、G、H、K 及び L 並びに国際共同第 III 相試験（SERENA-6 試験）において、本薬 75 mg をパルボシクリブ、アベマシクリブ又は ribociclib と併用投与したとき、肝機能が正常な患者（253 例）又は軽度（NCI-ODWG 基準に基づき分類）の肝機能障害を有する患者（90 例）における①全有害事象、②Grade 3 以上の有害事象、③重篤な有害事象、④本薬の中止に至った有害事象、⑤本薬の休薬に至った有害事象及び⑥本薬の減量に至った有害事象の発現割合（%）は、それぞれ①96.8 及び 96.7、②64.4 及び 61.1、③16.2 及び 8.9、④1.2 及び 2.2、⑤31.6 及び 27.8、並びに⑥5.1 及び 4.4 であり、肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で有害事象の発現状況に明確な差は認められなかったこと
- 中等度及び重度の肝機能障害を有する患者における本薬の曝露量の増加の程度は、海外第 I 相試験（SERENA-1 試験）のパート A 及び B における本薬 75 mg 投与時に対する本薬 300 mg 投与時の本薬の曝露量の増加の程度（本薬 75 mg 投与時に対する本薬 300 mg 投与時における $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値の比は、それぞれ 5.8 及び 5.5）と比較して低値を示したこと、及び本薬 300 mg 投与における忍容性は確認されていること（7.1.3.1 参照）

ただし、重度の肝機能障害による本薬の曝露量の増加の程度等を考慮すると、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与には注意が必要と考えることから、当該内容を添付文書で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 36 に示す試験が提出された。

表 36 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料 区分	実施 地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	D8530C0 0006 (jRCT2 08022537 3)	I	ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌の女性患者	① コホート 1 : 3 ② コホート 2 : 7	① 本薬 150 mg を QD 経口投与 ② 本薬 75 mg を QD 経口投与	忍容性 安全性 PK
	国際 共同	SERENA -6 (jRCT2 01121003 3)	III	AI*1 と CDK4/6 阻害剤*2 との併用投与による一次治療を 6 カ月以上受けており、ctDNA により <i>ESR1</i> 遺伝子変異陽性が確認された、疾患進行が認められていない ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者	315 ① 本薬群 : 157 ② 対照群 : 158	① 本薬 75 mg を QD、CDK4/6 阻害剤*2 及び AI のプラセボを経口投与 ② AI*1、CDK4/6 阻害剤*2 及び本薬のプラセボを経口投与	有効性 安全性
	海外	SERENA -1 (NCT03 616587)	I	ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌の女性患者	① パート A : 62 ② パート B : 46 ③ パート C : 36 ④ パート D : 42 ⑤ パート G : 28 ⑥ パート H : 25 ⑦ パート K : 30 ⑧ パート L : 30	① 本薬 25~450 mg を QD 経口投与 ② 本薬 75~300 mg を QD 経口投与 ③ 本薬 75~300 mg 及びパルボシクリブを QD 経口投与 ④ 本薬 75~300 mg 及びパルボシクリブを QD 経口投与 ⑤ 本薬 75 mg 又は 150 mg を QD 及びアベマシクリブを BID 経口投与 ⑥ 本薬 75 mg 又は 150 mg を QD 及びアベマシクリブを BID 経口投与 ⑦ 本薬 75 mg 及び ribociclib を QD 経口投与 ⑧ 本薬 75 mg 及び ribociclib を QD 経口投与	忍容性 安全性 PK

資料 区分	実施 地域	試験名 (JRCT 番号等)	相	対象	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
参考	海外	D8530C0 0004 (NCT04 546347)	I	健康成人女性	32 ① コホート 1 : 8 ② コホート 2 : 8 ③ コホート 3 : 8 ④ コホート 4 : 8	①、② 本薬 75 mg (経口液剤又は██████ ██████を空腹時若しくは██████ ██████を空腹時又は高脂肪食後のい ずれかを) 4 回経口投与 (うち 1 回は空腹時に本薬 75 mg ██████ を経口投与及び ¹⁴ C 標識体 100 µg を静脈内投与の併用投与*3) ③、④ 本薬 300 mg (██████を 空腹時若しくは██████を空腹時 又は高脂肪食後のいずれかを) 3 回経口投与 (うち 1 回は空腹時に 本薬 300 mg ██████を経口投与及 び ¹⁴ C 標識体 100 µg を静脈内投 与の併用投与*3)	PK 安全性
		D8532C0 0002 (NCT05 790304)	I	健康成人女性及び肝機能障害 を有する女性患者	22	本薬 75 mg を単回経口投与	PK 安全性
		D8532C0 0003 (NCT05 551897)	I	健康成人女性	14	本薬 75 mg を単独又はイトラコ ナゾールとの併用で QD 経口投 与	PK 安全性
		D8532C0 0005 (NCT05 364255)	I	健康成人女性	6	¹⁴ C 標識体 75 mg を空腹時に単回 経口投与	PK 安全性
		D8532C0 0006 (NCT06 547164)	I	健康成人女性	① パート A : 23 ② パート B : 23	① 本薬 75 mg を単独又はミダゾ ラムとの併用で QD 経口投与 ② 本薬 75 mg を単独又はカルバ マゼピンとの併用で単回経口 投与	PK 安全性
		D8530C0 0007 (NCT0 4818632)	I	ER 陽性かつ HER2 陰性転移 乳癌の女性患者	33 パート A ① コホート 1 : 3 ② コホート 2 : 5 パート B ③ コホート 1 : 15 (パート A の 3 例を含む) ④ コホート 2 : 0*4 ⑤ コホート 3 : 13	① 本薬 75 mg を QD 経口投与 ② 本薬 75 又は 150 mg を QD 経 口投与 ③ 本薬 75 mg を QD 経口投与 ④ 本薬 75 mg 及びパルボシクリ ブを QD 経口投与 ⑤ 本薬 75 mg を及びエベロリム スを QD 経口投与	忍容性 安全性 PK
		SERENA -2 (NCT0 4214288)	II	ER 陽性かつ HER2 陰性の手 術不能又は再発乳癌の女性 患者	240 ① 74 ② 73 ③ 20 ④ 73	① 本薬 75 mg を QD 経口投与 ② 本薬 150 mg を QD 経口投与 ③ 本薬 300 mg を QD 経口投与 ④ フルベストラント 500 mg を 第 1、15 及び 29 日目、以降 は Q4W 筋肉内投与	有効性 安全性

資料 区分	実施 地域	試験名 (JRCT 番号等)	相	対象	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
		SERENA -3 (NCT0 4588298)	II	ER 陽性かつ HER2 陰性原発 性乳癌の術前女性患者	ステージ 1 及び 2 76 ① 30 ② 33 ③ 13 ステージ 3 59 ④ 30 ⑤ 29	① 本薬 75 mg を 5～7 日間 QD 経口投与 ② 本薬 150 mg を 5～7 日間 QD 経口投与 ③ 本薬 300 mg を 5～7 日間 QD 経口投与 ④ 本薬 75 mg を 12～15 日間 QD 経口投与 ⑤ 本薬 150 mg を 12～15 日間 QD 経口投与	PD 安全性 PK

*1：レトロゾール又はアナストロゾール、*2：パルボシクリブ、アペマシクリブ又は ribociclib（本邦未承認）、*3：各
コホートの半数の被験者、*4：既存の臨床データに関する包括的レビューの結果、パート B のコホート 2 には患者を組
み入れないことが決定した

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

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.1：D8530C00006 試験＜2020 年 9 月～2022 年 6 月＞）

ER 陽性³⁷⁾ かつ HER2 陰性³⁸⁾ の手術不能又は再発乳癌の女性患者（目標症例数：コホート 1 は 3 例、
コホート 2 は 6 例、かつ最大 12 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性、PK 等を検討することを目的と
した非盲検非対照試験が、国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、コホート 1 では本薬 150 mg を QD 経口投与、コホート 2 では本薬 75 mg を QD 経口投
与とされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 10 例（コホート 1：3 例、コホート 2：7 例）に治験薬が投与され、安全性の解析
対象とされた。また、コホート 1 の 3 例全例が DLT 評価対象とされた。

治験薬投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされ、その結果、DLT は認められなかった。

治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：SERENA-6 試験＜2021 年 6 月～実施中〔データカットオ フ日：2024 年 11 月 28 日〕＞）

AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与による一次治療を 6 カ月以上受けており、ctDNA により *ESR1* 遺伝
子変異が確認された³⁹⁾、疾患進行が認められていない ER 陽性³⁷⁾ かつ HER2 陰性³⁸⁾ の手術不能又は再

³⁷⁾ ASCO/CAP ガイドライン（J Clin Oncol 2020; 38: 1346-66）に基づき、IHC 法によって腫瘍細胞核の 1%以上が陽性であ
ることと定義され、治験実施医療機関において判定することとされた。

³⁸⁾ ASCO/CAP ガイドライン（J Clin Oncol 2018; 36: 2105-22）に基づき、IHC 法 0、IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH
法陰性と定義され、治験実施医療機関において判定することとされた。

³⁹⁾ 中央検査機関で実施された ctDNA 検査用血液検体を用いた Guardant360 CDx により、E380Q、V422del、S463P、L536H/P/R、
Y537C/D/N/S 又は D538G が認められた患者と定義された。

発乳癌患者⁴⁰⁾（目標症例数：ステップ 1 約 3,050 例、ステップ 2 約 300 例⁴¹⁾）を対象に、本薬及び CDK4/6 阻害剤の併用投与と AI 及び CDK4/6 阻害剤の継続投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む 23 の国又は地域、264 施設で実施された。

本試験は 2 つのステップで構成され、ステップ 1 では、AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与による一次治療を 6 カ月以上受けており、疾患進行が認められていない患者を対象に、2～3 カ月ごとに *ESR1* 遺伝子変異のスクリーニング⁴²⁾を実施し、ステップ 2 では、ステップ 1 において *ESR1* 遺伝子変異が確認され、他の適格基準を満たす患者を無作為化することとされた。

ステップ 2 における用法・用量は、本薬群では本薬 75 mg を QD、CDK4/6 阻害剤及び AI のプラセボを経口投与、対照群では AI⁴³⁾、CDK4/6 阻害剤及び本薬のプラセボを経口投与とされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。CDK4/6 阻害剤は、*ESR1* 遺伝子変異が確認された時点で投与されていた薬剤（パルボシクリブ、アベマシクリブ又は ribociclib）を同一の用量⁴⁴⁾で継続することとされた。なお、本邦において ribociclib は未承認であるため、ribociclib との併用は選択されなかった。いずれの群においても、男性患者及び閉経前又は閉経期の女性患者は LH-RH アゴニストを併用することとされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による PFS⁴⁵⁾とされた。PFS について、約 135 件及び約 195 件のイベントが観察された時点で、それぞれ中間解析及び最終解析を実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Haybittle-Peto 法を用いることとされ、中間解析の有意水準（両側）は 0.0001 とされた。

本試験のステップ 2 に登録され無作為化された 315 例（本薬群 157 例、対照群 158 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 11 例、対照群 9 例）。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかった 5 例（本薬群 2 例、対照群 3 例）を除く 310 例（本薬群 155 例、対照群 155 例⁴⁶⁾）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 11 例、対照群 9 例）。

40) AI と CDK4/6 阻害剤の併用投与を受ける前に、1 つの化学療法歴のある患者も組入れ可能とされた。

41) HR 陽性の転移性乳癌患者を対象に、ctDNA により *ESR1* 遺伝子変異を長期的にモニタリングした研究において、AI 単独投与による一次治療を受けた患者の *ESR1* 遺伝子変異が検出された後の PFS の中央値が 6～6.7 カ月であったことから（Oncotarget 2016; 7: 74448-59、Ann Oncol 2018; 29: 145-53）、対照群の PFS の中央値を 7 カ月と仮定した。対照群に対する本薬群のハザード比を 0.61（4.5 カ月の延長に相当）と仮定し、有意水準（両側）を 0.05、本薬群及び対照群への割付比を 1 : 1、PFS イベント数を合計 195 件とした場合における検出力は 93%となることから、観察期間等を考慮し、目標症例数は約 300 例と設定された。

42) ctDNA 検査用血液検体を用いて Guardant360 CDx により中央検査機関で実施された。

43) アナストロゾール 1 mg 又はレトロゾール 2.5 mg を QD 連日経口投与することとされた。

44) パルボシクリブは 75、100 又は 125 mg を QD、アベマシクリブは 50、100 又は 150 mg を BID、ribociclib は 200、400 又は 600 mg を QD 経口投与とされた。28 日間を 1 サイクルとして、パルボシクリブ及び ribociclib は 21 日間投与後、7 日間休薬、アベマシクリブは連日投与することとされた。

45) 無作為化された日から、RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による疾患進行又は原因を問わない死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。RECIST ver.1.1 に基づく画像評価は、無作為化から 18 カ月までは 8 週ごと、その後は 12 週ごとに実施することとされた。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日のうち最も早い日で打ち切りとすることとされた。

- ・ ベースライン時点又はベースライン後の画像評価がなく、無作為化日以降の 2 回目の画像評価日以内に死亡が認められなかった患者は、無作為化された日
- ・ 疾患進行又は死亡が認められなかった患者は、最新の画像評価日
- ・ 2 回以上連続して画像評価が欠測し、その間に来院がなく、疾患進行又は死亡が認められた患者は、画像評価が欠測となる前の最新の画像評価日

46) データの盲検解除後、対照群に割り付けられた 1 例が、治験薬キットの誤交付により、本薬のプラセボではなく本薬の投与を 1 サイクル受けたことが判明した。統計解析計画書に従うと、当該患者は安全性解析において本薬群に含めるべきであるが、当該患者に本薬が誤投与されたのは 1 サイクルのみであり、本薬曝露期間中から安全性観察期間終了時までには有害事象は報告されなかったため、ITT の原則に基づき対照群として解析が行われた。

有効性について、主要評価項目である RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による PFS の中間解析（2024 年 11 月 28 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 37 及び図 2 のとおりであり、対照群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 37 PFS の中間解析結果（治験担当医師判定、FAS、2024 年 11 月 28 日データカットオフ）

	本薬群	対照群
例数	157	158
イベント数 (%)	71 (45.2)	100 (63.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	15.97 [12.71, 18.23]	9.23 [7.23, 9.53]
ハザード比 [95%CI] *1	0.44 [0.31, 0.60] *2	
p 値 (両側) *3	<0.00001	

*1：病変部位（内臓病変、非内臓病変）、ESRI 遺伝子変異が確認された時期（初回 ctDNA 検査、その後の ctDNA 検査）及び AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与開始から無作為化までの期間（18 カ月未満、18 カ月以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：有意水準に対応した 99.99%CI は [0.23, 0.82]、*3：層別 log-rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.0001

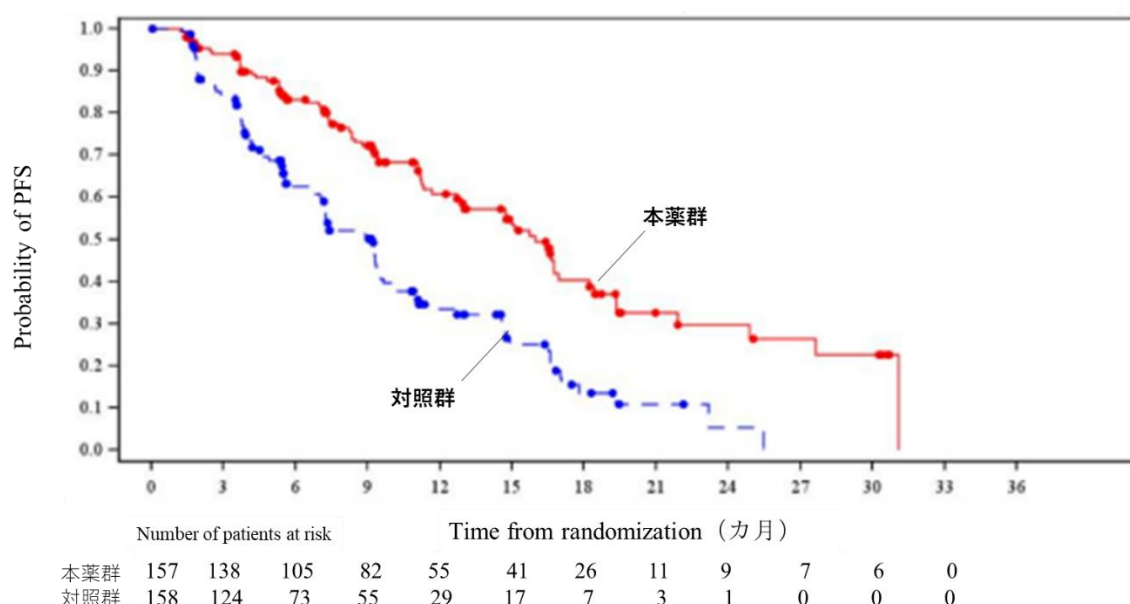


図 2 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（治験担当医師判定、FAS、2024 年 11 月 28 日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、本薬群で 6/155 例（3.9%）、対照群で 5/155 例（3.2%）に認められ、死因は、本薬群で疾患進行 2 例、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全/急性呼吸窮迫症候群、死亡及び医療的臨死介助各 1 例、対照群で疾患進行 5 例であった。死亡に至った有害事象のうち、本薬群の死亡 1 例⁴⁷⁾は、治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、当該期間中に日本人患者における死亡は認められなかった。

⁴⁷⁾ 6■歳女性。第 457 日目に胸背部痛により救急科を受診し、第 459 日目に自宅にて突然死した。剖検は実施されず、死因は不明と判断された。

7.1.3 海外試験

7.1.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.2~5.3.3.2.6 : SERENA-1 試験<2018 年 10 月~2024 年 9 月 [データカットオフ日 : パート A~D は 20■年■月■日、パート G、H、K 及び L は 2024 年 9 月 16 日] >)

ER 陽性³⁷⁾ かつ HER2 陰性³⁸⁾ の手術不能又は再発乳癌の女性患者 (目標症例数 : パート A 最大 60 例、パート B 約 48 例、パート C 最大 36 例、パート D 最大 48 例、パート G 最大 24 例、パート H 最大 24 例、パート K 最大 36 例、パート L 最大 36 例) を対象に、本薬単独又は CDK4/6 阻害剤との併用投与の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、パート A 及び B は海外 17 施設、パート C 及び D は海外 15 施設、パート G 及び H は海外 14 施設、パート K 及び L は海外 13 施設で実施された。なお、パート A、C、G 及び K は用量漸増期、パート B、D、H 及び L は規模拡大期であった。

用法・用量は、以下のとおりであり、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

- パート A 閉経前及び閉経後の患者に対して、本薬 25、75、150、300 又は 450 mg を QD 経口投与
- パート B 閉経前の患者に対して、本薬 300 mg を QD 経口投与
閉経後の患者に対して、本薬 75、150 又は 300 mg を QD 経口投与
- パート C 閉経前及び閉経後の患者に対して、本薬 75、150 又は 300 mg を QD 経口投与及びパルボシクリブ 125 mg を 21 日間 QD 経口投与後、7 日間休薬
- パート D 閉経前の患者に対して、本薬 300 mg を QD 経口投与及びパルボシクリブ 125 mg を 21 日間 QD 経口投与後、7 日間休薬
閉経後の患者に対して、本薬 75、150 又は 300 mg を QD 経口投与及びパルボシクリブ 125 mg を 21 日間 QD 経口投与後、7 日間休薬
- パート G 及び H 閉経前及び閉経後の患者に対して、本薬 75 又は 150 mg を QD 経口投与及びアベマシクリブ 150 mg を BID 経口投与
- パート K 及び L 閉経前及び閉経後の患者に対して、本薬 75 mg を QD 経口投与及び ribociclib 400 又は 600 mg を 21 日間 QD 経口投与後、7 日間休薬

本試験に登録された 299 例 (パート A 62 例、パート B 46 例、パート C 36 例、パート D 42 例、パート G 28 例、パート H 25 例、パート K 30 例、パート L 30 例) が安全性解析対象とされた。また、安全性解析対象のうち、パート A の 61 例、パート C の 36 例、パート G の 24 例及びパート K の 28 例が DLT 評価対象とされた。

治験薬投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされ、その結果、DLT はパート A の 3 例 (本薬 450 mg 投与で Grade 2 の歩行障害/頭痛/視力障害、及び Grade 3 の嘔吐各 1 例、本薬 300 mg 投与で Grade 2 の心電図 QT 延長 1 例)、パート C の 2 例 (本薬 150 mg 及びパルボシクリブ併用投与で Grade 2 の複視/光視症 1 例、本薬 300 mg 及びパルボシクリブ併用投与で Grade 2 の心電図 QT 延長 1 例) 及びパート G の 5 例 (本薬 75 mg 及びアベマシクリブ併用投与で Grade 3 の腹痛、下痢及び ALT 増加各 1 例、Grade 2 の無力症/Grade 1 の下痢 1 例、本薬 150 mg 及びアベマシクリブ併用投与で Grade 3 の粘膜の炎症 1 例) に認められたが、MTD には到達しなかった。

治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、パート C で 1/36 例 (2.8%)、パート D で 1/42 例 (2.4%) に認められ、死因は、パート C の呼吸不全/COVID-19 1 例、パート D の死亡 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験 5 試験 (D8530C00004 試験、D8532C00002 試験、D8532C00003 試験、D8532C00005 試験及び D8532C00006 試験) (表 36) において、治験薬投与期間中又は各治験実施計画書で定められた追跡期間⁴⁸⁾中の死亡は認められなかった。

7.2.2 海外試験

7.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.7 : D8530C00007 試験<2021 年 11 月～2023 年 9 月>)

治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.2.2 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.4.1 : SERENA-2 試験<2020 年 4 月～2020 年 12 月>)

治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、8/167 例 (4.8%) に認められ、死因は、疾患進行 4 例、呼吸不全/肺臓炎、栄養障害、呼吸困難/疾患進行及び呼吸不全各 1 例であり、死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.2.3 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.4.2.1 : SERENA-3 試験<2020 年 11 月～2023 年 6 月>)

治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

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

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与による一次治療中に、ESR1 遺伝子変異が確認された、疾患進行が認められない ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

⁴⁸⁾ D8530C00004 試験では治験薬投与終了 5～7 日後まで、D8532C00002 試験では治験薬投与終了 9 日後まで、D8532C00003 試験では治験薬投与終了 10～17 日後まで、D8532C00005 試験では治験薬投与終了 7 日後まで、D8532C00006 試験パート A 及びパート B ではそれぞれ治験薬投与終了 8 日後及び 10 日後まで

7.R.2.1 対象患者及び対照群の設定について

申請者は、SERENA-6 試験における対象患者及び対照群について、以下のように説明している。

SERENA-6 試験の計画時点の国内外の診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（v.3.2020）等）において、ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する一次治療として、AI 又はフルベストラントと CDK4/6 阻害剤との併用投与を疾患進行まで継続することが推奨されている。しかしながら、多くの患者は最終的に疾患進行に至る。*ESR1* 遺伝子変異は、ER 陽性かつ HER2 陰性乳癌における AI に対する耐性獲得に関与することが示唆されており（J Clin Oncol 2016; 34: 2961-8、J Clin Oncol 2017; 35: 3638-46）、AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与による一次治療の終了時点においては、約 40%の患者で ctDNA により *ESR1* 遺伝子変異が検出されると報告されている（J Clin Oncol 2022; 40: 3246-56）。また、*ESR1* 遺伝子変異が検出された患者では、同一治療を継続した場合に早期に疾患進行する可能性があること、疾患進行が認められた後の二次治療の有効性は限定的であり、予後不良であることが示唆されている（JAMA Oncol 2016; 2: 1310-15、J Clin Oncol 2020; 38: 1022 等）。

以上より、AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与による一次治療を受けている患者において疾患進行する前に、*ESR1* 遺伝子変異が確認された時点で AI を本薬に変更することで、疾患進行までの期間を延長することで QOL の維持が期待でき、ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者の予後改善につながる可能性があると考え、SERENA-6 試験では、一次治療中の疾患進行前に *ESR1* 遺伝子変異が確認された ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした。また、当該患者における標準治療である AI と CDK4/6 阻害剤の併用投与の継続を対照群として設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、SERENA-6 試験における主要評価項目として治験担当医師判定による PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与による一次治療中に *ESR1* 遺伝子変異が確認され、疾患進行が認められていない、ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者において PFS が延長することは、疾患進行に伴う臨床症状の悪化までの期間を延長させること等が期待できることから、臨床的意義があると考え、SERENA-6 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ESR1 遺伝子変異が検出された場合には早期に疾患進行することが示唆され、疾患進行が認められた後の二次治療の有効性は限定的であることから、SERENA-6 試験の対象患者において、PFS が延長することに臨床的意義があるとの申請者の説明は理解可能である。また、SERENA-6 試験は無作為化二重盲検試験であったことを踏まえると、主要評価項目の治験担当医師判定による PFS の結果に基づいて有効性評価を行うことは可能と判断した。

以上より、本薬の有効性については、SERENA-6 試験において主要評価項目とされた治験担当医師判定による PFS の結果を中心に評価することとした。ただし、SERENA-6 試験においては疾患進行前に内分泌療法のうち AI を本薬に切り替えることから、PFS の延長効果が後治療期間を通して持続するかを

評価するために治験担当医師判定による PFS2⁴⁹⁾ の結果についても確認することとした。また、SERENA-6 試験の対象患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることを考慮し、審査時点における SERENA-6 試験の OS の結果に基づき、本薬投与が OS に及ぼす影響について確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、SERENA-6 試験における本薬の有効性について、以下のように説明している。

SERENA-6 試験の主要評価項目とされた治験担当医師判定による PFS について、対照群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.2.1 参照）。

なお、135 件（情報分数 69.2%）の PFS イベントが観察された時点で PFS の中間解析を実施する計画であったが、すべての患者が無作為化後に少なくとも 1 回の画像評価を受けられるよう十分な時間を確保した結果、実際に PFS の中間解析が実施された時点のイベント数は 171 件（情報分数 87.7%）であった。135 件時点の PFS イベントが発現した時点データをデータカットオフ日とした治験担当医師判定による PFS のハザード比 [95%CI] は 0.44 [0.31, 0.63]、p 値（両側）は 0.00001 未満であり、有意水準（両側）0.0001 を下回っていたことから、PFS イベント数の超過が有効性の解釈に与える影響はなかった。

副次評価項目の一つとされた治験担当医師判定による PFS2 の 1 回目の中間解析（2024 年 11 月 28 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 38 及び図 3 のとおりであった⁵⁰⁾。

表 38 PFS2 の 1 回目の中間解析結果（治験担当医師判定、FAS、2024 年 11 月 28 日データカットオフ）

	本薬群	対照群
例数	157	158
イベント数 (%)	38 (24.2)	47 (29.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	22.31 [20.30, -]	19.06 [16.82, 24.34]
ハザード比 [95%CI] *	0.52 [0.33, 0.81]	

—：推定不能、*：ESR1 遺伝子変異が確認された時期（初回 ctDNA 検査、その後の ctDNA 検査）及び AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与開始から無作為化までの期間（18 カ月未満、18 カ月以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

⁴⁹⁾ 無作為化された日から最初の後治療開始後に認められた進行イベント日（最初の疾患進行が確認された後に発現した RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による疾患進行日）、又は死亡日のうち、早い方までの期間と定義された。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日のうち最も早い日で打ち切りとすることとされた。

- ・ 死亡が認められず、最初の疾患進行が認められなかった患者は、PFS の打ち切り日
- ・ 死亡が認められず、最初の疾患進行後に後治療が実施されなかった患者は、後治療を実施されなかった最新の PFS2 評価日
- ・ 最初の疾患進行後に後治療を開始し、2 回目の疾患進行又は死亡が認められなかった患者は、最初の後治療開始後の最新の PFS2 評価日
- ・ 最初の疾患進行後に後治療を開始し、PFS2 の評価が行われず、2 回目の進行又は死亡が認められなかった患者は、最初の後治療開始前日

⁵⁰⁾ 治験薬投与中止後から PFS2 イベント発現までに後治療を受けた患者（本薬群 57 例、対照群 83 例）における後治療の内訳（重複あり）は、化学療法が本薬群 26 例、対照群 19 例、内分泌療法及び分子標的薬併用が本薬群 21 例、対照群 35 例、内分泌療法単独が本薬群 14 例、対照群 23 例、抗体薬物複合体が本薬群 0 例、対照群 10 例、その他が本薬群 4 例、対照群 3 例であった。

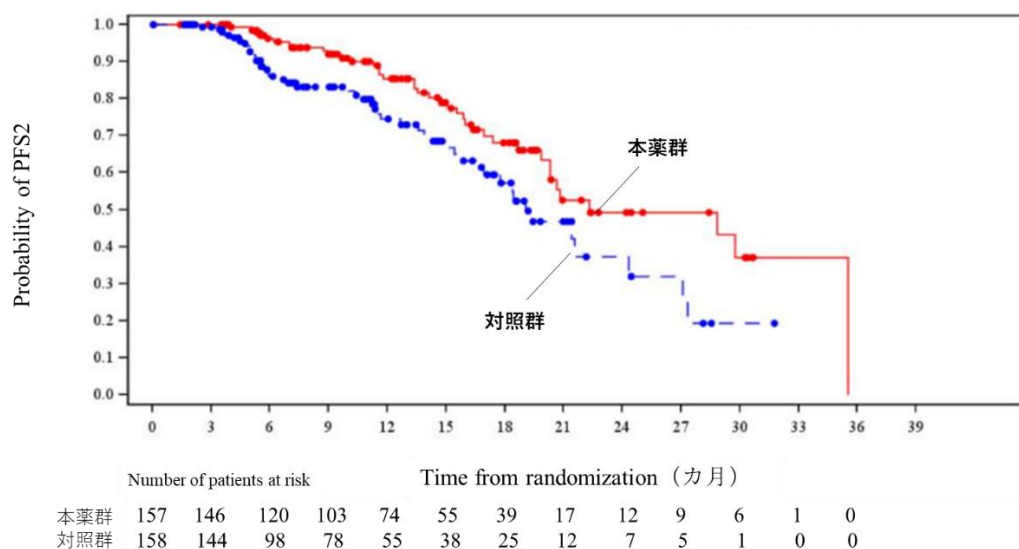


図3 PFS2の1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(治験担当医師判定、FAS、2024年11月28日データカットオフ)

また、副次評価項目の一つとされたOSについて、1回目の中間解析（2024年11月28日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、表39及び図4のとおりであった。

表39 OSの1回目の中間解析結果（FAS、2024年11月28日データカットオフ）

	本薬群	対照群
例数	157	158
イベント数 (%)	20 (12.7)	19 (12.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	37.49 [34.40, -]	- [-, -]
ハザード比 [95%CI] *	0.91 [0.48, 1.73]	

－：推定不能、*：AIとCDK4/6阻害剤との併用投与開始から無作為化までの期間（18カ月未満、18カ月以上）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

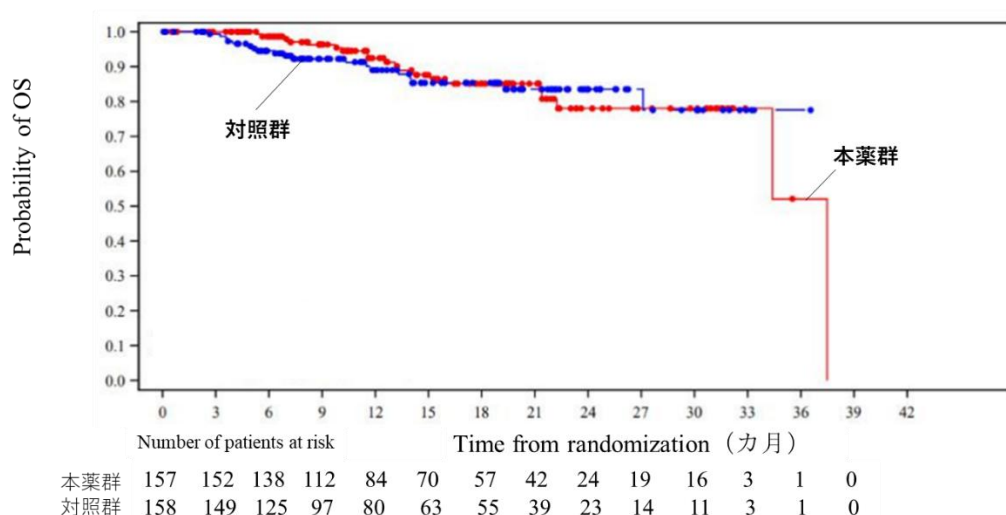


図4 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線（FAS、2024年11月28日データカットオフ）

また、申請者は、①ctDNAによりESR1遺伝子変異が確認された時期別の有効性、②一次治療としてのAIとCDK4/6阻害剤との併用投与開始から無作為化までの期間別の有効性、③CDK4/6阻害剤の薬剤別の有効性、④日本人患者における有効性について、それぞれ以下のように説明している。

① ctDNA により *ESR1* 遺伝子変異が確認された時期別の有効性

SERENA-6 試験における、無作為化前に *ESR1* 遺伝子変異が確認された時期別の PFS の中間解析結果は表 40 のとおりであり、*ESR1* 遺伝子変異が確認された期間にかかわらず、本薬の有効性は期待できると考える。

表 40 *ESR1* 遺伝子変異が確認された時期別の PFS の中間解析結果
(治験担当医師判定、FAS、2024 年 11 月 28 日データカットオフ)

<i>ESR1</i> 遺伝子変異が 確認された時期	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
初回 ctDNA 検査	本薬群	82	36 (43.9)	15.74 [11.30, -]	0.32 [0.20, 0.49]
	対照群	79	56 (70.9)	7.26 [4.67, 9.23]	
その後の ctDNA 検査	本薬群	75	35 (46.7)	15.97 [11.24, 16.92]	0.64 [0.41, 0.99]
	対照群	79	44 (55.7)	10.12 [7.33, 14.78]	

－：推定不能、*：投与群、*ESR1* 遺伝子変異が確認された時期及び投与群と *ESR1* 遺伝子変異が確認された時期の交互作用項を説明変数とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

② AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与開始から無作為化までの期間別の有効性

SERENA-6 試験における、AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与開始から無作為化までの期間別の本薬の有効性について検討した結果は表 41 のとおりであり、AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与開始から無作為化までの期間にかかわらず本薬の有効性は期待できると考える。なお、AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与による一次治療の期間の中央値は約 24 カ月であり、*ESR1* 遺伝子変異検出から画像診断に基づく疾患進行が認められるまでの期間の中央値は、約 6 カ月であることが示されていたため (Oncotarget 2016; 7: 74448-59、J Clin Oncol 2016; 34: 2961-8)、*ESR1* 遺伝子変異検出の時期による層別化の閾値を 18 カ月と定義し、組入れ患者の半数において *ESR1* 遺伝子変異が検出されると予測された時点を反映した。

表 41 AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与開始から無作為化までの期間別の PFS の中間解析結果
(治験担当医師判定、FAS、2024 年 11 月 28 日データカットオフ)

期間	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
18 カ月未満	本薬群	50	28 (56.0)	11.24 [8.34, 16.62]	0.60 [0.35, 1.01]
	対照群	46	29 (63.0)	7.26 [3.91, 9.53]	
18 カ月以上	本薬群	105	43 (41.0)	16.76 [14.72, 21.88]	0.39 [0.26, 0.58]
	対照群	110	69 (62.7)	9.26 [7.16, 10.12]	

*：投与群、AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与開始から無作為化までの期間及び投与群と AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与開始から無作為化までの期間の交互作用項を説明変数とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

③ CDK4/6 阻害剤の薬剤別の有効性

SERENA-6 試験における、CDK4/6 阻害剤の薬剤別の有効性について検討した結果は表 42 のとおりであり、併用投与される CDK4/6 阻害剤にかかわらず本薬の有効性は期待できると考える。

表 42 CDK4/6 阻害剤の薬剤別の PFS の中間解析結果
(治験担当医師判定、FAS、2024 年 11 月 28 日データカットオフ)

CDK4/6 阻害剤	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
パルボシクリブ	本薬群	117	57 (48.7)	16.59 [13.01, 19.35]	0.45 [0.32, 0.64]
	対照群	118	78 (66.1)	9.30 [7.26, 11.04]	
アベマシクリブ	本薬群	15	10 (66.7)	7.36 [3.68, 16.43]	0.63 [0.25, 1.59]
	対照群	15	9 (60.0)	4.21 [3.52, —]	
ribociclib	本薬群	23	4 (17.4)	— [9.46, —]	0.27 [0.08, 0.77]
	対照群	23	13 (56.5)	5.49 [3.84, 11.14]	

—：推定不能、*：投与群、CDK4/6 阻害剤の薬剤及び投与群と CDK4/6 阻害剤の薬剤の交互作用項を説明変数とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

④ 日本人患者における有効性

SERENA-6 試験の日本人集団における PFS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 43 及び図 5 のとおりであり、全体集団と一貫した結果であったことから、日本人患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

表 43 日本人集団における PFS の中間解析結果（治験担当医師判定、FAS、2024 年 11 月 28 日データカットオフ）

	本薬群	対照群
例数	11	9
イベント数 (%)	6 (54.5)	8 (88.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	19.35 [4.34, —]	9.26 [1.68, 17.05]
ハザード比 [95%CI] *	0.29 [0.08, 0.93]	

—：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

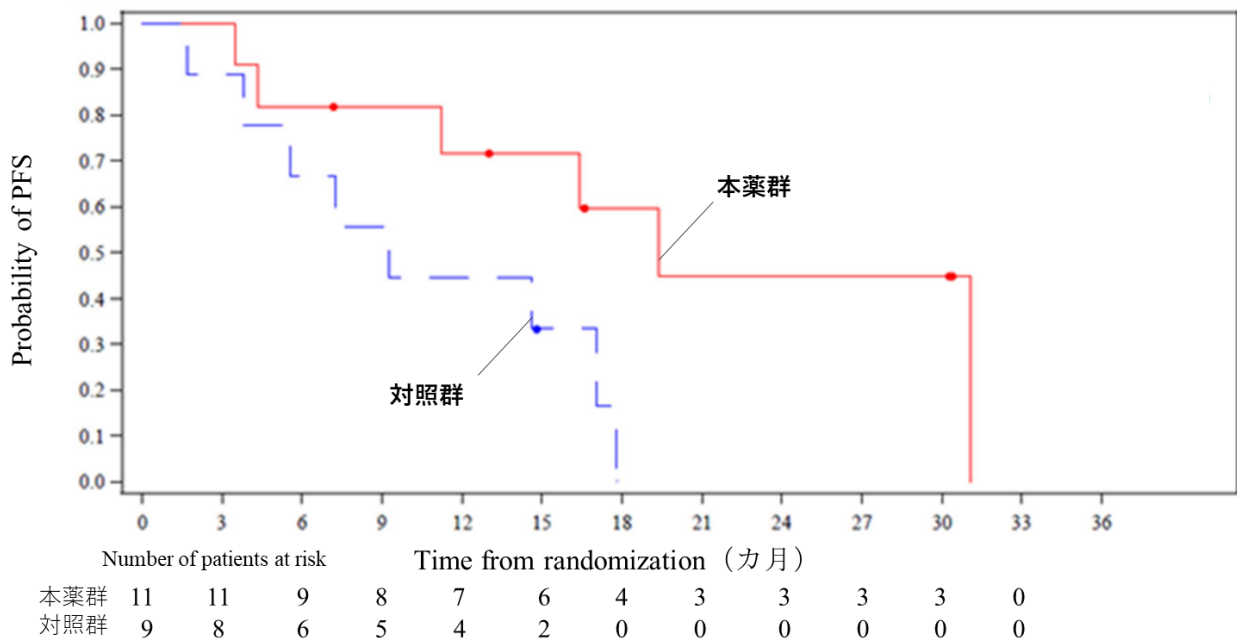


図 5 日本人集団における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験担当医師判定、FAS、2024 年 11 月 28 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等を考慮すると、AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与による一次治療中に、*ESR1* 遺伝子変異陽性が確認された、疾患進行が認められていない ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされた PFS について、対照群に対する本薬群の優越性が検証されたこと
- 副次評価項目の一つとされた PFS2 について、対照群と比較して本薬群において延長する傾向が認められたこと
- 副次評価項目の一つとされた OS について、対照群と比較して本薬群において短縮する傾向は認められなかったこと
- SERENA-6 試験における日本人患者数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、日本人集団の PFS の結果について全体集団と明確に異なる傾向は認められなかったこと

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

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

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

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、SERENA-6 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

SERENA-6 試験における安全性の概要は表 44 のとおりであった。また、本薬群で一定以上の発現が認められた有害事象は表 45 のとおりであった。なお、本薬群で発現割合が 1%以上の死亡に至った有害事象、2%以上の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 44 安全性の概要 (SERENA-6 試験、2024 年 11 月 28 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 155 例	対照群 155 例
全有害事象	145 (93.5)	135 (87.1)
Grade 3 以上の有害事象	93 (60.0)	71 (45.8)
死亡に至った有害事象	3 (1.9)	0
重篤な有害事象	16 (10.3)	19 (12.3)
投与中止に至った有害事象		
本薬又は AI	2 (1.3)	3 (1.9)
CDK4/6 阻害剤	2 (1.3)	2 (1.3)
いずれかの治験薬	2 (1.3)	3 (1.9)
休薬に至った有害事象		
本薬又は AI	34 (21.9)	22 (14.2)
CDK4/6 阻害剤	14 (47.7)	53 (34.2)
いずれかの治験薬	79 (51.0)	57 (36.8)
減量に至った有害事象		
本薬又は AI	9 (5.8)	2 (1.3)
CDK4/6 阻害剤	18 (11.6)	17 (11.0)
いずれかの治験薬	24 (15.5)	18 (11.6)

表 45 本薬群で一定以上の発現が認められた有害事象*
(SERENA-6 試験、2024 年 11 月 28 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	本薬群 155 例	対照群 155 例
全有害事象		
好中球減少症	45 (29.0)	38 (24.5)
好中球数減少	42 (27.1)	31 (20.0)
光視症	31 (20.0)	12 (7.7)
貧血	27 (17.4)	26 (16.8)
関節痛	25 (16.1)	27 (17.4)
疲労	24 (15.5)	22 (14.2)
ドライアイ	18 (11.6)	11 (7.1)
白血球数減少	17 (11.0)	9 (5.8)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	36 (23.2)	26 (16.8)
好中球数減少	35 (22.6)	27 (17.4)
白血球数減少	11 (7.1)	2 (1.3)
貧血	7 (4.5)	8 (5.2)
白血球減少症	4 (2.6)	2 (1.3)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象		
好中球減少症	31 (20.0)	20 (12.9)
好中球数減少	21 (13.5)	23 (14.8)
徐脈	7 (4.5)	0
肺炎	4 (2.6)	1 (0.6)
白血球数減少	4 (2.6)	1 (0.6)
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象		
好中球数減少	8 (5.2)	7 (4.5)
好中球減少症	6 (3.9)	7 (4.5)

*：全有害事象は 10%以上、死亡に至った有害事象は 1%以上、その他の有害事象は 2%以上の事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SERENA-6 試験の本薬群において認められた有害事象については、本薬投与時に発現する可能性があることから、本薬投与時には本薬との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要がある。し

かしながら、がん薬物療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、SERENA-6 試験の安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

SERENA-6 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 46 のとおりであった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は表 47 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 46 国内外の安全性の概要 (SERENA-6 試験の本薬群、2024 年 11 月 28 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 11 例	外国人患者 144 例
全有害事象	11 (100)	134 (93.1)
Grade 3 以上の有害事象	3 (27.3)	90 (62.5)
死亡に至った有害事象	0	3 (2.1)
重篤な有害事象	0	16 (11.1)
投与中止に至った有害事象		
本薬及びプラセボ	0	2 (1.4)
CDK4/6 阻害剤	0	2 (1.4)
いずれかの治験薬	0	2 (1.4)
休薬に至った有害事象		
本薬及びプラセボ	3 (27.3)	31 (21.5)
CDK4/6 阻害剤	4 (36.4)	70 (48.6)
いずれかの治験薬	5 (45.5)	74 (51.4)
減量に至った有害事象		
本薬及びプラセボ	0	9 (6.3)
CDK4/6 阻害剤	1 (9.1)	17 (11.8)
いずれかの治験薬	1 (9.1)	23 (16.1)

表 47 外国人患者と比較して日本人患者において発現割合が一定以上高かった有害事象*
(SERENA-6 試験の本薬群、2024 年 11 月 28 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	日本人患者 11 例	外国人患者 144 例
全有害事象		
倦怠感	3 (27.3)	1 (0.7)
麦粒腫	2 (18.2)	0
造影剤アレルギー	2 (18.2)	1 (0.7)
回転性めまい	2 (18.2)	1 (0.7)
上咽頭炎	2 (18.2)	5 (3.5)
呼吸困難	2 (18.2)	6 (4.2)
口内炎	2 (18.2)	6 (4.2)
発熱	2 (18.2)	7 (4.9)
便秘	2 (18.2)	9 (6.3)

* : 10%以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SERENA-6 試験において本薬が投与された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、SERENA-6 試験において外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象等の発現割合が高い傾向は認められなかったこと、本薬はがん薬物療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

以下の項では、SERENA-6 試験において対照群と比較して本薬群で発現割合が高かった事象（眼障害並びに徐脈及び QT 間隔延長）、既承認の SERD であるフルベストラント及びイムルネストラント投与時に注意すべき事象（肝機能障害及び静脈血栓塞栓症）に着目して検討を行った。

7.R.3.3 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

SERENA-6 試験における肝機能障害⁵¹⁾ の発現状況は、表 48 及び表 49 のとおりであった。SERENA-6 試験の本薬群及び対照群における肝機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 115.0（1、449）及び 59.0（1、505）であった。

表 48 肝機能障害の発現状況（SERENA-6 試験、2024 年 11 月 28 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)			
	本薬群 155 例		対照群 155 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害*	13 (8.4)	2 (1.3)	21 (13.5)	4 (2.6)
ALT 増加	6 (3.9)	0	10 (6.5)	0
AST 増加	5 (3.2)	0	11 (7.1)	1 (0.6)
γ-GTP 増加	3 (1.9)	0	8 (5.2)	3 (1.9)
肝細胞融解	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
胆汁うっ滞	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
脂肪肝	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
国際標準比増加	1 (0.6)	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	3 (1.9)	1 (0.6)
腹水	0	0	1 (0.6)	0
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (0.6)	0
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.6)	0

*：集計対象とされた事象の合計

⁵¹⁾ MedDRA SMQ の「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域）」、「非感染性肝炎（狭域）」、「肝臓に関連する凝固および出血障害（狭域）」に該当する事象を集計した。

表 49 重篤な肝機能障害等の発現状況 (SERENA-6 試験、2024 年 11 月 28 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	本薬群 155 例	対照群 155 例
死亡に至った肝機能障害	0	0
重篤な肝機能障害		
γ-GTP 増加	0	1 (0.6)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.6)
投与中止に至った肝機能障害*		
胆汁うっ滞	1 (0.6)	0
肝細胞融解	1 (0.6)	0
AST 増加	0	1 (0.6)
γ-GTP 増加	0	1 (0.6)
休薬に至った肝機能障害*		
脂肪肝	1 (0.6)	0
ALT 増加	0	2 (1.3)
AST 増加	0	1 (0.6)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.6)
γ-GTP 増加	0	1 (0.6)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.6)
減量に至った肝機能障害*		
ALT 増加	0	1 (0.6)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.6)

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

また、SERENA-6 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が発現した患者の詳細は、表 50 のとおりであった。

表 50 本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	MedDRA PT*1	本薬 用量	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
D8532C00004	5■	女	外国人	薬物性肝障害	75 mg	2	26	42*2	不明	軽快
SERENA-2	6■	女	外国人	国際標準比増加	300 mg	3	27	21	休薬	回復

*1：D8532C00004 試験は MedDRA ver.23.1、SERENA-2 試験は MedDRA ver.26.0、*2：症例経過表の情報から算出

なお、本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の薬剤性肝障害の基準を満たす患者の詳細は、表 51 のとおりであった。

表 51 本薬との因果関係が否定できない Hy's law の薬剤性肝障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	MedDRA PT*1	本薬 用量	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
D8532C00004	5■	女	外国人	薬物性肝障害	75 mg	2	26	42*2	不明	軽快

*1：MedDRA ver.23.1、*2：症例経過表の情報から算出

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害の発現は限られていること等から、現時点において、本薬投与による重篤な肝機能障害の発現リスクについて結論付けることは困難である。一方、SERENA-6 試験の本薬群において肝機能障害が一定の発現割合で認められていること、肝機能障害は既承認の SERD であるフルベストラントにおいて既知のリスクであることを考慮す

ると、本薬の投与に際して肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況について添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による血栓塞栓症について、以下のように説明している。

SERENA-6 試験における血栓塞栓症⁵²⁾ の発現状況は、表 52 及び表 53 のとおりであった。SERENA-6 試験の本薬群及び対照群における血栓塞栓症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 208.0（36、391）及び 237.0（79、534）であった。

表 52 血栓塞栓症の発現状況（SERENA-6 試験、2024 年 11 月 28 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)			
	本薬群 155 例		対照群 155 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血栓塞栓症*	5 (3.2)	1 (0.6)	5 (3.2)	2 (1.3)
深部静脈血栓症	3 (1.9)	1 (0.6)	0	0
肺塞栓症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)
脳卒中	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
脳虚血	1 (0.6)	0	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.6)	0	0	0
表在性静脈血栓症	0	0	2 (1.3)	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 53 重篤な血栓塞栓症等の発現状況（SERENA-6 試験、2024 年 11 月 28 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	本薬群 155 例	対照群 155 例
死亡に至った血栓塞栓症	0	0
重篤な血栓塞栓症		
肺塞栓症	1 (0.6)	1 (0.6)
深部静脈血栓症	1 (0.6)	0
脳卒中	0	1 (0.6)
投与中止に至った血栓塞栓症*	0	0
休薬に至った血栓塞栓症*		
肺塞栓症	0	1 (0.6)
表在性静脈血栓症	0	1 (0.6)
減量に至った血栓塞栓症*	0	0

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

また、SERENA-6 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症が発現した患者の詳細は、表 54 のとおりであった。

表 54 本薬との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	MedDRA PT*	本薬 用量	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
SERENA-1	6■	女	外国人	肺塞栓症	150 mg	4	26	30	なし	回復

*：MedDRA ver.27.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

⁵²⁾ MedDRA SMQ の「塞栓及び血栓（狭域）」に該当する事象を集計した。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症の発現は限られていること等から、現時点において、本薬投与による重篤な静脈血栓塞栓症の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。一方、静脈血栓塞栓症は既承認の SERD であるフルベストラントにおいて既知のリスクであることを考慮すると、本薬の投与に際して静脈血栓塞栓症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における静脈血栓塞栓症の発現状況について添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、動脈血栓塞栓症については、本薬との因果関係が否定できない重篤な動脈血栓塞栓症は認められていないことを考慮すると、現時点において注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.3.5 眼障害

申請者は、本薬投与による眼障害について、以下のように説明している。

SERENA-6 試験における眼障害⁵³⁾ の発現状況は、表 55 及び表 56 のとおりであった。SERENA-6 試験の本薬群及び対照群における眼障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 8.0（1、678）及び 29.0（1、340）であった。

表 55 眼障害の発現状況（SERENA-6 試験、2024 年 11 月 28 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)			
	本薬群 155 例		対照群 155 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害*	73 (47.1)	1 (0.6)	39 (25.2)	0
光視症	31 (20.0)	1 (0.6)	12 (7.7)	0
ドライアイ	18 (11.6)	0	11 (7.1)	0
硝子体浮遊物	14 (9.0)	0	4 (2.6)	0
霧視	11 (7.1)	0	11 (7.1)	0
視力障害	6 (3.9)	0	3 (1.9)	0
複視	3 (1.9)	0	2 (1.3)	0
流涙増加	3 (1.9)	0	2 (1.3)	0
羞明	3 (1.9)	0	0	0
視野欠損	3 (1.9)	0	0	0
眼瞼炎	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0
白内障	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0
眼毒性	2 (1.3)	0	0	0
点状角膜炎	2 (1.3)	0	0	0
視力低下	2 (1.3)	0	0	0
眼痛	1 (0.6)	0	3 (1.9)	0
硝子体剥離	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
眼刺激	1 (0.6)	0	0	0
眼瞼浮腫	1 (0.6)	0	0	0
光輪視	1 (0.6)	0	0	0
眼部不快感	1 (0.6)	0	0	0
網膜裂孔	1 (0.6)	0	0	0
瞳孔不同症	0	0	1 (0.6)	0
網膜上膜	0	0	1 (0.6)	0
眼脂	0	0	1 (0.6)	0
緑内障	0	0	1 (0.6)	0
眼球乾燥症	0	0	1 (0.6)	0

*：集計対象とされた事象の合計

⁵³⁾ MedDRA SOC の「眼障害」に該当する事象を集計した。

表 56 重篤な眼障害等の発現状況（SERENA-6 試験、2024 年 11 月 28 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	本薬群 155 例	対照群 155 例
死亡に至った眼障害	0	0
重篤な眼障害		
視力障害	0	1 (0.6)
投与中止に至った眼障害*	0	0
休薬に至った眼障害*		
光視症	2 (1.3)	1 (0.6)
霧視	2 (1.3)	0
ドライアイ	1 (0.6)	0
点状角膜炎	1 (0.6)	0
減量に至った眼障害*		
硝子体浮遊物	1 (0.6)	0

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

また、SERENA-6 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害が発現した患者の詳細は、表 57 のとおりであった。

表 57 本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害が発現した患者一覧

試験名	年 齢	性 別	人種	MedDRA PT*	本薬 用量	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
SERENA-2	7	女	外国人	眼瞼浮腫	75 mg	2	131	2	休薬	回復

*：MedDRA ver.26.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SERENA-6 試験の本薬群において、前眼部、後眼部及び眼付属器に関する有害事象が認められた。本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害の発現は限られているものの、SERENA-6 試験の本薬群において眼障害が一定の発現割合で認められていること等を考慮すると、臨床試験における眼障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 徐脈及び QT 間隔延長

申請者は、本薬投与による徐脈及び QT 間隔延長について、以下のように説明している。

SERENA-6 試験における徐脈⁵⁴⁾ 及び QT 間隔延長⁵⁵⁾ の発現状況は、表 58～表 61 のとおりであった。SERENA-6 試験における徐脈は本薬群のみで認められ、初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は 17.0（13、283）であった。また、本薬群及び対照群における QT 間隔延長の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 93.0（15、338）及び 64.0（15、113）であった。

⁵⁴⁾ MedDRA PT の「徐脈」、「洞性徐脈」に該当する事象を集計した。

⁵⁵⁾ MedDRA SMQ の「トルサード ド ポアント／QT 延長（狭域）」に該当する事象を集計した。

表 58 徐脈の発現状況 (SERENA-6 試験、2024 年 11 月 28 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)			
	本薬群 155 例		対照群 155 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
徐脈*	12 (7.7)	0	0	0
徐脈	8 (5.2)	0	0	0
洞性徐脈	4 (2.6)	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 59 重篤な徐脈等の発現状況 (SERENA-6 試験、2024 年 11 月 28 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	本薬群 155 例	対照群 155 例
死亡に至った徐脈	0	0
重篤な徐脈	0	0
投与中止に至った徐脈*	0	0
休薬に至った徐脈*		
徐脈	7 (4.5)	0
洞性徐脈	1 (0.6)	0
減量に至った徐脈*		
徐脈	3 (1.9)	0
洞性徐脈	1 (0.6)	0

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

SERENA-6 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な徐脈が発現した患者は認められなかった。

表 60 QT 間隔延長の発現状況 (SERENA-6 試験、2024 年 11 月 28 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)			
	本薬群 155 例		対照群 155 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
QT 間隔延長*	4 (2.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	0
心電図 QT 延長	4 (2.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 61 重篤な QT 間隔延長等の発現状況 (SERENA-6 試験、2024 年 11 月 28 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	本薬群 155 例	対照群 155 例
死亡に至った QT 間隔延長	0	0
重篤な QT 間隔延長	0	0
投与中止に至った QT 間隔延長*	0	0
休薬に至った QT 間隔延長*		
心電図 QT 延長	2 (1.3)	0
減量に至った QT 間隔延長*		
心電図 QT 延長	3 (1.9)	0

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

SERENA-6 試験における QTcF 値の変化等の発現状況は表 62 のとおりであった。

表 62 QTcF 値の変化等の発現状況 (SERENA-6 試験、2024 年 11 月 28 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 145 例	対照群 139 例
最大値		
>480 ms 超	2 (1.4)	0
>500 ms 超	0	0
>550 ms 超	0	0
ベースラインからの増加 (最大値)		
>30 ms	42 (29.0)	10 (7.2)
>60 ms	2 (1.4)	0
>100 ms	0	0
ベースラインからの増加 (最大値の平均値) [90%CI] (ms)	21.3 [19.2, 23.5]	11.0 [9.1, 12.9]

また、SERENA-6 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な QT 間隔延長が発現した患者の詳細は、表 63 のとおりであった。

表 63 本薬との因果関係が否定できない重篤な QT 間隔延長が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	MedDRA PT*1	本薬 用量	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
SERENA-1	5■	女	外国人	心電図 QT 延長	75 mg*2	4	15	7	なし*2	回復

*1：MedDRA ver.27.0、*2：当該事象の発現前に休薬、発現後に投与中止

申請者は、本薬投与による徐脈及び QT 間隔延長の発現機序について、以下のように説明している。

非臨床試験の結果からは、徐脈は HCN チャネルを介した機序により生じ、QT 間隔延長は直接的な hERG 阻害以外の機序により遅発性の QT 間隔延長を引き起こす可能性がある (5.8.1 及び 3.3.2.1 参照)。また、他の SERD は徐脈又は QT 間隔延長を示さないことから、本薬により認められた徐脈及び QT 間隔延長への影響は ER を介した作用ではないと考える。なお、臨床試験の結果から本薬 75 mg 単独投与による Δ QTcI は平均 2.99 ms と推定された (6.2.6 参照) ことから、心筋再分極への影響の可能性は限定的であると考え。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

徐脈については、本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な徐脈の発現は認められなかったものの、SERENA-6 試験の本薬群において徐脈が一定の発現割合で認められており、イヌを用いた本薬の毒性試験においても徐脈が認められていること (5.2 参照) を踏まえると、臨床試験における徐脈の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

また、QT 間隔延長については、本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な QT 間隔延長の発現は限られていること等から、現時点において、本薬投与による重篤な QT 間隔延長の発現リスクについて結論付けることは困難である。イヌを用いた本薬の毒性試験等の非臨床試験において QT 間隔の延長等が認められていること (3.3.2、5.2 参照)、SERENA-6 試験において、本薬群でベースラインからの QTcF 値の増加量が 60 ms を超えた患者が 2 例認められたことを考慮すると、本薬の投与による QT 間隔延長の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における QT 間隔延長の発現状況について添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

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

効能・効果	効能・効果に関連する注意
CDK4/6 阻害剤を含む内分泌療法中に <i>ESR1</i> 遺伝子変異が確認されたホルモン受容体陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の手術不能又は再発乳癌	- 本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。 - 臨床試験に組み入れられた患者背景等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 - 十分な経験を有する病理医又は検査施設における定期的な検査により、内分泌療法の治療中に <i>ESR1</i> 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

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

効能・効果	効能・効果に関連する注意
内分泌療法中に <i>ESR1</i> 遺伝子変異が確認され疾患進行が認められないホルモン受容体陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の手術不能又は再発乳癌	- 本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。 - 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 - 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、内分泌療法中に <i>ESR1</i> 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いることとし、検査の実施時期について「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、国内外の診療ガイドライン等の最新の情報を参考にすること。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書⁵⁶⁾において、ER 陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬投与に関する記載はなかった。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

SERENA-6 試験の結果、AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与による一次治療中に *ESR1* 遺伝子変異が確認され、疾患進行が認められない ER 陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌患者における、本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

SERENA-6 試験では、AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与による一次治療中に *ESR1* 遺伝子変異が確認され、疾患進行が認められない患者が対象とされたことから、本薬は *ESR1* 遺伝子変異が確認され、かつ疾患進行が認められない患者に対して投与することが推奨される。一方、実臨床では、*ESR1* 遺伝子変異検査の間隔やその結果が得られるまでのタイムラグ、画像検査や腫瘍マーカー検査の実施時期、患者都合等により、*ESR1* 遺伝子変異が確認されたタイミングと同時期に疾患進行が判明することも想定される。下記の点を踏まえると、疾患進行が認められた後の患者における本薬の有効性が確認されていることから、*ESR1* 遺伝子変異が確認されたタイミングと同時期に疾患進行が認められた患者に対しても、本薬と CDK4/6 阻害剤との併用投与は治療選択肢の一つとして検討可能と考える。

⁵⁶⁾ 国内診療ガイドライン（2022 年版）、NCCN ガイドライン（v.3.2025）、NCI-PDQ（2025 年 6 月 24 日版）及び新臨床腫瘍学（改訂第 7 版、南江堂）

- SERENA-2 試験では、進行乳癌の二次治療において本薬 75 mg 単独投与がフルベストラントより優れていることが示唆され（PFS のハザード比 [90%CI] は 0.59 [0.42, 0.82] ）、*ESR1* 遺伝子変異が確認された患者における PFS のハザード比 [90%CI] は 0.33 [0.18, 0.58] ）であった。
- SERENA-1 試験では、AI 又はフルベストラントと CDK4/6 阻害剤との併用投与後に疾患進行が認められた *ESR1* 遺伝子変異陽性の乳癌患者において、本薬と CDK4/6 阻害剤との併用投与の臨床的活性が示された（Clin Cancer Res 2025; 31: 4244-54）。

内分泌療法として AI が単剤投与されていた場合でも *ESR1* 遺伝子変異を発現する可能性はあるものの、SERENA-6 試験の対象患者を踏まえると、本薬の投与対象は AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与中の患者とすることが適切と考え、本薬の投与が推奨される患者は CDK4/6 阻害剤を含む内分泌療法中の患者である旨を効能・効果に記載することとした。

PADA-1 試験⁵⁷⁾において、AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与による一次治療の開始から 6 カ月以内は *ESR1* 遺伝子変異の発現割合が低く、6 カ月以降に増加することが示されたこと（Lancet Oncol 2022; 23: 1367-77）から、SERENA-6 試験では、6 カ月以上 AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与による一次治療を受けている患者を対象とした。SERENA-6 試験に組み入れられた患者の本薬投与開始前の治療の患者背景等について、添付文書の「臨床成績」の項において情報提供した上で、当該内容を熟知して本薬の適応患者を選択する旨を注意喚起することが適切と考える。

また、本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。

以上より、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
CDK4/6 阻害剤を含む内分泌療法中に <i>ESR1</i> 遺伝子変異が確認されたホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	• 本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。 • 臨床試験に組み入れられた患者背景等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 • 十分な経験を有する病理医又は検査施設における定期的な検査により、内分泌療法の治療中に <i>ESR1</i> 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。（7.R.4.2 参照）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、一次治療中に疾患進行が認められた患者に対する本薬の臨床的有用性に係る根拠に乏しいこと等から、一次治療中に *ESR1* 遺伝子変異が確認された際に疾患進行が認められた患者に対して本薬投与を推奨することは困難であり、効能・効果において、本薬の投与対象は疾患進行が認められない患者であることを明確にする必要があると考える。また、SERENA-6 試験で一次治療として 6 カ月以上の AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与による内分泌療法を受けている患者が対象とされたことから、臨床成績の項に SERENA-6 試験の対象患者の内分泌療法の詳細（内分泌療法の種類及び投与期間）を記載し情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において臨床成績の項の内容を熟知して、適応患者の選択を行う旨を注意喚起することが適切と判断した。

⁵⁷⁾ AI とパルボシクリブとの併用投与による一次治療中に ctDNA により *ESR1* 遺伝子変異が確認され、疾患進行が認められていない、ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、パルボシクリブの継続投与下で、フルベストラント投与と AI の継続投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験

以上より、下記の旨を効能・効果に関連する注意の項において注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「内分泌療法中に *ESR1* 遺伝子変異が確認され疾患進行が認められないホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切と判断した。

- 本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、内分泌療法中に *ESR1* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いることとし、検査の実施時期について「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、国内外の診療ガイドライン等の最新の情報を参考にすること。（7.R.4.2 参照）

7.R.4.2 *ESR1* 遺伝子検査について

申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する *ESR1* 遺伝子変異検査について、以下のように説明している。

SERENA-6 試験では、AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与による一次治療中に疾患進行が認められるまで 2～3 カ月ごとに ctDNA 検査用血液試料を採取し、*ESR1* 遺伝子変異の検出有無がスクリーニングされた。*ESR1* 遺伝子変異を有する患者は、中央検査機関で実施された血液検体を用いた Guardant360 CDx により *ESR1* 遺伝子に E380Q、V422del、S463P、L536H/P/R、Y537C/D/N/S 又は D538G が認められた患者と定義された。これらの変異は公表論文等に基づき、ER α を活性化して腫瘍の増殖に寄与することが示唆されており、SERENA-1 試験における探索的解析として本薬単独投与又は CDK4/6 阻害剤との併用投与による ctDNA 中の *ESR1* 遺伝子変異アレル頻度への影響を検討した結果、いずれの変異に対してもアレル頻度の減少が認められた。*ESR1* 遺伝子変異検査を 2～3 カ月ごとに実施することは、本邦における腫瘍評価や定期的な受診の一般的な頻度と合致しているため、*ESR1* 遺伝子変異検査は、AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与による一次治療の実臨床での来院間隔に合わせて 2～3 カ月ごとに行うことを推奨する。また、AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与開始から *ESR1* 遺伝子検査実施日までの期間ごとの *ESR1* 遺伝子変異の検出割合については表 64 のとおりであり、特定の時期に偏ることはなかったことから、AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与開始 6 カ月以降であれば、*ESR1* 遺伝子変異検査を実施すべき特定の時期を設ける必要はなく、定期的な検査を実施することが推奨され则认为る。

表 64 AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与開始から *ESR1* 遺伝子検査実施日までの期間ごとの *ESR1* 遺伝子変異検出数及び割合 (SERENA-6 試験、2025 年 6 月 30 日データカットオフ)

AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与開始から <i>ESR1</i> 変異遺伝子検出までの期間 (カ月)	<i>ESR1</i> 遺伝子変異検出数/検査数 (%)	[95%CI]
≥6～9	38/926 (4.1)	[2.9, 5.6]
>9～12	71/1143 (6.2)	[4.9, 7.8]
>12～15	70/1102 (6.4)	[5.0, 8.0]
>15～18	39/1028 (3.8)	[2.7, 5.1]
>18～21	50/969 (5.2)	[3.9, 6.7]
>21～24	48/889 (5.4)	[4.0, 7.1]
>24～27	32/809 (4.0)	[2.7, 5.5]
>27～30	28/712 (3.9)	[2.6, 5.6]
>30～33	25/642 (3.9)	[2.5, 5.7]
>33～36	26/558 (4.7)	[3.1, 6.8]
>36～39	16/485 (3.3)	[1.9, 5.3]
>39～42	17/454 (3.7)	[2.2, 5.9]
>42～45	17/377 (4.5)	[2.6, 7.1]
>45～48	13/328 (4.0)	[2.1, 6.7]
>48～51	10/259 (3.9)	[1.9, 7.0]
>51～54	8/241 (3.3)	[1.4, 6.4]
>54～57	9/210 (4.3)	[2.0, 8.0]
>57～60	3/170 (1.8)	[0.4, 5.1]
60<	12/629 (1.9)	[1.0, 3.3]

現在、本承認申請に係るコンパニオン診断薬等として、SERENA-6 試験で使用された Guardant360 CDx と同一製品である「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」が一変申請されている。また、XXXXXXXXXXが開発され、承認申請されている。なお、SERENA-6 試験において対象とされた *ESR1* 遺伝子変異と「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」及びXXXXXXXXXXにより本薬の適応判定の補助を目的として検出可能な *ESR1* 遺伝子変異は同一である。SERENA-6 試験に組み入れられた患者の血液検体を用いた同等性試験の結果、評価不能例を除いた、中央検査機関で実施された Guardant360 CDx とXXXXXXXXXXにおける *ESR1* 遺伝子変異陽性一致率及び陰性一致率はそれぞれ XXXX%及び XXXX%であり、陽性一致率は低い結果であった。一方、SERENA-6 試験において、中央検査機関で実施された血液検体を用いた Guardant360 CDx により *ESR1* 遺伝子変異が検出され無作為化された患者のうち、XXXXXXXXXXで *ESR1* 遺伝子変異が検出された集団における治験担当医師判定による PFS の結果 (中央値 (カ月) : 本薬群 XXXX、対照群 XXXX、ハザード比 [95%CI] : XXXXXXXXXX) は、Guardant360 CDx により *ESR1* 遺伝子変異が検出され無作為化された患者集団の結果 (7.1.2.1 参照) と同様であった。なお、SERENA-6 試験においては、一次治療中に疾患進行を伴わない *ESR1* 遺伝子変異を検出することとしたため、*ESR1* 遺伝子変異陽性検体には、低レベルの *ESR1* 遺伝子変異を有する検体が高い割合で含まれると想定される。変異アリル頻度が 1%を超える検体では陽性一致率は XXXX%であった一方、変異アリル頻度が 0.3%以上 1%未満の検体及び 0.3%未満の検体では陽性一致率はそれぞれ XXXX%及び XXXX%であったことから、低い陽性一致率は両検査法の検出限界未満にある *ESR1* 遺伝子変異の検出における確率的なばらつきに起因する可能性が考えられる。

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

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における定期的な検査により、内分泌療法の治療中に *ESR1* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与による一次治療中の *ESR1* 遺伝子変異検査の実施時期については SERENA-6 試験の設定を参考にするとともに、国内外の診療ガイドライン等、今後得られる知見等の最新の情報も参考に検討することが適切であるとする。

以上より、SERENA-6 試験における設定を添付文書の臨床成績の項に記載し情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項は、下記のとおり設定することが適切であると判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、内分泌療法中に *ESR1* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いることとし、検査の実施時期について「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、国内外の診療ガイドライン等の最新の情報を参考にする。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、本承認申請後に、申請者より、下表のように設定する旨が説明された。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
CDK4/6 阻害剤との併用において、通常、成人にはカミゼストラントとして 75 mg を 1 日 1 回経口投与する。	- 閉経前乳癌及び男性乳癌に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で使用する。 - 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・中止すること。（7.R.5.2 参照） - 本薬は食事の有無にかかわらず、毎日同じ時間帯に服用すること。本薬の服用を忘れた場合は、あらかじめ定めた服用時間から 6 時間を超えないよう直ちに服用すること。6 時間を超えて経過している場合には、その日は服用せず翌日のあらかじめ定めた服用時間に 1 回分を服用すること。服用後嘔吐した場合は、追加で服用せず、翌日のあらかじめ定めた服用時間に 1 回分を服用すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
CDK4/6 阻害剤との併用において、通常、成人にはカミゼストラントとして 75 mg を 1 日 1 回経口投与する。	- 閉経前乳癌及び男性に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で使用する。 - 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・中止すること。（7.R.5.2 参照）

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のよう説明している。

下記の点等を考慮し、用法・用量として本薬 75 mg QD と CDK4/6 阻害剤の併用投与が設定された SERENA-6 試験において、AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与による一次治療中に *ESR1* 遺伝子変異が確認され、疾患進行が認められない ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の

臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、SERENA-6 試験における設定に基づき本薬の申請用法・用量を設定した。

- SERENA-1 試験において、本薬単独投与で検討した全用量（25～450 mg）において、薬力学的マーカー（ER α 発現等）の変動及び有効性評価項目（奏効率等）に基づき有効性が示唆され、用量の増加に応じて曝露量は増加したものの、曝露量と薬力学的マーカー又は有効性の明らかな関連性は認められなかった。
- SERENA-1 試験において、本薬 300 mg までの安全性及び忍容性は良好であった。本薬単独投与時に高い頻度で認められた有害事象（視覚障害、徐脈及び胃腸関連事象）は用量依存的であり、曝露量と安全性について関連性が示唆されたが、本薬 75 mg 以下での投与時に視覚障害又は徐脈による減量又は投与中止は認められなかった。
- パルボシクリブは本薬の PK に影響を及ぼさず、本薬併用投与時の安全性プロファイルは本薬単独投与時又はパルボシクリブの既知の安全性プロファイルと類似していた⁵⁸⁾。

SERENA-6 試験において、閉経前乳癌患者及び男性患者では LH-RH アゴニストを併用することが規定されていたこと（7.1.2.1 参照）から、当該内容についても注意喚起する。

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

用法・用量	用法・用量に関連する注意
CDK4/6 阻害剤との併用において、通常、成人にはカミゼストラントとして 75 mg を 1 日 1 回経口投与する。	• 閉経前乳癌及び男性乳癌に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で使用する。 • 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・中止すること。（7.R.5.2 参照） • 本薬は食事の有無にかかわらず、毎日同じ時間帯に服用すること。本薬の服用を忘れた場合は、あらかじめ定めた服用時間から 6 時間を超えないよう直ちに服用すること。6 時間を超えて経過している場合には、その日は服用せず翌日のあらかじめ定めた服用時間に 1 回分を服用すること。服用後嘔吐した場合は、追加で服用せず、翌日のあらかじめ定めた服用時間に 1 回分を服用すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の用法・用量について、上記の申請者の説明を了承した。

なお、本薬の服用タイミング及び本薬を嘔吐した場合又は服用を忘れた場合の対応に関する注意喚起に関しては、薬剤投与における一般的な注意事項であることから、必要に応じて資材等を用いて情報提供することが適切と考える。

以上より、用法・用量を申請者の設定どおりとした上で、用法・用量に関連する注意の項を下記のとおり設定することが適切と判断した。

- 閉経前乳癌及び男性に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で使用する。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・中止すること（7.R.5.2 参照）

⁵⁸⁾ SERENA-6 試験は、パルボシクリブとの併用投与のみで開始され、アベマシクリブ又は ribociclib との併用投与は、SERENA-1 試験で得られた併用投与のデータに基づき独立データモニタリング委員会によりこれらのレジメンの受入れが可能であることが確認された後、開始された。

7.R.5.2 休薬・中止の目安について

SERENA-6 試験では、本薬の 75 mg 及び 25 mg 製剤が使用され、有害事象発現時に本薬 50 mg への減量⁵⁹⁾を含めた休薬・減量・中止基準が設定されていた一方、本承認申請では 75 mg 製剤のみが申請され、本承認申請における本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項において副作用発現時の本薬の減量に関する内容は設定されなかった。

申請者は、減量の要否及び本薬の休薬・中止の目安について、以下のように説明している。

- SERENA-6 試験は、本薬の臨床開発プログラムの早期段階の臨床試験であり、安全性プロファイルに関する情報が限られていたことから減量基準が設定された。その後に実施された臨床試験⁶⁰⁾において減量基準は設けられなかったが、すべての進行中の試験における定期的な安全性評価の結果、減量規定に関して再評価が必要となるような新たな懸念は認められていない。
- SERENA-6 試験において、治験実施計画書で設定された減量基準の多くは治験担当医師の裁量に委ねられていた。本薬 75 mg を投与され本薬の減量が考慮される基準に合致したものの減量されなかった患者は 14 例（徐脈 9 例、視覚症状 2 例、視覚症状/Grade 3 の CPK 上昇、視覚症状/Grade 3 のめまい、及び Grade 3 の失神各 1 例）であり、うち 9 例で回復し、投与中止に至った患者はいなかった。また、本薬 75 mg から 50 mg へ減量に至った有害事象は 11 例（徐脈 4 例、QT 延長及び視覚症状各 2 例、Grade 3 の食欲減退、Grade 2 の CPK 上昇、QT 延長/徐脈各 1 例）でいずれも非重篤であり、徐脈 1 例を除き休薬又は減量後に回復した。
- SERENA-6 試験において、本薬 75 mg から 50 mg への減量に至った 12 例（有害事象以外の理由で減量した 1 例を含む）について、主要評価項目である治験担当医師判定による PFS について、50 mg 初回投与日で打ち切りとした感度解析⁶¹⁾を実施した結果、対照群に対する本薬群の PFS のハザード比 [95%CI] は 0.44 [0.32, 0.61] であり、減量による有効性に対する影響は認められなかった。

以上より、申請用法・用量において減量規定は設定せず、用法・用量に関連する注意の項において SERENA-6 試験における有害事象が発現した際の休薬・減量・中止基準に下記の変更を加えた本薬の休薬・中止の目安を設定した。

- ① SERENA-6 試験では、無症候性で持続的に 45 bpm 未満の心拍数が確認されている場合、本薬の減量を検討する旨を規定していたものの、安全性集積データに基づき、無症候性の徐脈については心拍数にかかわらず用量調節は不要と判断し、当該規定は設定しなかった。また、当該試験では、症候性の徐脈が認められた場合、無症候性の徐脈に回復するまで休薬した後に同一用量又は減量して再開することを検討し、再開後 7 日及び 14 日に患者のモニタリングを検討する旨、休薬が 3 週間を超える場合に投与中止する旨を規定していたものの、実臨床下での状況に応じた対応を考慮し、医師の判断によるものとするのが適切と考えることから、モニタリング及び投与中止に関する具体的な時期は設定しなかった。

⁵⁹⁾ SERENA-1 試験のデータに基づくシミュレーションから、75 mg から 50 mg へ減量した場合も有効性が得られると予測されたこと、有害事象（視覚障害及び徐脈）の低減が予測されたことから、75 mg からの減量用量として 50 mg が設定された。

⁶⁰⁾ 術後内分泌療法臨床試験である CAMBIRA-1 試験及び CAMBRIA-2 試験、進行乳癌の一次治療として本薬と saruparib との併用投与を評価する EvoPAR-Breast01 試験

⁶¹⁾ 最終評価可能時点から 2 回の来院以内に発生した疾患進行イベントを解析対象に含めた。本薬の減量が実施された患者については、最初に減量後用量が投与された日を打ち切り時点とした。本薬 50 mg の初回投与前の時点でイベントが発生した、又は打ち切りとなっていた患者については、当該取扱いの変更は行わなかった。

- ② SERENA-6 試験では、Grade 2 以上の視覚症状（霧視、光のちらつき、光視症、眼障害を含む）が認められた場合、症状が消失するまで休薬し、眼科受診を検討した上で、同一用量又は減量して再開することを検討する旨を規定していたものの、眼科専門医への相談を含め安全性集積データに基づき検討した結果、一律の休薬は不要と判断し、症状が消失するまで休薬する旨の規定は設定しなかった。また、休薬が 3 週間を超える場合に投与中止する旨を規定していたものの、実臨床下での状況に応じた対応を考慮し、医師の判断によるものとするのが適切であると考えことから、当該規定は設定しなかった。
- ③ SERENA-6 試験では、Grade 3 以上の非血液毒性の副作用が認められた場合、Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬し、同一用量又は減量して再開することを検討する旨を規定していたものの、非血液毒性に限らずすべての副作用について注意喚起することとし、個々の患者の状況に応じた対応を考慮し、Grade 2 以下に回復するまで本薬を休薬し、Grade 2 以下に回復後に本薬を再開する旨を設定した。休薬が 3 週間を超える場合に投与中止する旨を規定していたものの、実臨床下での状況に応じた対応を考慮し、医師の判断によるものとするのが適切であると考えことから、当該規定は設定しなかった。また、Grade 3 以上の副作用が再発した場合は、本薬の中止を検討する旨を設定した。
- ④ SERENA-6 試験では、QT 間隔延長について、来院中の 2 回の心電図測定で QTcF が 500 ms 超又は QTcF が 480 ms 超かつベースラインから 60 ms 超の延長が認められた場合は、本薬を休薬する旨、QTcF が 480 ms 未満に回復した場合又は QTcF が 500 ms 未満で安定している場合は、減量して再開し、再開後 7 日及び 14 日に心電図検査を再度実施する旨及び休薬が 3 週間を超える場合に投与中止する旨を規定していたものの、当該規定に該当する患者は認められなかったこと等も踏まえ、QT 間隔延長に係る規定は設定しなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、上記②における休薬基準及び上記①～③における再開・中止基準の変更については、本薬投与の安全性に及ぼす影響は不明と考えることから、SERENA-6 試験における規定等を踏まえ、用法・用量に関連する注意の項の本薬の休薬・中止の目安について、下記のように設定することが適切と判断した。

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

副作用に対する休薬及び中止基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
徐脈	Grade 2 以上	- 症状が回復するまで本薬を休薬する。 3 週間以内に症状が回復しない場合は、本薬の投与の中止を検討する。
眼障害（光視症、霧視等）	Grade 2 以上	- 症状が回復するまで本薬を休薬する。 3 週間以内に症状が回復しない場合は、眼科医による診察を実施し、本薬の投与の中止を検討する。
上記以外の副作用	Grade 3 以上	- Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。 3 週間以内に Grade 1 以下に回復しない場合又は Grade 3 以上の副作用が再発した場合は、本薬の投与の中止を検討する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

7.R.6 RMP（案）について

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

機構は、「5.5 生殖発生毒性試験」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）において、表 65 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 65 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
なし	- 肝機能障害 - 静脈血栓塞栓症 - QT 間隔延長 - 胚・胎児毒性	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

SERENA-6 試験における安全性情報等に基づき、現時点では製造販売後に明らかにすべき安全性上の懸念事項はないと考えるため、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動により情報収集し、新たな懸念事項が認められた場合には、追加の医薬品安全性監視活動の実施要否を検討する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮し、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（肝機能障害、静脈血栓塞栓症及び QT 間隔延長）に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策の実施が確実に行われることを前提に、申請者の説明を了承した。

- 本薬の臨床試験の情報から、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（7.R.3 参照）について、肝機能障害及び静脈血栓塞栓症は既承認の SERD であるフルベストラントにおける既知のリスク⁶²⁾であり、現時点で QT 間隔延長を除いて、本薬に特有の安全性の懸念は確認されていないこと
- 既承認の SERD であるフルベストラントについては、製造販売後の一定の使用実績⁶³⁾があり、日本人患者に対する安全性プロファイルは明らかになっていると考えること
- QT 間隔延長に関しては、通常の医薬品安全性監視活動において自発報告等により本薬との因果関係の有無を判別することが可能と考えること

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

⁶²⁾ フルベストラント投与時に注意すべき有害事象は、注射部位反応、血栓・塞栓症、肝機能異常、膣出血及び骨粗鬆症（「令和 6 年 2 月 15 日付け審査報告書 フェソロデックス筋注 250 mg」等参照）

⁶³⁾ 閉経後乳癌を対象とした製造販売後調査が実施された。安全性解析対象として 566 例の情報に基づく調査結果報告書が提出され、2020 年 12 月に再審査結果が通知された。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.3.1 国内第Ⅰ相試験 (D8530C00006 試験)

有害事象は①コホート 1 で 3/3 例 (100%)、②コホート 2 で 7/7 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①2/3 例 (66.7%)、②7/7 例 (100%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた有害事象は、①ALT 増加 2 例 (66.7%)、②心電図 QT 延長 3 例 (42.9%)、光視症、洞性徐脈、口内炎、背部痛、血中 ALP 増加及び血中 CPK 増加各 2 例 (28.6%) であった。

重篤な有害事象は、②1/7 例 (14.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 1 例 (14.3%) であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (SERENA-6 試験)

有害事象は本薬群で 145/155 例 (93.5%)、対照群で 135/155 例 (87.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 131/155 例 (84.5%)、対照群で 108/155 例 (69.7%) に認められた (本薬群において一定以上の発現割合で認められた有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は「7.R.3.1 安全性プロファイルについて」参照)。

7.3.3 海外第Ⅰ相試験 (SERENA-1 試験)

有害事象は、①パート A で 62/62 例 (100%)、②パート B で 46/46 例 (100%)、③パート C で 36/36 例 (100%)、④パート D で 41/42 例 (97.6%)、⑤パート G で 28/28 例 (100%)、⑥パート H で 25/25 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①52/62 例 (83.9%)、②41/46 例 (89.1%)、③35/36 例 (97.2%)、④39/42 例 (92.9%)、⑤27/28 例 (96.4%)、⑥25/25 例 (100%) に認められた。各パートで発現割合が 30%以上の有害事象は、①視力障害 23 例 (37.1%)、悪心 21 例 (33.9%)、②視力障害 14 例 (30.4%)、③好中球減少症 29 例 (80.6%)、視力障害 13 例 (36.1%)、洞性徐脈 11 例 (30.6%)、④好中球減少症 33 例 (78.6%)、無力症 14 例 (33.3%)、⑤下痢 25 例 (89.3%)、悪心 13 例 (46.4%)、嘔吐及び疲労各 11 例 (39.3%)、食欲減退 10 例 (35.7%)、無力症 9 例 (32.1%)、⑥下痢 20 例 (80.0%)、悪心 11 例 (44.0%)、尿路感染及び洞性徐脈各 9 例 (36.0%)、貧血、視力障害、嘔吐、疲労及び血中クレアチニン増加各 8 例 (32.0%) であった。

重篤な有害事象は、①13/62 例 (21.0%)、②9/46 例 (19.6%)、③7/36 例 (19.4%)、④2/42 例 (4.8%)、⑤9/28 例 (32.1%)、⑥6/25 例 (24.0%) に認められた。各パートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①浮動性めまい 2 例 (3.2%)、②頭痛 2 例 (4.3%)、③肺炎 2 例 (5.6%)、⑤心不全 2 例 (7.1%)、⑥貧血 2 例 (8.0%) であり、うち、①浮動性めまい 1 例、⑤心不全 1 例、⑥貧血 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①2/62 例 (3.2%)、②2/46 例 (4.3%)、③1/36 例 (2.8%)、⑥1/25 例 (4.0%) に認められ、各パートで 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.4 海外第Ⅱ相試験 (SERENA-2 試験)

有害事象は、①本薬 75 mg 群で 57/74 例 (77.0%)、②本薬 150 mg 群で 67/73 例 (91.8%)、③本薬 300 mg 群で 19/20 例 (95.0%)、④フルベストラント 500 mg 群で 51/73 例 (69.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①40/74 例 (54.1%)、②50/73 例 (68.5%)、③14/20 例 (70.0%)、④15/73 例 (20.5%) に認められた。各群で発現割合が 20%以上の有害事象は、②光視症 18 例 (24.7%)、疲労 15 例 (20.5%)、③光視症 7 例 (35.0%)、徐脈 6 例 (30.0%)、疲労 4 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は、①8/74 例 (10.8%)、②7/73 例 (9.6%)、③3/20 例 (15.0%)、④4/73 例 (5.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①貧血 2 例 (2.7%) であり、うち、貧血 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①3/74 例 (4.1%)、②1/73 例 (1.4%)、③2/20 例 (10.0%)、④1/73 例 (1.4%) に認められ、各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.5 海外第Ⅱ相試験 (SERENA-3 試験)

有害事象は、ステージ 1 と 2 の併合集団における①本薬 75 mg 群で 9/30 例 (30.0%)、②本薬 150 mg 群で 17/33 例 (51.5%)、③本薬 300 mg 群で 9/13 例 (69.2%)、ステージ 3 における④本薬 75 mg 群で 11/30 例 (36.7%)、⑤本薬 150 mg 群で 19/29 例 (65.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①4/30 例 (13.3%)、②14/33 例 (42.4%)、③6/13 例 (46.2%)、④10/30 例 (33.3%)、⑤17/29 例 (58.6%) に認められた。各群で発現割合が 10%以上の有害事象は、①悪心 4 例 (13.3%)、②視力障害 5 例 (15.2%)、複視及び光視症各 4 例 (12.1%)、③視力障害及び高血圧各 3 例 (23.1%)、光視症 2 例 (15.4%)、④視力障害 6 例 (20.0%)、頭痛及び光視症各 3 例 (10.0%)、⑤視力障害 7 例 (24.1%)、複視 5 例 (17.2%)、光視症及び高血圧各 4 例 (13.8%)、浮動性めまい、頭痛及び洞性徐脈各 3 例 (10.3%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、③1/13 例 (7.7%)、⑤2/29 例 (6.9%) に認められ、各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.6 海外第Ⅰ相試験 (D8530C00007 試験)

有害事象は、①本薬 75 mg 群で 12/12 例 (100%)、②本薬 150 mg 群で 4/4 例 (100%)、③本薬 75 mg とエベロリムス 5 mg との併用群で 10/12 例 (83.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①10/12 例 (83.3%)、②4/4 例 (100%)、③10/12 例 (83.3%) に認められた。各群で発現割合が 30%以上の有害事象は、①洞性徐脈 8 例 (66.7%)、貧血 4 例 (33.3%)、②洞性徐脈 4 例 (100%)、COVID-19、高カルシウム血症及び好中球数減少各 2 例 (50.0%)、③AST 増加 6 例 (50.0%)、好中球減少症及び白血球数減少各 5 例 (41.7%)、口内炎 4 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は、①2/12 例 (16.7%)、③1/12 例 (8.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は①高カリウム血症及び骨髄抑制各 1 例、③発疹 1 例であり、うち、①高カリウム血症、③発疹は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の内分泌療法中に *ESR1* 遺伝子変異が確認され疾患進行が認められない HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本薬は ER のダウンレギュレーションを介して抗エストロゲン作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、内分泌療法中に *ESR1* 遺伝子変異が確認され疾患進行が認められない HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 5 月 1 日

申請品目

[販 売 名]	エトカマ錠 75 mg
[一 般 名]	カミゼストラント
[申 請 者]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	令和 7 年 6 月 27 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与による一次治療中に *ESR1* 遺伝子変異が確認され、疾患進行が認められない ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした SERENA-6 試験において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による PFS について、対照群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、AI と CDK4/6 阻害剤との併用投与による一次治療中に *ESR1* 遺伝子変異が確認され、疾患進行が認められない ER 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、肝機能障害、静脈血栓塞栓症及び QT 間隔延長であると判断した。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

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

効能・効果	効能・効果に関連する注意
内分泌療法中に <i>ESR1</i> 遺伝子変異が確認され疾患進行が認められないホルモン受容体陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の手術不能又は再発乳癌	- 本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。 - 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 - 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、内分泌療法中に <i>ESR1</i> 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いることとし、検査の実施時期について「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、国内外の診療ガイドライン等の最新の情報を参考にすること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

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

用法・用量	用法・用量に関連する注意
CDK4/6 阻害剤との併用において、通常、成人にはカミゼストラントとして 75 mg を 1 日 1 回経口投与する。	- 閉経前乳癌及び男性に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で使用する。 - 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・中止すること。

副作用に対する休薬及び中止基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
徐脈	Grade 2 以上	- 症状が回復するまで本薬を休薬する。 3 週間以内に症状が回復しない場合は、本薬の投与の中止を検討する。
眼障害（光視症、霧視等）	Grade 2 以上	- 症状が回復するまで本薬を休薬する。 3 週間以内に症状が回復しない場合は、眼科医による診察を実施し、本薬の投与の中止を検討する。
上記以外の副作用	Grade 3 以上	- Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。 3 週間以内に Grade 1 以下に回復しない場合又は Grade 3 以上の副作用が再発した場合は、本薬の投与の中止を検討する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討等を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 66 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 66 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
なし	- 肝機能障害 - 静脈血栓塞栓症 - QT 間隔延長 - 胚・胎児毒性	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する有害事象に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策の実施が確実に行われることを前提に、内分泌療法中に *ESR1* 遺伝子変異が確認され疾患進行が認められない HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要は低いと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 67 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 67 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

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

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

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

[効能・効果]

内分泌療法中に *ESR1* 遺伝子変異が確認され疾患進行が認められないホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

[用法・用量]

CDK4/6 阻害剤との併用において、通常、成人にはカミゼストラントとして 75 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

1. 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
3. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、内分泌療法中に *ESR1* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いることとし、検査の実施時期について「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、国内外の診療ガイドライン等の最新の情報を参考にすること。

[用法・用量に関連する注意]

1. 閉経前乳癌及び男性に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で使用する。
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・中止すること。

副作用に対する休薬及び中止基準

副作用	程度 ^注	処置
徐脈	Grade 2 以上	• 症状が回復するまで本剤を休薬する。 • 3 週間以内に症状が回復しない場合は、本剤の投与の中止を検討する。
眼障害（光視症、霧視等）	Grade 2 以上	• 症状が回復するまで本剤を休薬する。 • 3 週間以内に症状が回復しない場合は、眼科医による診察を実施し、本剤の投与の中止を検討する。
上記以外の副作用	Grade 3 以上	• Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。 • 3 週間以内に Grade 1 以下に回復しない場合又は Grade 3 以上の副作用が再発した場合は、本剤の投与の中止を検討する。

注：Grade は NCI-CTCAE ver5.0 に準じる。

以上

〔略語等一覽〕

略語	英語	日本語
AI	aromatase inhibitor	アロマターゼ阻害剤
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APD ₉₀	action potential duration at 90% repolarization	90%再分極時の活動電位持続時間
AR	androgen receptor	アンドロゲン受容体
ASCO/CAP ガイドライン	American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline	
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-8h}	AUC from time 0 to 8 hours	投与 0 時間後から 8 時間後までの AUC
AUC _{0-24h}	AUC from time 0 to 24 hours	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
AUC _{0-48h}	AUC from time 0 to 48 hours	投与 0 時間後から 48 時間後までの AUC
AUC _{0-t}	AUC from time 0 to time t	投与 0 時間後から t 時間までの AUC
AUC _{inf}	AUC from time 0 to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC from time 0 to the last measureable time	投与 0 時間後から最終定量可能時点までの AUC
AUC _{ss}	area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態における AUC
AUC _{tau}	AUC over the dosing interval	投与間隔における AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したカミゼストラント
■	■	■
CDK4/6	cyclin dependent kinase 4 and 6	サイクリン依存性キナーゼ 4 及び 6
CES	carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL _{Cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CL _{int}	intrinsic clearance	固有クリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
C _{max,ss}	maximum concentration at steady state	定常状態における最高濃度
C _{min,ss}	minimum concentration at steady state	定常状態における最低濃度
CPK	Creatine Phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
ctDNA	circulating tumor DNA	血液循環腫瘍 DNA

CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DDR	diastolic depolarization rate	拡張期脱分極速度
D538G		538 番目のアスパラギン酸 (D) がグリシン (G) に置換された変異
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC ₅₀	50% effective concentration	50%効果濃度
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	
efflux ratio		P _{app A→B} に対する P _{app B→A} の比
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
ERG	electroretinography	網膜電図
ESR1	estrogen receptor 1	エストロゲン受容体 1
E380Q		380 番目のグルタミン酸 (E) がグルタミン (Q) に置換された変異
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ
FRET	fluorescence resonance energy transfer	蛍光共鳴エネルギー移動
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GD	gestation day	妊娠日齢
γ-GTP	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HCN	hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated	過分極活性化環状ヌクレオチド依存性
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> -related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
hESC	human embryonic stem cell	ヒト胚性幹細胞
HR	hormone receptor	ホルモン受容体 (ER 又は PGR)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」 (平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ICH Q3A ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」 (平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号)
IC ₅₀	concentration that results in 50% inhibition	50%阻害濃度
I _f		過分極活性化陽イオン電流
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	intention-to-treat	
K _i	concentration causing half-maximaml inactivation	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤の濃度
K _{inact}	Maximum inactivation rate	最大不活性化速度定数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析

LD	lactation day	授乳日数
L536H		536 番目のロイシン(L)がヒスタミン(H)に置換された変異
LH-RH	luteinizing hormone-releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
L536P		536 番目のロイシン (L) がプロリン (P) に置換された変異
L536R		536 番目のロイシン(L)がアルギニン(R)に置換された変異
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MPE	mean photo effect	光平均作用
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
MS	mass spectrum	質量スペクトル
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query, Breast Cancer Treatment-Health Professional Version	
■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
P _{app}	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
P _{app A→B}	apical-to-basolateral apparent permeability coefficient	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
P _{app B→A}	basolateral-to-apical apparent permeability coefficient	基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	pharmacodynamics	薬力学
■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PFS2	second progression-free survival	最初の後治療開始後の増悪又は死亡までの期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク

PGR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
pH	potential hydrogen	水素イオン濃度指数
PIF	photo irritation factor	光毒性係数
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔
QD	quaque die	1 日 1 回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔
Δ QTcF	change in Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
Δ QTcI	individual-corrected QT interval	個人ごとの心拍数で補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RTD	Residence Time Distribution	滞留時間分布
SBE- β -CD	Sulfobutylether- β -Cyclodextrin	スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリン
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SERD	selective estrogen receptor degrader	選択的エストロゲン受容体分解剤
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
S463P		463 番目のセリン (S) がプロリン (P) に置換された変異
SRB	sulforhodamine B	スルホローダミン B
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TEG	tetraethylene glycol	テトラエチレングリコール
■	■	■
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
UV	ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
UV-A	ultraviolet-A	紫外線 A 波
UV-B	ultraviolet-B	紫外線 B 波
V2/F	apparent volume of distribution of central compartment	見かけの中央コンパートメントの分布容積
V422del		422 番目のバリニン (V) が欠失した変異
Y537C		537 番目のチロシン (Y) がシステイン (C) に置換された変異
Y537D		537 番目のチロシン (Y) がアスパラギン酸 (D) に置換された変異

Y537N		537 番目のチロシン (Y) がアスパラギン (N) に置換された変異
Y537S		537 番目のチロシン (Y) がセリン (S) に置換された変異
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
イムルネストラント		イムルネストラントトシル酸塩
オメプラゾール		オメプラゾールナトリウム
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
キニジン		キニジン硫酸塩水和物
国内診療ガイドライン		乳癌診療ガイドライン 日本乳癌学会編
SERENA-1 試験		D8530C00001 試験
SERENA-2 試験		D8530C00002 試験
SERENA-3 試験		D8530C00003 試験
SERENA-6 試験		D8534C00001 試験
申請		製造販売承認申請
本薬		カミゼストラント
本薬群		カミゼストラント及び CDK4/6 阻害剤の併用投与群
ロスバスタチン		ロスバスタチンカルシウム