第 2 部　CTD の概要

一般名：カミゼストラント

版番号：■

2.5　臨床に関する概括評価
カミゼストラント

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 6
序文 8
2.5.1 製品開発の根拠 9
2.5.1.1 緒言 9
2.5.1.1.1 本剤の薬理学的分類 9
2.5.1.1.2 用法・用量 9
2.5.1.2 科学的背景 9
2.5.1.2.1 疫学 9
2.5.1.2.2 現在の治療選択肢 9
2.5.1.2.3 医療上のアンメットニーズ及び申請適応症に対する開発の根拠 10
2.5.1.3 臨床開発プログラム 12
2.5.1.3.1 本申請に含めた臨床開発プログラム及び臨床エビデンスの概略 12
2.5.1.3.2 規制当局によるこれまでの助言 22
2.5.1.3.3 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の遵守 23
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 24
2.5.2.1 カミゼストラントの製剤開発 24
2.5.2.2 バイオアベイラビリティに対する食事の影響 25
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 26
2.5.3.1 臨床薬理に関する概括評価 26
2.5.3.1.1 カミゼストラントの薬物動態 27
2.5.3.1.2 内因性要因の影響 28
2.5.3.1.2.1 年齢、性別、人種、体重 28
2.5.3.1.2.2 腎機能障害 28
2.5.3.1.2.3 肝機能障害 28
2.5.3.1.3 外因性要因の影響 29
2.5.3.1.3.1 食事 29
2.5.3.1.3.2 喫煙 29
2.5.3.1.3.3 薬物相互作用 29
2.5.3.1.3.4 アベマシクリブ、パルボシクリブ、及び ribociclib と併用したときのカミゼストラントの薬物動態 31
2.5.3.1.4 薬力学 31
2.5.3.1.5 曝露－有効性解析 32
2.5.3.1.6 曝露－安全性解析 33
2.5.3.1.7 QT 間隔に及ぼす曝露の影響 34
2.5.3.1.8 推奨用量 36
2.5.4 有効性の概括評価 38
2.5.4.1 SERENA-6 試験 39

2.5.4.1.1　試験デザイン 39
2.5.4.1.2　試験対象集団 41
2.5.4.1.3　有効性評価項目 41
2.5.4.1.4　統計解析方法 43
2.5.4.1.5　有効性の結果（SERENA-6 試験） 44
2.5.4.1.5.1　患者の内訳 44
2.5.4.1.5.2　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 46
2.5.4.1.5.3　主要有効性評価項目：治験責任（分担）医師評価による PFS 46
2.5.4.1.5.4　副次評価項目 52
2.5.4.1.5.5　PRO 55
2.5.4.2　その他の試験の有効性の結果 55
2.5.4.2.1　SERENA-1 試験 55
2.5.4.2.2　SERENA-2 試験 58
2.5.5　安全性の概括評価 59
2.5.5.1　安全性データの収集、解析、及び併合方法 60
2.5.5.1.1　併合方法 60
2.5.5.2　安全性結果の評価 61
2.5.5.2.1　曝露状況、人口統計学的特性、及びその他のベースライン特性 61
2.5.5.2.2　有害事象 62
2.5.5.2.2.1　カテゴリー別の有害事象 62
2.5.5.2.2.2　よく見られる有害事象 66
2.5.5.2.2.3　重症度別有害事象 71
2.5.5.2.3　死亡、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 76
2.5.5.2.3.1　死亡 76
2.5.5.2.3.2　その他の重篤な有害事象 77
2.5.5.2.3.3　治験薬の投与中止に至った有害事象 77
2.5.5.2.3.4　投与変更に至った有害事象 78
2.5.5.2.4　注目すべき有害事象 78
2.5.5.2.4.1　視覚への影響 79
2.5.5.2.4.2　徐脈事象 80
2.5.5.2.5　臨床検査値の評価 81
2.5.5.2.5.1　血液学的検査 81
2.5.5.2.5.2　血液生化学的検査 82
2.5.5.2.6　バイタルサイン、心電図、及び身体所見 82
2.5.5.2.6.1　バイタルサイン及び身体所見 82
2.5.5.2.6.2　心電図 82
2.5.5.2.7　副作用 82
2.5.5.2.8　特別な患者集団及び状況下における安全性 83
2.5.5.3　市販後安全性報告 84
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 84
2.5.6.1　治療背景 84
2.5.6.1.1　疾患又は状態 84
2.5.6.1.2　現在の治療及び医療上のアンメットニーズ 85
2.5.6.2　ベネフィット 85
2.5.6.3　リスク 87

2.5.6.4　ベネフィット・リスクの評価 88
2.5.7　参考文献 89

表目次

表 1　本申請の臨床データパッケージに含まれる臨床試験 14
表 2　FDA からの科学的助言の要約 22
表 3　臨床試験で使用したカミゼストラント製剤 24
表 4　相対バイオアベイラビリティ試験（D8530C00004 試験）で使用したカミゼストラント製剤 24
表 5　カミゼストラントの薬物動態 27
表 6　ER H スコア、PgR H スコア、及び Ki-67 labelling index のベースラインからの変化率、共分散分析（SERENA-3 試験、薬力学解析対象集団） 32
表 7　濃度－QTcI 解析によるカミゼストラントの $C_{max,ss}$ の幾何平均値及びΔQTcI の 90% CI 上限の予測値 35
表 8　SERENA-6 試験の DCO 44
表 9　PFS（SERENA-6 試験、FAS） 47
表 10　治験責任（分担）医師評価による PFS、部分集団解析（SERENA-6 試験、FAS） 49
表 11　ランダム化から PFS2 までの期間（SERENA-6 試験、FAS） 52
表 12　PFS2 に影響を及ぼすその後の抗癌剤療法レジメンの概要 53
表 13　DCO1 における有効性に関する副次評価項目の要約（SERENA-6 試験、FAS） 54
表 14　患者背景、ベースライン特性、及び有効性データの要約（SERENA-1 試験） . 56
表 15　安全性データの併合方法 61
表 16　有害事象の要約（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団） 64
表 17　最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）及び EAIR（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団） 67
表 18　カミゼストラント+パルボシクリブで最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）及び EAIR（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団） 67
表 19　カミゼストラント+ ribociclib で最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）及び EAIR（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団） 68
表 20　カミゼストラント+アベマシクリブで最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）及び EAIR（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団） 70

表 21　最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び EAIR（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団） 72
表 22　カミゼストラント+パルボシクリブで最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び EAIR（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団） 74
表 23　カミゼストラント+ribociclib で最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び EAIR（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団） 74
表 24　カミゼストラント+アベマシクリブで最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び EAIR（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団） 75
表 25　グループ化用語及び PT 別の副作用（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団） 83
表 A1　申請適応症の患者集団でのカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）投与の Effects Table 96

図目次

図 1　AUC_{ss} の四分位数で層別化したカミゼストラント投与後の PFS の Kaplan-Meier 曲線 33
図 2　カミゼストラント 75、150、及び 300 mg 単剤を 1 日 1 回反復投与したときの血漿中カミゼストラント濃度と ΔQTcI の関係 35
図 3　試験デザインの概略 40
図 4　多重検定手順（SERENA-6 試験） 44
図 5　患者の内訳（SERENA-6 試験） 45
図 6　RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線（SERENA-6 試験、FAS） 48
図 7　RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線（SERENA-6 試験、FAS） 48
図 8　RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による PFS、部分集団別のフォレストプロット（SERENA-6 試験、FAS） 50

添付資料目次

添付資料 A　ベネフィット・リスクの構造分析 95

略語及び専門用語一覧表

本概括評価で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明（英語）	用語の説明（日本語）
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収、分布、代謝、及び排泄
AI	Aromatase inhibitors	アロマターゼ阻害薬
AKT	Serine/threonine specific protein kinase	セリン／スレオニンプロテインキナーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time t	投与後 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	Area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
BICR	Blinded Independent Central Review	盲検下独立中央判定
CBR	Clinical benefit rate	臨床ベネフィット率
[redacted]	[redacted]	[redacted]
CDK4/6	Cyclin-dependent kinase 4/6	サイクリン依存性キナーゼ 4/6
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	Maximum observed plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
$C_{min,ss}$	Minimum observed plasma concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
CrCL	Creatine clearance	クレアチニンクリアランス
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ctDNA	Circulating tumour DNA	血中循環腫瘍デオキシリボ核酸（DNA）
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
[redacted]	[redacted]	[redacted]
DCO	Data cut-off	データカットオフ
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
ΔQTcI	Change-from-baseline QTcI	QTcI のベースラインからの変化量
EAIR	Exposure-adjusted incidence rate	曝露期間で調整した発現率
ECG	Electrocardiogram	心電図

略語及び専門用語	用語の説明（英語）	用語の説明（日本語）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
ER	Estrogen receptor	エストロゲン受容体
ERα	Estrogen receptor alpha	エストロゲン受容体 α
ER-	Estrogen receptor negative	エストロゲン受容体陰性
ER+	Estrogen receptor positive	エストロゲン受容体陽性
ESR1	Estrogen receptor alpha gene	エストロゲン受容体 α 遺伝子
*ESR1*m	Estrogen receptor alpha gene mutation	エストロゲン受容体 α 遺伝子変異
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GHS	Global Health Status	全般的健康状態
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮成長因子受容体 2
HER2-	Human epidermal growth factor receptor 2 negative	ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性
HR+	Hormone receptor positive	ホルモン受容体陽性
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
ISS	Integrated Summary of Safety	－
Ki-67	Antigen Kiel 67	Ki-67 抗原
MTP	Multiple testing procedure	多重検定手順
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PBPK	Physiological based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PFS2	Second progression-free survival	2 回目の進行又は死亡までの期間
PgR	Progesterone receptor	プロゲステロン受容体
PgR+	Progesterone receptor positive	プロゲステロン受容体陽性
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha	ホスファチジルイノシトール-4,5-ビスリン酸 3 キナーゼ触媒サブユニット α
PR	ECG interval from the onset of the P wave (the onset of atrial depolarization) to the start of the QRS complex (the onset of ventricular depolarization)	心電図における P 波の開始（心房の脱分極の開始）から QRS 群の開始（心室の脱分極の開始）までの時間
PRO	Patient-reported outcomes	患者報告アウトカム
PT	Preferred term	基本語
PTEN	Phosphatase and tensin homolog	－
QoL	Quality of life	生活の質
QRS	ECG interval measured from the beginning of the Q wave to the end of the S wave	心電図における Q 波の開始から S 波の終了までの時間

略語及び専門用語	用語の説明（英語）	用語の説明（日本語）
QT	ECG interval measured from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave	心電図における QRS 群の開始から T 波の終了までの時間
QTc	Heart rate corrected QT interval	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	Fridericia 式を用いて補正した QT 間隔
QTcI	Individual-specific QT correction	患者毎の補正式により心拍数で補正した QT 間隔
[redacted]	[redacted]	[redacted]
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SERD	Selective estrogen receptor degrader	選択的エストロゲン受容体分解薬
SERM	Selective estrogen receptor modulator	選択的エストロゲン受容体調節薬
$t_{1/2}\lambda z$	Terminal elimination half-life	終末相における消失半減期
TFST	Time to first subsequent therapy or death	最初の後治療開始又は死亡までの期間
TSST	Time to second subsequent therapy or death	2 回目の後治療開始又は死亡までの期間
TTD	Time to deterioration	悪化までの期間
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V_2/F	Apparent volume of distribution for central compartment	見かけの中心コンパートメントの分布容積
V_{ss}/F	Apparent volume of distribution at steady state after non-intravenous administration	定常状態における見かけの分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal phase after non-intravenous administration	終末相における見かけの分布容積

序文

本邦における医薬品製造販売承認申請を補足するため、第 III 相試験である SERENA-6 試験（D8534C00001 試験）に参加した日本人患者から得られた結果の概要については、本概括評価の補遺に記載した。

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　緒言

アストラゼネカ社は、内分泌療法による一次治療中に *ESR1*m が発現した HR+/HER2-局所進行又は転移乳癌を有する成人患者の治療を効能・効果として、AZD9833（以下、カミゼストラント）と CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib［本邦未承認］、又はアベマシクリブ）との併用投与を支持する本申請を行う。なお、本邦における効能又は効果（案）、用法及び用量（案）を本概括評価の補遺の表 1 に示す。

2.5.1.1.1　本剤の薬理学的分類

カミゼストラントは、ER に対する完全拮抗作用を有する、次世代経口選択的エストロゲン受容体分解薬（ngSERD）である。カミゼストラントは、ERα のリガンド結合ドメインに結合し、野生型 *ESR1* 及び *ESR1*m の両方にコードされた ERα の活性に拮抗し、ERα に作用することなく ERα のプロテアソーム依存性分解を引き起こす。

2.5.1.1.2　用法・用量

CDK4/6 阻害薬を併用したカミゼストラントの推奨用法・用量は、75 mg を 1 日 1 回投与とした。カミゼストラントの投与開始時の CDK4/6 阻害薬の用量は、*ESR1*m の検出時と同用量で継続する。なお、本邦における用法及び用量（案）は本概括評価の補遺の表 1 参照のこと。

2.5.1.2　科学的背景

2.5.1.2.1　疫学

乳癌は世界中で 2 番目に多く診断される癌であり、全癌患者の 11.6%を占める。なかでも女性では最も多く診断される癌であり、女性の全癌の 23.8%を占める。2022 年には、世界中で新たに 2,300,000 人を超える乳癌の患者が確認された（Bray et al 2024）。米国では、2025 年に 319,750 人が新たに乳癌と診断され、そのうち 42,680 人が死亡すると推定されている（Siegel et al 2025）。男性の乳癌はまれな疾患であり、米国で毎年診断される乳癌全体の 1%未満である（Hassett et al 2020）。

乳癌は、ER、PgR、及び HER2 の発現に基づいて、異なる病理組織学的サブタイプに分類される。患者の約 70%はホルモン受容体（HR）陽性（ER 陽性及び／又は PgR 陽性）かつ HER2 陰性であり（American Cancer Society 2024-2025）、男女ともに最も多い乳癌のサブタイプである。

様々な試験で、*ESR1*m の発現頻度は、HR+/HER2-進行乳癌の初回診断では低い（約 4%）ことが報告されている（Bardia et al 2020、Goetz et al 2024、Hortobagyi et al 2018）。しかしながら、AI+CDK4/6 阻害薬による一次治療の終了時点で、ctDNA により約 40%の患者で *ESR1*m が検出されており、AI+CDK4/6 阻害薬による治療を 1 年以上受けた患者では、50%超で *ESR1*m が検出される（Bidard et al 2022a、Bhave et al 2024、Cardoso et al 2024、Chaudhary et al 2024）。

2.5.1.2.2　現在の治療選択肢

HR+/HER2-乳癌に対する治療の中心は内分泌療法であり、内分泌療法には、AI、SERM、及び SERD がある（ASCO Guidelines 2024、Gennari et al 2021、NCCN 2024）。

多くの地域の治療ガイドラインでは、閉経後女性、閉経前女性（黄体形成ホルモン放出ホルモン［LH-RH］アゴニストとの併用）、及び男性（LH-RH アゴニストとの併用が望ましい）の

HR+/HER2-進行乳癌患者に対する標準一次治療として、内分泌療法（AI 又は SERD）と CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の併用療法が推奨されている（Cardoso et al 2020、Hassett et al 2020、Gennari et al 2021、NCCN 2024）。

進行乳癌に対する内分泌療法+CDK4/6 阻害薬の有効性は証明されているものの、いずれ薬剤耐性が出現し、ほとんどの患者が最終的に死亡に至る。二次治療以降の選択肢は様々であるが、臨床効果は限定的で、忍容性が課題となる場合もある。

二次治療以降の内分泌療法としては、フルベストラント、AI、タモキシフェン、又は *ESR1*m が検出された患者に対する elacestrant（本邦未承認）等の単剤投与、エベロリムスとエキセメスタンの併用投与、*PIK3CA* 遺伝子変異を有する腫瘍患者では alpelisib（本邦未承認）とフルベストラントによる併用投与、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異を 1 つ以上有する腫瘍患者ではカピバセルチブとフルベストラントによる併用投与等の内分泌療法+標的療法がある。単剤療法レジメンの有効性は限定的である。併用療法レジメンは単剤療法レジメンよりも有効であるが、その有効性は中程度にとどまり、それなりの毒性を伴う（Cardoso et al 2024、Gennari et al 2021、NCCN 2024）。また、これらのレジメンはいずれも臨床試験において OS の延長を示していない。以上のように、内分泌療法+CDK4/6 阻害薬による一次治療で病勢進行が確認された後の最適な二次治療は確立されていないのが現状である。内分泌療法の選択肢がなくなると、患者は最終的に抗体薬物複合体を含めた化学療法が必要となる（Moy et al 2022）。しかし、病勢進行と化学療法の使用は QoL の低下と関連している（Giuliano et al 2019）。

2.5.1.2.3　医療上のアンメットニーズ及び申請適応症に対する開発の根拠

乳癌による死亡率を低下させるための治療法は大きく進歩したが、進行乳癌は依然としてほとんどが治癒不可能である。

乳癌の病因においてエストロゲン及び ER は重要な役割を果たしており、ERα は乳癌治療の確立された薬剤標的となっている。AI（レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン）は、アロマターゼ酵素を阻害することによりエストロゲン合成を阻害し、そのリガンドを除去することで ER の活性を低下させる。タモキシフェン等の SERM は、エストロゲンと競合して ER に結合し、転写活性を阻害する。フルベストラント等の SERD も ER に拮抗するが、加えて受容体のプロテアソーム依存性の ER の分解を誘導するため、AI や SERM に対する耐性機序を克服する可能性がある。

パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ等の CDK4/6 阻害薬と内分泌療法の併用は、未治療及び前治療歴のある HR+/HER2-進行乳癌において、PFS（中央値）を延長させ、内分泌療法の有効性を高めることが示されており（Fribbens et al 2016、Gao et al 2020）、内分泌療法と CDK4/6 阻害薬の併用が標準的な一次治療と考えられている。しかしながら、ほとんどの患者は、内分泌療法+CDK4/6 阻害薬による治療を受けても最終的には病勢進行に至る。

現在の内分泌療法に対する主要な耐性機序は、ERα をコードする遺伝子である *ESR1*m の発現による（Rinaldi et al 2020）。ERα のリガンド結合ドメインにおけるこれらの点変異は、ERα の恒常的（エストロゲン非依存的）な活性化を可能にするアゴニストの立体構造を誘導する（Toy et al 2013）。

PALOMA-3 試験、MONARCH-2 試験、及び MONARCH-3 試験における ctDNA を用いた研究により、内分泌療法+CDK4/6 阻害薬に対する主要な耐性機序として *ESR1*m の発現が確認されている（Fribbens et al 2016、Slamon et al 2020、Tolaney et al 2019）。

*ESR1*m が検出された場合、主にこのドライバー変異に対処するための有効な治療選択肢がないことから、PFS 及び OS に関する治療転帰不良と関連していることが示唆されている（Turner et

al 2020、Turner et al 2023）。病勢進行前に *ESR1*m 発現が確認された HR+/HER2-進行乳癌患者に対する一次治療に特化して承認されている治療法はない。

現時点では、*ESR1*m を標的とする唯一の承認された治療薬は elacestrant であり、CDK4/6 阻害薬を含む 1 ライン以上の内分泌療法後に病勢進行が認められた進行乳癌患者に対する二次治療に用いられる。しかしながら治療効果は限定的であり、PFS の中央値は elacestrant 単剤投与で 3.8 カ月、フルベストラント単剤投与で 1.9 カ月であった（Elacestrant 欧州製品概要、Shah M et al 2024）。

更に、AI+CDK4/6 阻害薬の併用療法において、病勢進行後にフルベストラントと併用して CDK4/6 阻害薬（同一又は異なる CDK4/6 阻害薬）を継続するという治療方法が様々な試験で検討されている（Mayer et al 2024、Kalinsky et al 2023、Kalinsky et al 2024）。結果は様々であり、PFS の延長は非常に限定的であった。

上述したように、二次治療のベネフィットは限定的である。これは、腫瘍の遺伝子的な複雑性の増大及び一次治療後の進行時における腫瘍量の増加によるものと考えられる。また、二次治療は有害事象の増加を伴うことが多い。したがって、一次治療のベネフィットが得られる期間を更に延長する治療法を特定するというアンメットニーズが存在する。病勢進行する前に可能な限り早期に *ESR1*m を標的とすることで、一次治療のベネフィットの長期化とそれに伴う QoL の維持が期待でき、HR+/HER2-進行乳癌患者の予後改善につながる可能性がある。

標的となる遺伝子変異の発現を追跡することで、治療抵抗性を早期に阻止するという概念を検討するため、PADA-1 試験では、AI+パルボシクリブによる一次治療中に *ESR1*m が検出された患者をプロスペクティブに選択し、臨床的又は放射線学的に明確な病勢進行が認められる前にパルボシクリブを継続しながら AI をフルベストラントに切り替えた。本試験では PFS の延長が認められ、後治療でもその効果が維持され PFS2 の延長がみられた（Bidard et al 2022b、Bartsch 2024）。これらのデータは、*ESR1*m のような動的バイオマーカーを早期に検出することの重要性を示しており、病勢進行に伴い遺伝子変異が生じる前に、AI を SERD に切り替えることが有益であるという概念実証となる。

カミゼストラントは、*ESR1* の活性化変異の発現による内分泌療法+CDK4/6 阻害薬に対する耐性に対処できる可能性がある。カミゼストラントは、細胞株モデルにおいて、野生型及び変異型 ER の両方に完全に拮抗し、分解することができる。また、カミゼストラントは、野生型 *ESR1* 又は *ESR1*m を発現する様々な ER+患者由来異種移植モデルにおいて、単剤でフルベストラントよりも広範な活性を示し､CDK4/6 阻害薬との併用でも活性を示した（Lawson et al 2023）。また、第 I 相及び第 II 相臨床試験では、*ESR1*m を有する患者を含む前治療歴のある HR+/HER2-の進行乳癌患者に対して、カミゼストラントは単剤又は CDK4/6 阻害薬との併用で有望な臨床効果を示し、良好な安全性プロファイルが示された。

以上より、CDK4/6 阻害薬投与後の内分泌療法の有効性が限定的であること、多くの患者が内分泌療法に抵抗性を示すことを考慮すると、一次治療における病勢進行前に、使用中の内分泌療法に対する抵抗性に対処する治療によりベネフィットが得られる可能性のある患者を早期に特定することに対し大きなアンメットニーズがある。CDK4/6 阻害薬併用の一次治療を実施中の患者において、*ESR1*m 発現時に内分泌療法をカミゼストラントに早期に切り替えることで、最終的に臨床的な病勢進行及び QoL 低下につながる治療に対する耐性化を抑制・遅延させることができ、一次治療のベネフィットを長期化できる可能性がある。一次治療のベネフィットが得られる期間を延長することは、患者の転帰の改善につながり、重要な医療上のニーズへの対応となる。

2.5.1.3　臨床開発プログラム

2.5.1.3.1　本申請に含めた臨床開発プログラム及び臨床エビデンスの概略

カミゼストラントは第 III 相の開発段階にあり、HR+/HER2-乳癌患者の治療を目的として開発中である。

D8530C00001 試験（以下、SERENA-1 試験）は、ER+/HER2-進行乳癌の女性患者を対象に、カミゼストラントの単剤投与（パート A 及び B）及び併用投与（パート C～L）を評価するヒト初回投与第 I 相、用量漸増・規模拡大試験である。カミゼストラント単剤投与の用量は 450 mg 1 日 1 回まで漸増したが、最大耐量は特定されず、治験依頼者は、カミゼストラントの用量を 75、150、及び 300 mg 1 日 1 回として、第 II 相試験での開発を進めることとした。ORR、24 週時点の CBR、及び PFS を評価指標とした臨床効果は、単剤投与及び CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）との併用投与において、カミゼストラントの全ての用量で認められた。

第 II 相 D8530C00002 試験（以下、SERENA-2 試験）では、内分泌療法後に再発又は病勢進行が認められた閉経後女性（ベースライン時に *ESR1*m が検出された患者及び検出されなかった患者、CDK4/6 阻害薬及び内分泌療法による治療歴のある患者を含む）を対象として、カミゼストラントは 75 及び 150 mg を投与したとき、フルベストラントと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長を示した。

D8530C00003 試験（以下、SERENA-3 試験）は第 II 相、ランダム化、非盲検、並行群間比較、術前 Window of Opportunity 試験であり、ER+/HER2-原発乳癌で治療歴がない女性患者を対象に、カミゼストラントの種々の用量（75、150、及び 300 mg 1 日 1 回）の生物学的作用を検討した。本試験の結果から、カミゼストラント 75 mg 1 日 1 回投与は、ER 分解、シグナル伝達活性の阻害、PgR 発現量の減少（ER 拮抗作用）、及び Ki-67 labelling index の downstream inhibition（抗増殖作用）を最大レベルで達成したことが示された。

カミゼストラントの薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の潜在的影響は、国内第 I 相試験（D8530C00006 試験）、中国第 I 相試験（D8530C00007 試験）、イトラコナゾールとの DDI 試験（D8532C00003 試験）、ミダゾラム及びカルバマゼピンとの DDI 試験（D8532C00006 試験）、肝機能障害者を対象とした試験（D8532C00002 試験）、相対バイオアベイラビリティ、食事の影響、及び絶対バイオアベイラビリティ試験（D8530C00004 試験）で評価した。D8532C00005 試験では、[^{14}C]-カミゼストラントを用いてマスバランスを評価するとともに、カミゼストラントの代謝物プロファイリング及び代謝物の同定を行った。

第 I 相及び第 II 相試験から得られたエビデンス（薬物動態、薬力学、有効性、及び安全性を含む）全体に基づき、カミゼストラントは 75 mg の用量で、単剤投与及び CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）との併用投与のいずれにおいても、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。この治療レジメンは、忍容性が良好であり管理可能な有害事象プロファイルを有し、有害事象全般による患者への負担を最小限に抑えながら、有効性を最大化する可能性があると考えられ、引き続きカミゼストラントの臨床開発プログラムの第 III 相試験が進められた。

現在、カミゼストラントは、AI+CDK4/6 阻害薬による一次治療中に *ESR1*m が検出され、かつ病勢進行が認められていない HR+/HER2-進行乳癌患者を対象とした CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）との併用投与（D8534C00001 試験［以下、SERENA-6 試験］）、及び HR+/HER2-進行乳癌患者を対象とした一次治療での CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ）との併用投与（D8532C00001 試験［以下、SERENA-4 試験］）にて第 III 相の開発段階にあ

る。更に、早期乳癌を対象とした 2 つの第 III 相試験（CAMBRIA-1 試験及び CAMBRIA-2 試験）を実施中である。

本申請での適応症を支持するエビデンスに含めた臨床試験を表 1 に示した。

表 1　　本申請の臨床データパッケージに含まれる臨床試験

試験名 （DCO／試験実施の状況）	デザイン及び患者集団	治験薬及び対照薬 （用量、投与経路、及びレジメン）	重要な評価項目	投与例数 （投与群別）
評価資料				
有効性及び安全性				
D8534C00001 試験 SERENA-6 試験 （2024 年 11 月 28 日／完了）	第 III 相、ランダム化、並行 2 群間、二重盲検、多施設共同試験 AI+CDK4/6 阻害薬による一次治療中に *ESR1*m が検出され、病勢進行が認められていない HR+/HER2-局所進行又は転移乳癌患者	**カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群：** カミゼストラント（75 mg、1 日 1 回経口投与）+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）を *ESR1*m の検出時と同用量で継続投与）+AI のプラセボ **AI+CDK4/6 阻害薬群：** AI（アナストロゾール 1 mg、1 日 1 回経口投与又はレトロゾール 2.5 mg、1 日 1 回経口投与を継続）+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブを *ESR1*m 検出時と同用量で継続投与）+カミゼストラントのプラセボ 注：閉経前若しくは閉経期の女性患者又は男性患者全例（医学的に適切な場合）は、投与期間中に LH-RH アゴニスト（ゴセレリン又はリュープロレリン）の月 1 回併用投与した。	主要：PFS（治験責任［分担］医師による評価） 副次：PFS2、OS、ORR、CBR_{24}、化学療法フリーの生存期間、TFST、TSST、乳腺及び腕の症状、疼痛、並びに身体機能の TTD、薬物動態、安全性及び忍容性（有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、及び眼科検査を含む）	ランダム化：315 例 投与：310 例 カミゼストラント+ CDK4/6 阻害薬群：155 例 AI+CDK4/6 阻害薬群：155 例
第 I 相試験（有効性解析、安全性併合解析、及び臨床薬理解析を実施）				
D8530C00001 試験 SERENA-1 試験 （パート A、B、C、D：20■ 年 ■月 ■ 日、パート	ヒト初回投与第 I 相、ランダム化、非盲検、多施設共同、マルチコ	**パート A（用量漸増期）：**閉経前及び閉経後の患者：カミゼストラント（5 コホート）：25、75、150、300、又は 450 mg、1 日 1 回経口投与	主要：安全性及び忍容性（有害事象、DLT、臨床検査値、心電図を含む）	パート A：62 例 パート B：46 例 パート C：36 例

表 1　　本申請の臨床データパッケージに含まれる臨床試験

試験名 （DCO／試験実施の状況）	デザイン及び患者集団	治験薬及び対照薬 （用量、投与経路、及びレジメン）	重要な評価項目	投与例数 （投与群別）
G、H、K、L： 2024 年 9 月 16 日／完了）	ホート、用量漸増・規模拡大 進行癌に対する 1 ライン以上の内分泌療法を含む治療後に病勢進行した ER+/HER2-進行乳癌を有する女性患者	**パート B（規模拡大期）：**閉経前の患者：カミゼストラント 300 mg、1 日 1 回経口投与；閉経後の患者：カミゼストラント 75、150、又は 300 mg（1：1：1）、1 日 1 回経口投与 **パート C（用量漸増期）：**閉経前及び閉経後の患者：3 コホート：カミゼストラント（75、150、又は 300 mg、1 日 1 回経口投与）+パルボシクリブ（125 mg、1 日 1 回経口投与を 21 日間、7 日間休薬） **パート D（規模拡大期）：**閉経前の患者：カミゼストラント（300 mg、1 日 1 回経口投与）+パルボシクリブ（125 mg、1 日 1 回経口投与を 21 日間、7 日間休薬）；閉経後の患者：カミゼストラント（75、150、又は 300 mg、1 日 1 回経口投与）+パルボシクリブ（125 mg、1 日 1 回経口投与を 21 日間、7 日間休薬） **パート G（用量漸増期）：**閉経前及び閉経後の患者：2 コホート：カミゼストラント（75 又は 150 mg、1 日 1 回経口投与）+アベマシクリブ（150 mg、1 日 2 回経口投与） **パート H（規模拡大期）：**閉経前及び閉経後の患者：2 コホート：カミゼストラント（75 又は 150 mg、1 日	副次：有効性（ORR、DoR、CBR_{24}、腫瘍径の変化率、PFS）、薬物動態（単回投与及び反復投与）、バイオマーカーの変化	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

表 1　　本申請の臨床データパッケージに含まれる臨床試験

試験名 （DCO／試験実施の状況）	デザイン及び患者集団	治験薬及び対照薬 （用量、投与経路、及びレジメン）	重要な評価項目	投与例数 （投与群別）
		回経口投与）+アベマシクリブ（150 mg、1 日 2 回経口投与） **パート K（用量漸増期）：**閉経前及び閉経後の患者：2 コホート：カミゼストラント（75 mg、1 日 1 回経口投与）+ribociclib（400 又は 600 mg、1 日 1 回経口投与を 21 日間、7 日間休薬） **パート L（規模拡大期）：**閉経前及び閉経後の患者：2 コホート：カミゼストラント（75 mg、1 日 1 回経口投与）+ribociclib（400 又は 600 mg、1 日 1 回経口投与を 21 日間、7 日間休薬）		
第 I 相試験（安全性併合解析及び臨床薬理解析を実施）				
D8530C00006 試験 国内第 I 相試験 （2022 年 6 月 15 日／完了）	第 I 相、非盲検 根治目的の治療に適応しない内分泌療法抵抗性の ER+/HER2-進行乳癌を有する日本人女性患者	**コホート 1：**カミゼストラント（150 mg、1 日 1 回経口投与）；忍容性評価 **コホート 2：**カミゼストラント（75 mg、1 日 1 回経口投与）；探索的研究	主要：安全性及び忍容性（DLT［コホート 1］、有害事象、心電図、臨床検査値、バイタルサインを含む） 副次：ORR、DoR、CBR_{24}、PFS、腫瘍径の変化率、薬物動態（初回投与及び反復投与）	合計：10 例 コホート 1：3 例 コホート 2：7 例

表 1　　本申請の臨床データパッケージに含まれる臨床試験

試験名 （DCO／試験実施の状況）	デザイン及び患者集団	治験薬及び対照薬 （用量、投与経路、及びレジメン）	重要な評価項目	投与例数 （投与群別）
参考資料				
第 II 相試験（有効性解析、安全性併合解析、及び臨床薬理解析を実施）				
D8530C00002 試験 SERENA-2 試験 （PFS の主要解析時：2022 年 8 月 30 日、イベント発現割合が 50%に達したときの OS 解析時：20■ 年 ■ 月 ■ 日、安全性併合解析：20■ 年 ■ 月 ■ 日／完了）	第 II 相、ランダム化、非盲検、並行群間、多施設共同 フルベストラントの治療に適しており、進行癌に対する 1 ラインまでの内分泌療法及び／又は 1 ラインまでの化学療法の前治療歴のある ER+/HER2-進行乳癌を有する閉経後女性患者	カミゼストラント（75 mg、1 日 1 回経口投与） カミゼストラント（150 mg、1 日 1 回経口投与） カミゼストラント（300 mg、1 日 1 回経口投与） フルベストラント（500 mg、筋肉内投与、Day 1、Day 15、Day 29、及びその後 4 週間毎に 1 回）	主要：PFS 副次：ORR、DoR、腫瘍径の変化率、OS、CBR_{24}、薬物動態、薬力学、健康関連 QoL、安全性及び忍容性（有害事象、心電図、臨床検査値、バイタルサインを含む）	合計：240 例 カミゼストラント 75 mg：74 例 カミゼストラント 150 mg：73 例 カミゼストラント 300 mg：20 例[a] フルベストラント 500 mg：73 例
第 I 相試験（安全性併合解析及び臨床薬理解析を実施）				
D8530C00007 試験 中国第 I 相試験 （2023 年 9 月 7 日／完了）	第 I 相、用量漸増・規模拡大 ER+/HER2-転移乳癌を有する中国人患者	**パート A：**コホート 1：カミゼストラント単剤療法（開始用量 75 mg、1 日 1 回経口投与） コホート 2：カミゼストラント単剤療法（延長用量 75 mg、1 日 1 回経口投与） **パート B：**コホート 1：カミゼストラント単剤療法；パート A から用量を選択 コホート 2（任意）：カミゼストラント+パルボシクリブ（125 mg、1 日 1 回経口投与を 21 日間、7 日間休薬）	主要：単剤療法の安全性及び忍容性（DLT［パート A］、有害事象、心電図、臨床検査値、バイタルサインを含む）、単回投与及び反復投与時の薬物動態 副次：併用療法の安全性及び忍容性（有害事象、心電図、臨床検査値、バイタルサインを含む）、併用投与時の単回投与及び反復投与による薬物動態、ORR、	合計：30 例 **パート A：** コホート 1：3 例 コホート 2：4 例 **パート B[b]：** コホート 1：（カミゼストラント 75 mg）：12 例 コホート 3：12 例

表 1　　本申請の臨床データパッケージに含まれる臨床試験

試験名 （DCO／試験実施の状況）	デザイン及び患者集団	治験薬及び対照薬 （用量、投与経路、及びレジメン）	重要な評価項目	投与例数 （投与群別）
		コホート 3（任意）：カミゼストラント（パート A から選択された用量 75 mg、1 日 1 回経口投与）+エベロリムス（5 mg、1 日 1 回経口投与）	DoR、CBR_{24}、PFS、腫瘍径の変化率	
第 I/II 相試験（臨床薬理解析を実施）				
D8530C00003 試験 SERENA-3 試験 （2023 年 6 月 19 日／完了）	第 II 相、3 段階（ステージ 1～3）、ランダム化、非盲検、並行群間比較、手術前に異なる用量でカミゼストラントを 1 日 1 回経口投与したときの用量毎の生物学的作用を検討する ER+/HER2-原発乳癌を有する閉経後女性患者	**ステージ 1（1：1）：** カミゼストラント（75 又は 150 mg、1 日 1 回経口投与、5～7 日間） **ステージ 2（1：1［英国］又は 1：1：1［メキシコ及びジョージア］地理的層別化因子に基づく）：** カミゼストラント（75 若しくは 150 mg［全ての国］、又は 300 mg［メキシコ及びジョージアのみ］、1 日 1 回経口投与、5～7 日間） **ステージ 3（1：1）：** カミゼストラント（75 又は 150 mg、1 日 1 回経口投与、12～15 日間）	主要：投与前及び投与中の腫瘍検体間のカミゼストラントの ER に対する薬力学的作用 副次：投与前及び投与中の腫瘍検体間の PgR 及び Ki-67 に対するカミゼストラントの薬力学的作用、安全性及び忍容性（有害事象、バイタルサイン、心電図を含む）、並びに薬物動態	ステージ 1 及び 2（合計）：79 例 ステージ 3：59 例
D8532C00003 試験 イトラコナゾールとの DDI 試験 （最後の患者の最終来院：2022 年 12 月 28 日／完了）	第 I 相、非盲検、3 期、固定順序 閉経後の健康女性治験参加者	全治験参加者が下記の投与を受けた： **第 1 期：**Day 1 にカミゼストラント 75 mg を 1 日 1 回経口投与 第 1 期及び第 2 期の間に 7～10 日の休薬期間 **第 2 期：**イトラコナゾール経口投与（Day 1 に 200 mg を 1 日 2 回、Day 2 及び 3 に 200 mg を 1 日 1 回） 第 2 期及び第 3 期の間に休薬なし	主要：カミゼストラントの薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響 副次：安全性及び忍容性（有害事象、心電図、臨床検査値、バイタルサインを含む）	14 例

表 1　　本申請の臨床データパッケージに含まれる臨床試験

試験名 （DCO／試験実施の状況）	デザイン及び患者集団	治験薬及び対照薬 （用量、投与経路、及びレジメン）	重要な評価項目	投与例数 （投与群別）
		第 3 期：Day 1 にカミゼストラント 75 mg とイトラコナゾール 200 mg を経口投与、Day 2 及び 3 にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回継続投与		
D8532C00006 試験 ミダゾラム及びカルバマゼピンとの DDI 試験（パート A：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、パート B：2025 年 [redacted] 月 [redacted] 日／完了）	第 I 相、非盲検、固定順序、2 パート（パート A［ミダゾラム］及びパート B［カルバマゼピン］）、単施設 閉経後の健康女性治験参加者	**パート A：** 第 1 期（Day 1）：ミダゾラム単回経口投与 第 2 期（Day 2～Day 6）：カミゼストラント 75 mg を 1 日 1 回経口投与 第 3 期（Day 7）ミダゾラム単回経口投与及びカミゼストラント 75 mg を経口投与 **パート B：** 第 1 期（Day 1）：カミゼストラント 75 mg を単回経口投与 第 2 期（Day 4～Day 15）：カルバマゼピン漸増反復（1 日 2 回）経口投与 第 2 期（Day 13）：カミゼストラント 75 mg を単回経口投与	主要： **パート A：**カミゼストラントの反復投与がミダゾラム単回投与の薬物動態に及ぼす影響 **パート B：**カルバマゼピンの用量漸増反復投与がカミゼストラント単回投与の薬物動態に及ぼす影響 副次：安全性及び忍容性（有害事象、心電図、臨床検査値、バイタルサインを含む）	**パート A：**23 例 **パート B：**23 例
D8532C00002 試験 肝機能障害試験 （最後の治験参加者の最終来院：2024 年 2 月 22 日／完了）	第 I 相、非盲検、非ランダム化、多施設共同、並行群間比較 中等度又は重度肝機能障害を有する閉経後の女性治験参加者及び肝機能正常な閉経後の女性治験参加者	**グループ 1：**肝機能正常 **グループ 2：**中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B、スコア 7～9） **グループ 3：**重度肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス C、スコア 10～15） 投与量：Day 1 にカミゼストラント 75 mg を経口投与	主要：中等度又は重度肝機能障害治験参加者及び肝機能正常治験参加者でのカミゼストラント単回経口投与時の薬物動態の比較 副次：安全性及び忍容性（有害事象、心電図、臨床	グループ 1：8 例 グループ 2：8 例 グループ 3：6 例

表 1　　本申請の臨床データパッケージに含まれる臨床試験

試験名 （DCO／試験実施の状況）	デザイン及び患者集団	治験薬及び対照薬 （用量、投与経路、及びレジメン）	重要な評価項目	投与例数 （投与群別）
			検査値、バイタルサインを含む）	
D8532C00005 試験 ADME 試験（2022 年 6 月 20 日／完了）	第 I 相、単施設、単期、非ランダム化、非盲検 閉経後の健康女性治験参加者	Day 1 にカミゼストラント 75 mg を経口投与	主要：[^{14}C]-カミゼストラント単回経口投与後のマスバランス 副次：カミゼストラントの消失経路及び消失速度、安全性及び忍容性	6 例
D8530C00004 試験 相対バイオアベイラビリティ／食事の影響／絶対バイオアベイラビリティ試験（2021 年 1 月 7 日／完了）	第 I 相､単施設、非盲検、ランダム化 閉経後の健康女性治験参加者	**コホート 1 及び 2**：カミゼストラント 75 mg を 4 回経口投与 **コホート 3 及び 4**：カミゼストラント 300 mg を 3 回経口投与 カミゼストラントを食後又は空腹時に最大 4 回単回経口投与 半数の治験参加者には、空腹時にカミゼストラント錠の経口投与及び放射性標識した[^{14}C]-カミゼストラントマイクロドーズ 100 µg の単回静脈内投与を併用する予定であった。	主要：カミゼストラントの錠剤（2 用量）及び液剤（1 用量）を空腹時に単回投与したときの相対バイオアベイラビリティ、カミゼストラントの後期試験用錠剤を食後及び空腹時に単回投与したときの相対バイオアベイラビリティ 副次：カミゼストラントの後期試験用錠剤の単回経口投与と[^{14}C]-カミゼストラントマイクロドーズの単回静脈内投与を併用したときの絶対バイオアベイラビリティ カミゼストラント製剤の安全性及び忍容性	合計：32 例 カミゼストラント 75 mg：16 例 カミゼストラント 300 mg：16 例

[a]　カミゼストラント 300 mg 群への組入れは 20■ 年 ■月時点で終了したが、既に本投与群に参加中の患者は投与を継続した。

[b] パート A のカミゼストラント 75 mg 群（コホート 1）の患者は、パート A とパート B のカミゼストラント 75 mg 群（コホート 1）の両方で集計した。

CBR_{24}：24 週時の臨床ベネフィット率、DLT：用量制限毒性、DoR：奏効期間

2.5.1.3.2　規制当局によるこれまでの助言

カミゼストラントは、2025 年 4 月末時点でいずれの国においても販売承認を取得していない。FDA からカミゼストラントに対して受けた SERENA-6 試験に関する科学的助言を表 2 に要約する。カミゼストラント（AZD9833）と CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ又はアベマシクリブ）との併用療法については、*ESR1*m が検出され、現在 AI（アナストロゾール又はレトロゾール）+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ又はアベマシクリブ）による一次治療を受けており、臨床的な病勢進行又は画像診断に基づく病勢進行が認められていない HR+/HER2-転移乳癌患者を対象としたファストトラックの指定を受けている（FDA 資料参照番号：[redacted]、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。なお、ファストトラックの指定は、カミゼストラント+ribociclib 併用投与のデータが利用可能になる前に付与されたものである。

表 2　FDA からの科学的助言の要約

Date/Type of FDA Interaction	FDA Reference ID	Key FDA Feedback
[redacted]	[redacted]	[redacted] • FDA [redacted] • FDA [redacted] • [redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted], FDA [redacted]. FDA [redacted]. FDA [redacted].
[redacted]	[redacted]	FDA [redacted]. FDA [redacted]. FDA [redacted].

2.5.1.3.3　「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の遵守

アストラゼネカ社は、試験実施手順、内部品質管理の手法、及び監査プログラムにより、カミゼストラントの臨床試験プログラムが、ICH 及び FDA により文書化された医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守して実施されたことを保証する。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

承認申請するカミゼストラントの市販用製剤は、75 mg のカミゼストラントを含有する明るい灰みの黄赤色の両凸円形のフィルムコーティング錠である。錠剤の片面に「CM」と「75」が上下に刻印されており、裏面は無地である。75 mg 錠は、推奨用量であるカミゼストラント 75 mg を 1 日 1 回投与するために設計されている。

カミゼストラントは高溶解性の原薬であり、治療用量（75 mg）は 1.2～6.8 の pH 範囲で 250 mL よりもはるかに少ない量の水性溶媒に溶解する。開発した一連のカミゼストラント錠は速やかに崩壊し溶解する。これは、臨床試験（D8530C00004 試験）にて、錠剤（75 mg）と 75 mg の液剤では同様の薬物動態プロファイルを示したことと合致していた。カミゼストラントの吸収が溶解度又は溶解速度律速であるリスクは低い。得られた *in vitro*（Caco-2 膜透過性試験）データは膜透過性が高いことを示しており、したがって吸収が膜透過律速であるリスクは低い。全体として、カミゼストラントの生物薬剤学的リスクは低く、Biopharmaceutics Classification System（BCS）クラス I の原薬と考える。

2.5.2.1　カミゼストラントの製剤開発

製剤開発は、カミゼストラントの物理化学的特性と、即放（IR）錠の目標製品品質プロファイルに基づいて実施した。カミゼストラントの臨床試験で使用した製剤を表 3 に要約し、製剤間の相対バイオアベイラビリティを検討した試験（D8530C00004 試験）で使用した製剤を表 4 に示す。

表 3　臨床試験で使用したカミゼストラント製剤

Formulation description	Strength (mg)	Tablet size and shape	Clinical phase
Film-coated IR tablet produced through [redacted]	25	5 mm round, biconvex	I, II, III
Film-coated IR tablet produced through [redacted]	75	9 mm round, biconvex	I, II, III
Film-coated IR tablet produced through [redacted]	100	13.0 x 7.5 mm, oval	I, II
Film-coated IR tablet produced through [redacted]	25	5 mm round, biconvex	III
Film-coated IR tablet produced through [redacted]	75	9 mm round, biconvex	III

表 4　相対バイオアベイラビリティ試験（D8530C00004 試験）で使用したカミゼストラント製剤

Formulation description	Strength	Tablet size and shape
Film-coated IR tablet produced through [redacted]	25 mg	5 mm round, biconvex
Film-coated IR tablet produced through [redacted]	100 mg	13.0 x 7.5 mm, oval
Film-coated IR tablet produced through [redacted] representing [redacted]	25 mg	5 mm round, biconvex
Film-coated IR tablet produced through [redacted] representing [redacted]	150 mg	14.5 x 7.25 mm, oval
Oral solution	1.5 mg/ml	NA

第 I 相、第 II 相、及び第 III 相試験で使用された [redacted] 錠は、[redacted]にて、第 III 相試験で使用された市販予定の [redacted] 錠と同等の *in vitro* [redacted]を示した。同様に、臨床開発を通じて使用した [redacted] 錠と、市販予定の [redacted] 錠のプロトタイプとして使用した [redacted] 錠は同じ

in vitro [redacted]を示し、D8530C00004 試験にて同様の薬物動態プロファイルが示された。以上のことより、特に [redacted] 錠と [redacted] 錠のバイオアベイラビリティが同程度であることが示されていること、及び [redacted] 錠の[redacted]が [redacted]であることから、[redacted] 錠と [redacted] 錠は臨床上同様の性能を示すと考えられる。

詳細は 2.7.1.3.1.4 項を参照のこと。

2.5.2.2　バイオアベイラビリティに対する食事の影響

高脂肪食摂取後投与と一晩絶食後投与での曝露量が同程度であったことから、カミゼストラントは食事の有無にかかわらず投与可能であることが示された。

D8530C00004 試験では、カミゼストラント [redacted] 錠（75 及び 300 mg）を高脂肪食摂取後（食後）又は一晩絶食後（空腹時）に単回経口投与し、カミゼストラントの相対バイオアベイラビリティを検討した。食後投与では、治験参加者は一晩絶食し、投与前 30 分以内に高脂肪食（朝食）951 kcal（内訳：脂肪 57.9%［61.2 g］、タンパク質 14.8%［35.2 g］、炭水化物 27.1%［64.5 g］）を摂取した。

曝露量は 75 mg（16 例）及び 300 mg（15 例）のいずれの用量においても、食後投与と空腹時投与で同程度であった：

- 食後投与の空腹時投与に対する C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{inf} の幾何平均比（90% CI）は、75 mg でそれぞれ 106.24%（94.33%～119.65%）、110.86%（105.46%～116.54%）、及び 109.79%（104.36%～115.50%）であった。
- 食後投与の空腹時投与に対する C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{inf} の幾何平均比（90% CI）は、300 mg でそれぞれ 115.89%（104.33%～128.72%）、103.39%（98.74%～108.27%）、及び 102.29%（98.00%～106.76%）であった。

詳細は 2.7.1.3.2 項を参照のこと。

.

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　臨床薬理に関する概括評価

カミゼストラントの臨床薬理は、臨床薬理試験に加え、以下の結果に基づき、総合的に評価した：

- **薬物動態の特徴**
  - カミゼストラント単剤投与時の薬物動態は、ER+/HER2-進行乳癌患者を対象としたSERENA-1 試験（パート A 及び B）において単回及び反復単剤投与したとき、閉経後の健康女性治験参加者を対象としたヒト ADME 試験（D8532C00005 試験）において単回投与したときのデータを用いて、ノンコンパートメント解析によって評価した。
  - CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、アベマシクリブ、又は ribociclib の臨床承認用量）との併用投与時のカミゼストラントの薬物動態は、ER+/HER2-進行乳癌患者を対象とした SERENA-1 試験のパート C 及び D、G 及び H、並びに K 及び L でそれぞれ評価した。
- **薬物動態に影響を与える要因**
  - カミゼストラントの薬物動態に対する内因性及び外因性要因の影響は、国内第 I 相試験（D8530C00006 試験）、中国第 I 相試験（D8530C00007 試験）、イトラコナゾールとの DDI 試験（D8532C00003 試験）、ミダゾラム及びカルバマゼピンとの DDI 試験（D8532C00006 試験）、肝機能障害者を対象とした試験（D8532C00002 試験）、相対バイオアベイラビリティ、食事の影響、及び絶対バイオアベイラビリティ試験（D8530C00004 試験）、並びに母集団薬物動態解析（年齢、人種、民族、体重、肝機能、腎機能、アルブミン、閉経状態、及び CDK4/6 阻害薬［パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ］との併用）にて定量的に評価した。
  - カミゼストラント未変化体の尿中排泄率が低いことから、カミゼストラントの薬物動態に対する腎機能障害の影響を評価する試験は実施しなかった。大半が正常な腎機能、又は軽度若しくは中等度の腎機能障害を有する患者を対象に、母集団薬物動態解析を実施して、CrCL の影響を評価した。
- **薬力学的活性**
  - カミゼストラントの薬力学的活性は、SERENA-1 試験（D8530C00001 試験）及び SERENA-3 試験（D8530C00003 試験）で検討した。
- **曝露－有効性解析及び曝露－安全性解析**
  - カミゼストラントの曝露量と有効性の関係は、SERENA-6 試験の有効性データを曝露－有効性解析にて評価した。
  - カミゼストラントの曝露量と安全性との関係は、SERENA-1 試験のパート A 及び B、SERENA-2 試験、国内第 I 相試験、並びに中国第 I 相試験から得られた単剤投与データを併合した曝露－安全性解析にて評価し、CDK4/6 阻害薬（アベマシクリブ、パルボシクリブ、又は ribociclib）との併用投与については、SERENA-1 試験（パート C 及び D、G 及び H、並びに K 及び L）及び SERENA-6 試験から得られた併合データを用いて評価した。

- SERENA-1 試験のパート B で得られた薬物濃度及び時間を対応させた心電図データの濃度－QT 解析を実施し、続けてカミゼストラントを単剤投与又は CDK4/6 阻害薬と併用投与する様々な治療シナリオにおいて、SERENA-6 試験の集団で達成されると予想される定常状態の曝露量での QTc への外挿によって、カミゼストラントを単剤投与したときの定常状態での QT/QTc 間隔延長を評価した。

全体として、併合データパッケージによりカミゼストラントの臨床薬理に関する包括的な知見が得られ、対象集団における推奨用法・用量の適切性が支持された。推奨用法・用量に関する総合的な妥当性は、臨床薬理、有効性、及び安全性の観点に基づき、本概括評価本体 2.5.3.1.8 項に記載されている。

2.5.3.1.1　カミゼストラントの薬物動態

カミゼストラントの薬物動態パラメータは、健康治験参加者及び乳癌患者にて評価し、表 5 に要約した。母集団薬物動態解析により推定されたカミゼストラント 75 mg 用量での薬物動態パラメータは、CL/F が 69.1 L/h、V_{ss}/F が 1888 L、$t_{1/2}\lambda z$ が約 23 時間と推定された。1 日 1 回の投与により血漿中カミゼストラント濃度は Day 5 までに定常状態に達した。

表 5　カミゼストラントの薬物動態

特性	重要な所見	詳細な概要を記載した 2.7.2 の項番号
吸収	単回経口投与後、カミゼストラントは速やかに吸収され、C_{max} の中央値は通常、約 2～4 時間に達成される。健康治験参加者にカミゼストラント 75 mg を経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティの平均は 43%（90% CI：36.8%～49.0%）であった。	2.7.2.3.1.1 項
分布	カミゼストラントの V_{ss}/F は 1888 L と推定された。 カミゼストラントの血漿蛋白結合率は 75.3%（非結合率 24.7%）である。濃度依存性の血漿蛋白結合の証拠は得られていない。全血／血漿中濃度比は 0.99 であった。	2.7.2.3.2.4 項 2.7.2.3.1.2 項
代謝	肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験の結果から、カミゼストラントが直接的な N-グルクロン酸抱合に加え、多数の酸化反応を受け、主に CYP3A4/5 及び UGT1A4 によって代謝されることが示唆された。健康女性治験参加者に[^{14}C]-カミゼストラント 75 mg（0.67 MBq）を単回経口投与したときの血漿試料にて、カミゼストラントの代謝物が検出され、定量された。血漿中の主要な薬剤関連物質は、カミゼストラントの N-グルクロン酸抱合体、酸化代謝物の N-グルクロン酸抱合体、及びカミゼストラントであり、総放射能のそれぞれ 20.1%、11.2%、及び 13.6%であった。血漿中にはその他に 8 種類の微量代謝物が存在し、酸化代謝物又は酸化代謝物のグルクロン酸抱合体で、いずれの量も血漿中の総薬剤関連物質の 10%未満であった。活性代謝物の生成は認められていない。	2.7.2.3.1.3 項
排泄	閉経後の健康女性治験参加者に 75 mg の[^{14}C]-カミゼストラントを単回経口投与したとき、放射能の 82.0%（平均値）が尿糞便中に回収された。総放射能の大半（65.1%）は糞便中に回収されたことから、経口投与後の主な排泄経路は糞便中であることが示された。一方、尿中には総放射能の 16.8%が回収された。	2.7.2.3.1.3 項

表 5　　カミゼストラントの薬物動態

特性	重要な所見	詳細な概要を記載した 2.7.2 の項番号
用量比例性	SERENA-1 試験で 25～450 mg の用量範囲で単回及び反復投与したとき、カミゼストラントの曝露量は用量比を上回って増加した。	2.7.2.3.2.1.4 項

2.5.3.1.2　内因性要因の影響

2.5.3.1.2.1　年齢、性別、人種、体重

母集団薬物動態解析（756 例）の結果、モデルで予測した定常状態の曝露量 AUC_{ss} と、共変量であるベースラインの年齢及び人種との間に臨床的に意味のある関係は認められなかった。母集団薬物動態解析では、ベースラインの体重が V_2/F に影響を与えることが示されたが、この結果は臨床的な意味はなかった。また、CL/F や AUC_{ss} に意味のある影響を与えるものではなかった。これまでに得られた非盲検下のデータは女性治験参加者のみを対象として評価しているため、臨床試験においてカミゼストラントの薬物動態に対する性別の影響は評価されていない。年齢、性別、人種、体重に基づくカミゼストラントの用量調節は不要である（2.7.2.3.3.1 項、2.7.2.3.3.2 項、2.7.2.3.3.5 項、及び 2.7.2.3.3.6 項参照）。

2.5.3.1.2.2　腎機能障害

カミゼストラントの薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討することを目的とした臨床試験は実施していない。母集団薬物動態解析には CrCL を連続値として用いた。ベースラインの CrCL 値は Cockcroft-Gault の式から算出した。カミゼストラントの薬物動態に対する腎機能の影響を評価するために算出した CrCL の中央値（最小値～最大値）は 86.2（22.8～303）mL/min であった。解析では、ベースライン時の軽度及び中等度の腎機能障害がカミゼストラントの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

カミゼストラントの臨床試験では、重度の腎機能障害を有する患者は限られており、透析を受けている患者又は CrCL が 15 mL/min 未満の患者は含まれていなかった。そのため、これらの患者集団に対するカミゼストラントの適切な用量は確立されていない。

軽度から中等度の腎機能障害を有する患者ではカミゼストラントの用量調節は不要と考えられる。重度の腎機能障害を有する患者を対象としたカミゼストラントの安全性及び薬物動態は確認されていないため、これらの患者への使用は推奨されない（2.7.2.3.3.3 項参照）。

2.5.3.1.2.3　肝機能障害

蓄積された安全性データに加え、曝露量の実測値及び予測値（肝機能障害者を対象とした試験［D8532C00002 試験］）から得られた単回投与したときの実測値、母集団薬物動態モデルでの出力結果、並びに定常状態での PBPK 予測を用いた仮想集団を総合的に評価した結果、軽度、中等度、又は重度の肝機能障害を有する患者において、カミゼストラントの用量調節は不要と考えられる。重度の肝機能障害を有する患者にカミゼストラントを投与する場合には、患者の状態を慎重に観察すべきである（2.7.2.3.3.4 項参照）。

2.5.3.1.3　外因性要因の影響

2.5.3.1.3.1　食事

食事の影響を検討した試験の結果から、カミゼストラントの薬物動態に臨床的に意味のある食事の影響は認められず、カミゼストラントは食事の有無にかかわらず投与可能であることが示された。高脂肪食摂取後（食後）、食後投与の空腹時投与に対する C_{max} の幾何平均比は 106.2%（90% CI：94.3%～119.7%）、AUC の幾何平均比は 109.8%（90% CI：104.4%～115.5%）であった（2.7.2.3.4.1 項参照）。

2.5.3.1.3.2　喫煙

カミゼストラントの CYP を介した代謝を *in vitro* 試験で評価した結果から、喫煙による CYP1A2 の誘導がカミゼストラントの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予想された。そのため、カミゼストラントの臨床開発では、臨床試験で喫煙状況は記録されず、母集団薬物動態解析に際して喫煙状況は共変量として検討しなかった。喫煙状況に基づく用量調節は不要と考えられる（2.7.2.3.4.2 項参照）。

2.5.3.1.3.3　薬物相互作用

他の医薬品がカミゼストラントに及ぼす影響

In vitro 試験から、カミゼストラントは主に CYP3A4/5 及び UGT1A4 によって代謝されることが示された。そのため、PBPK 解析及び強い CYP3A4/5 阻害薬であるイトラコナゾールを用いた臨床試験によって、CYP3A4/5 阻害薬及び誘導薬、並びに UGT1A4 阻害薬の影響について、カミゼストラントが被相互作用薬となる DDI の可能性を更に評価した。

強い CYP3A4/5 阻害薬

イトラコナゾールとの DDI 試験（D8532C00003 試験）では、閉経後の健康女性治験参加者にイトラコナゾールを反復投与後、カミゼストラントの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比は 1.37（90% CI：1.05～1.79）及び 1.90（90% CI：1.54～2.36）であり、カミゼストラントは ICH 2024 ガイダンス（ICH ガイダンス：薬物相互作用試験）で定義されている CYP3A4/5 に高い感度を有する基質ではないことが示された。カミゼストラントをイトラコナゾールと併用投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 61.78 ng/mL 及び 1561 ng.h/mL であった。加えて、この増加したカミゼストラントの曝露量は、忍容性が良好であるカミゼストラント 150 mg 単剤投与時よりも少ないと予測されることから、強い又は中程度の CYP3A4/5 阻害薬又は UGT1A4 阻害薬の影響により、重大な忍容性の問題が生じる可能性は低い。したがって、弱い、中程度、若しくは強い CYP3A4/5 阻害薬又は UGT1A4 阻害薬での用量調節は不要と考えられる（2.7.2.3.4.3.1 項及び 2.7.2.3.4.3.3 項参照）。

強い CYP3A4/5 誘導薬

Day 1 にカミゼストラント 75 mg を単回経口投与した後、Day 4～Day 6 までカルバマゼピンの低用量（100 mg）を、Day 7～Day 9 に中用量（200 mg）を、Day 10～Day 15 に高用量（300 mg）を 1 日 2 回反復経口投与して Day 13 にカミゼストラント 75 mg を併用投与したとき、カミゼストラントの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比はそれぞれ 0.41（90% CI：0.37～0.46）及び 0.30（90% CI：0.28～0.32）であり、カミゼストラントが CYP3A4/5 の基質であるとの知見を裏付ける結果であった。

PBPK モデリングから、強い CYP3A4/5 誘導薬であるリファンピシンはカミゼストラントの曝露量を低下させ、AUC は 0.23 倍となることが予測される。典型的な患者における AUC_{tau} の幾何平均値（1115 ng·h/mL、Camizestrant + CDK4/6 Inhibitor PopPK Report の表 K1 参照）に基づくと、リファンピシン（強力な CYP3A4/5 誘導剤）との併用によりカミゼストラントの AUC_{tau} は幾何平均値として 256 ng·h/mL に低下することが予測される。この値は SERENA-6 試験において有効性が認められる曝露量範囲の下限（405 ng·h/mL、Camizestrant+CDK4/6i exposure response report の図 1 参照）を下回る。PBPK モデリングから、中程度の CYP3A4/5 誘導薬であるフェノバルビタールはカミゼストラントの曝露量を低下させ、AUC は 0.43 倍となることが予測される（2.7.2 項の表 13 参照）。典型的な患者における AUC_{tau} の幾何平均値（1115 ng·h/mL、Camizestrant + CDK4/6 Inhibitor PopPK Report の表 K1 参照）に基づくと、フェノバルビタール（中程度の CYP3A4/5 誘導剤）との併用によりカミゼストラントの AUC_{tau} は幾何平均値として 479 ng·h/mL に低下することが予測される。この値は SERENA-6 試験において有効性が認められる曝露量範囲の下限（405 ng·h/mL、Camizestrant+CDK4/6i exposure response report の図 1 参照）を超えている。

カミゼストラントと強力な CYP3A4/5 誘導剤の併用投与は避けるべきである。中程度の CYP3A4/5 誘導剤との併用は避けることを考慮すべきであり、やむを得ず併用する場合には注意を払う必要がある。アベマシクリブ又はパルボシクリブとの併用投与下でカミゼストラントを投与する場合、中程度の CYP3A4/5 誘導薬の使用を避け、代替薬への変更を検討する。ribociclib との併用投与下で、加えて中程度の CYP3A4/5 誘導薬を投与する場合、カミゼストラントの用量調節は不要である。弱い CYP3A4/5 誘導薬と併用する場合、カミゼストラントの用量調節は不要と考えられる。

胃内 pH を変化させる薬物

カミゼストラントの薬物動態に対する胃内 pH を変化させる薬物の影響を検討することを目的とした DDI 試験は実施していない。母集団薬物動態解析の結果、患者におけるカミゼストラントの薬物動態に対して、胃内 pH を変化させる薬物の併用投与による有意な影響は示されなかった。胃内 pH を変化させる薬物と併用時に、カミゼストラントの用量調節は不要と考えられる（2.7.2.3.4.3.4 項参照）。

カミゼストラントが他の医薬品に及ぼす影響

CYP2C9 及び CYP2C19 の基質

PBPK モデルから、カミゼストラントの併用投与下で、CYP2C9 に高い感度を有する基質である S-ワルファリンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.09 倍及び 9.69 倍に増加し、CYP2C19 に高い感度を有する基質であるオメプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 2.75 倍及び 6.54 倍に増加すると予測される。CYP2C9 及び／又は CYP2C19 に高い感度を有する基質又は治療域の狭い基質である製剤（例：ワルファリン及びフェニトイン）はカミゼストラントの初回投与の少なくとも 2 週間前に投与を中止し、カミゼストラントの最終投与後の少なくとも 2 週間は、投与を避けること。

PBPK モデリングにより、カミゼストラントの併用投与下で、CYP2C9 に中程度の感度を有する基質の C_{max} 及び AUC の増加は 5 倍未満と予測される。CYP2C9 及び／又は CYP2C19 の中程度の感度を有する基質である薬剤は、その添付文書に従って投与可能な場合があるが、慎重な観察が必要である。また、DDI の可能性を注意深く観察すべきである。最初に、代替薬への変更を検討すべきである（2.7.2.3.4.3.3 項参照）。

CYP3A4/5 の基質

カミゼストラント 75 mg を定常状態まで投与後、CYP3A4/5 に高い感度を有する基質であるミダゾラム 1 mg を経口投与したときの C_{max} 及び AUC は、それぞれ 1.5 倍及び 1.99 倍増加する。カミゼストラントは、CYP3A4/5 に高い感度を有する基質に対しては注意して使用すべきである。治療域の狭い CYP3A4/5 の基質では、用量調節が必要となる場合があり、有害事象の発現について注意深く観察すべきである（2.7.2.3.4.3.3 項参照）。

2.5.3.1.3.4　アベマシクリブ、パルボシクリブ、及び ribociclib と併用したときのカミゼストラントの薬物動態

SERENA-1 試験のパート C 及び D ではカミゼストラント 75、150、及び 300 mg をパルボシクリブ（21 日間投与／7 日間休薬）と併用、SERENA-1 試験のパート G 及び H ではカミゼストラント 75 及び 150 mg をアベマシクリブ 150 mg（21 日間投与／7 日間休薬）と併用、SERENA-1 試験のパート K 及び L ではカミゼストラント 75 mg を ribociclib 400 又は 600 mg（21 日間投与／7 日間休薬）と併用して 15 日間投与後にカミゼストラントの薬物動態を明らかにした。

カミゼストラントをアベマシクリブ又はパルボシクリブと併用投与したときのカミゼストラントの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} は、カミゼストラントを単剤投与したときと同程度であり、DDI はないことが示された。

カミゼストラントを ribociclib 400 mg と併用投与したときのカミゼストラントの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{τ} は、カミゼストラント 75 mg を単剤投与したときのそれぞれ 2.4 倍及び 2.6 倍であり、ribociclib 600 mg と併用投与したときの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{τ} はそれぞれ 2.8 倍及び 3.2 倍で、忍容性が良好であるカミゼストラント 150 mg 単剤を投与したときと同程度であり、300 mg 1 日 1 回投与までの曝露量で、概ね忍容性は認められている。全体として、安全性に基づき、カミゼストラント 75 mg 1 日 1 回投与を ribociclib と併用する場合、用量調節は不要である。

詳細は 2.7.2.3.4.3.5 項を参照のこと。

2.5.3.1.4　薬力学

SERENA-1 試験及び SERENA-3 試験のデータから、カミゼストラントの投与は ER 発現を低下させ、ER 活性に拮抗し、腫瘍細胞の増殖を抑制することが示された。

SERENA-1 試験のパート A 及び B（単剤投与）では、多くの前治療を受けた進行乳癌を有する患者 21 例（25 mg 群：2 例、75 mg 群：6 例、150 mg 群：5 例、300 mg 群：6 例、及び 450 mg 群：2 例）から得られた腫瘍のペア腫瘍生検検体を、免疫組織化学染色（IHC）により注目すべきバイオマーカーである ERα、PgR、及び Ki-67 の発現について分析した。治療により ER、ER の転写標的 PgR（ER 拮抗を示す）、及び細胞増殖バイオマーカーKi-67 の減少がカミゼストラントの全用量コホートで認められ、用量に依存した明らかな傾向は認められなかった。

SERENA-3 Window of Opportunity 試験では、早期乳癌を有する閉経後女性患者にカミゼストラントを 1 日 1 回投与した場合の、用量及び投与期間による生物学的作用（IHC における ER、PgR、及び Ki-67 により評価）を検討した。

SERENA-3 試験のデータから、カミゼストラント 75 mg の投与で、ER 分解、PgR 発現量減少、及び Ki-67 labelling index の downstream inhibition の最大効果が得られたことが示された（表 6）。

表 6　ER H スコア、PgR H スコア、及び Ki-67 labelling index のベースラインからの変化率、共分散分析（SERENA-3 試験、薬力学解析対象集団）

Biomarker	Percentage change from baseline [a]				
	Stage 1 and 2 Combined (After 5 to 12 days)			Stage 3 (After 12 to 15 days)	
	Camizestrant 75 mg	Camizestrant 150 mg	Camizestrant 300 mg	Camizestrant 75 mg	Camizestrant 150 mg
ER H-score	-62.7%	-62.8%	-67.1%	-66.9%	-65.0%
PgR H-score[b]	-35.2%	-44.0%	-36.7%	-61.8%	-55.0%
Ki67 labelling index[c]	-49.3%	-81.3%	-78.9%	-81.7%	-81.9%

[a] ANCOVA model fitted with on-treatment percentage change in biomarker expression score form baseline as a dependent variable, baseline expression score as a covariate, and biopsy day and treatment group as fixed effects.

[b] Sensitivity analysis where patients with baseline PgR H-score <10 or who were HER2+ by central assessment were excluded.

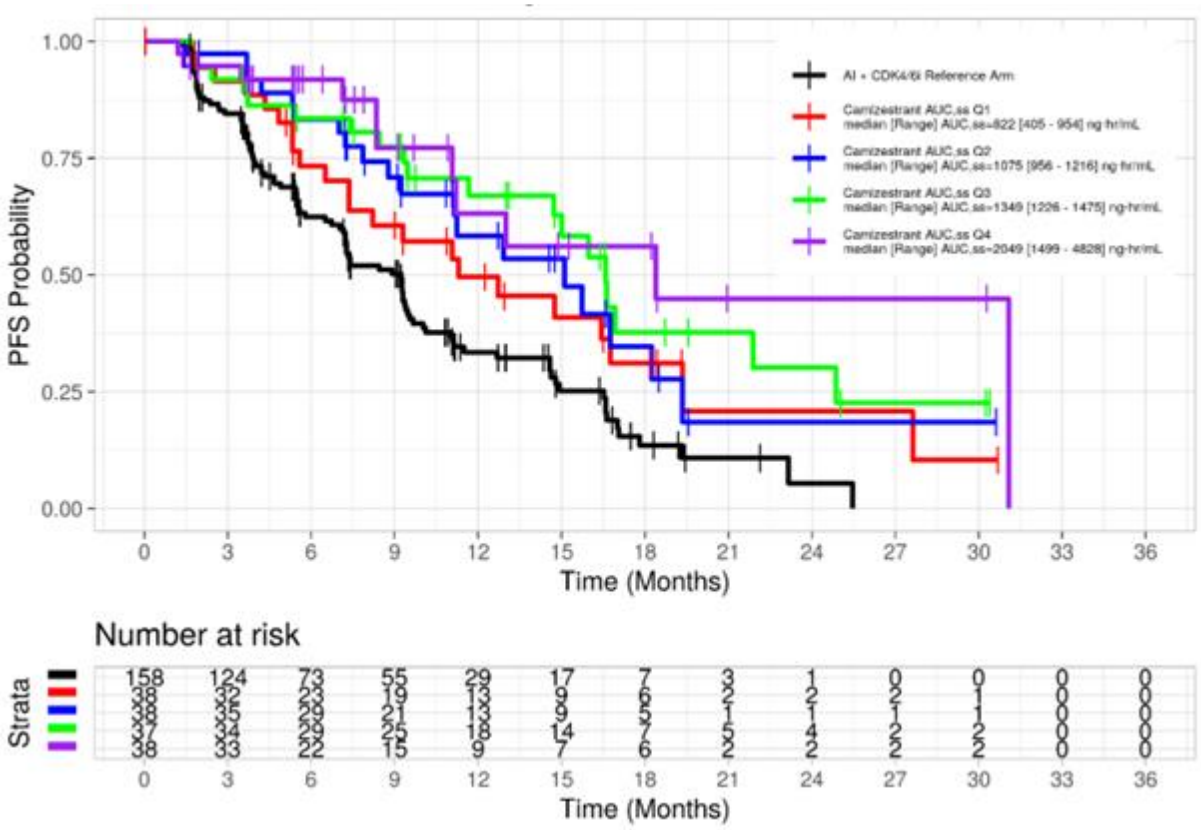
[c] Sensitivity analysis where patients with baseline Ki67 labelling index <5% or who were HER2+ by central assessment were excluded.

Source: see Table 24, Table 26, Table 30, Table 34, Table 38, Table 42, SERENA-3 CSR, Module 5.3.4.2.

2.5.3.1.5　曝露－有効性解析

SERENA-6 試験の患者をカミゼストラントの曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、及び $C_{min,ss}$）の四分位数で層別化した Kaplan-Meier 法による PFS の解析により、CDK4/6 阻害薬併用下のカミゼストラント 75 mg の曝露量は曝露－反応関係の平坦な範囲内にあることが確認された。更に、Cox 比例ハザード比による解析により、SERENA-6 試験群において、CDK4/6 阻害薬の選択は、PFS に対する有意な共変量ではないことが確認された。したがって、このことは、CDK4/6 阻害薬の選択にかかわらず、75 mg 用量のカミゼストラントの曝露量が平坦な曝露－反応を示す範囲内にあることを示唆している。

図 1　　AUC_{ss} の四分位数で層別化したカミゼストラント投与後の PFS の Kaplan-Meier 曲線



Source: Figure 1, SERENA-6 ERES Report, Module 5.3.3.5.
The number of patients at risk, indicated as a tabulated summary is shown below the plot.
AUC_{ss} represented as quartiles with Q1 (red), Q2 (blue), Q3 (green), Q4 (purple)

2.5.3.1.6　　曝露－安全性解析

SERENA-6 試験において、カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬を併用投与した患者の有害事象データに対して、曝露－安全性解析のために探索的解析及びロジスティック回帰分析の両方を実施した。

曝露－安全性解析では以下を含めた安全性評価項目を評価した：

- 有害事象（CTCAE グレード 1 以上、グレード 2 以上、及びグレード 3 以上）
- CTCAE グレード 1 以上／2 以上／3 以上－視覚への影響（グループ化用語）、洞性徐脈、徐脈事象（グループ化用語）、貧血、好中球減少症、血小板減少症、又は下痢（アベマシクリブのグループのみ）
- カミゼストラントの投与変更／減量／投与中断／投与中止に至った有害事象

以下の評価項目については発現率が 5%未満であったため、探索的解析及びロジスティック回帰分析の両方から除外された：

- CTCAE グレード 2 以上／3 以上の視覚への影響（グループ化用語）
- CTCAE グレード 1 以上／2 以上／3 以上の洞性徐脈、CTCAE グレード 1 以上／2 以上／3 以上の血小板減少症
- CTCAE グレード 2 以上／3 以上の徐脈事象（グループ化用語）
- CTCAE グレード 3 以上の貧血、CTCAE グレード 3 以上の下痢（アベマシクリブのグループのみ）
- カミゼストラントの投与中止に至った有害事象

加えて、14 例中 1 例の患者（アベマシクリブのグループのみ）で CTCAE グレード 2 以上の下痢が発現したが、これも除外された。

カミゼストラントの曝露量と以下の有害事象との間に有意な関連性は認められなかった：

- CTCAE グレード 1 以上、グレード 2 以上、又はグレード 3 以上の有害事象
- CTCAE グレード 1 以上の視覚への影響（グループ化用語）、CTCAE グレード 1 以上の徐脈事象（グループ化用語）、CTCAE グレード 1 以上の下痢（アベマシクリブのグループのみ）
- CTCAE グレード 1 以上／2 以上の貧血
- CTCAE グレード 1 以上／2 以上／3 以上の好中球減少症
- カミゼストラントの投与中断、投与変更、又は減量

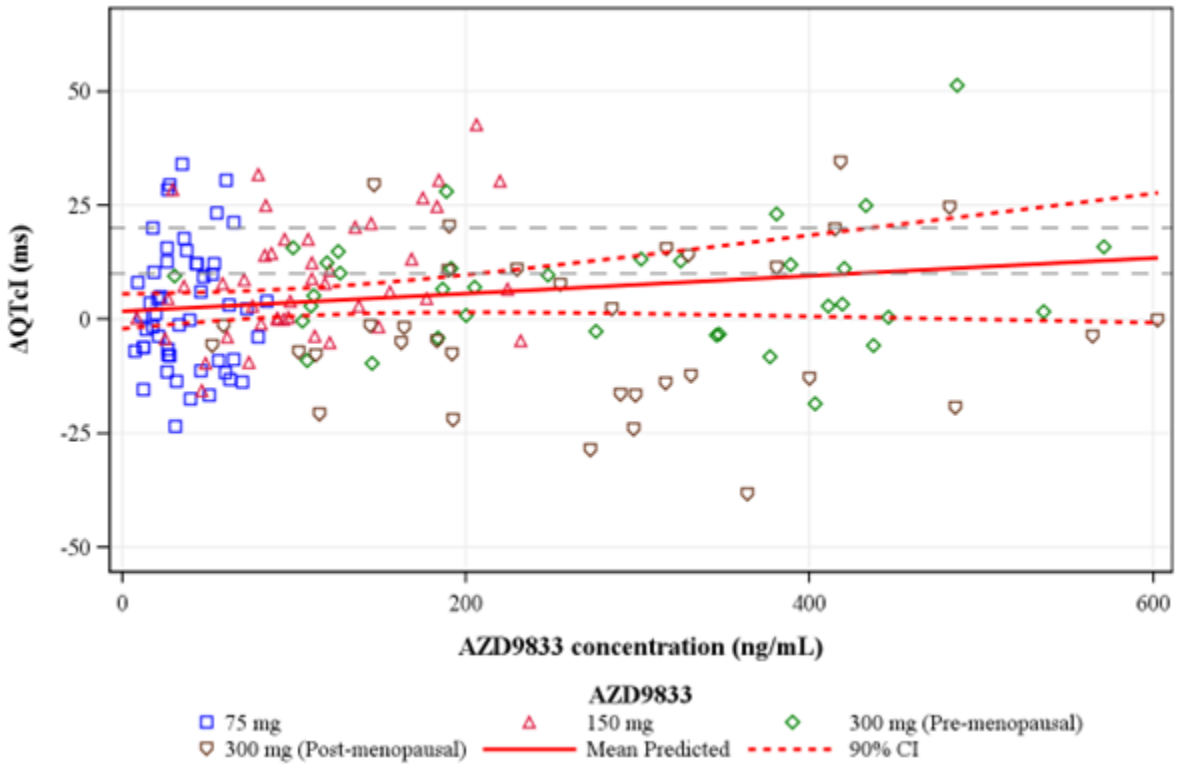
詳細は Dose Justification Report 及び Exposure-Response Analysis Report を参照のこと。

2.5.3.1.7 QT 間隔に及ぼす曝露の影響

SERENA-1 試験のパート B において、75、150、及び 300 mg のカミゼストラント単剤投与の定常状態での QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。不整脈の解析（1 時間あたりの平均心拍数の評価を含む）を目的とし、また、事前に規定した時点での 12 誘導心電図の再現データを抽出するために、投与前及び反復投与後であるサイクル 1 Day 15 に、24 時間連続で 12 誘導心電図を測定した。また、血漿中カミゼストラント濃度を測定するために採血を行った。カミゼストラントは心拍数に顕著な影響を及ぼすため、ベースライン日（カミゼストラント投与前）及び投与期間中に収集したデータを用いて、QTcI を算出した。

濃度－QTcI 解析では、血漿中濃度に対して切片を有する線形モデルを当てはめ、データを十分に記述できた。検討した用量のカミゼストラントは、心伝導、すなわち PR 及び QRS 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。濃度－ΔQTcI 関係の傾きの母集団推定値は小さく、統計学的に有意ではなかった（0.019 ms/ng/mL［90% CI：-0.0076～0.0456］）。同様に切片も統計学的に有意ではなかった（1.73 ms［90% CI：-2.102～5.565］）。

図 2　　カミゼストラント 75、150、及び 300 mg 単剤を 1 日 1 回反復投与したときの血漿中カミゼストラント濃度と ΔQTcI の関係



The solid red line with dashed red lines denotes the model-predicted mean ΔQTcI with 90% CI, which is calculated from the equation ΔQTcI (ms) = 1.73 (ms) + 0.019 (ms per ng/mL) × camizestrant plasma concentration (ng/mL). The plotted points denote the pairs of observed drug plasma concentrations and observed ΔQTcI by subjects. The grey dashed line shows the 10 ms threshold.

Source: see Figure 14.2.21.1, Cardiodynamic ECG analysis report for Part B of Study D8530C00001, Module 5.3.5.4.

カミゼストラント単剤投与及び CDK4/6 阻害薬との併用投与について、SERENA-1 試験のデータからノンコンパートメント解析を用いて算出したカミゼストラントの $C_{max,ss}$ の幾何平均値を、予測される ΔQTcI とともに表 7 に示す。いずれの濃度も、ΔQTcI の 90% CI の上限が 10 ms となると予測される濃度（約 207 ng/mL）を下回っている。

表 7　　濃度－QTcI 解析によるカミゼストラントの $C_{max,ss}$ の幾何平均値及びΔQTcI の 90% CI 上限の予測値

Study	Camizestrant Cmaxss Geomean (CV%) ng/mL [n]	ΔQTcI (ms) Mean (90% CI)
SERENA-1 Parts A+B 75 mg camizestrant monotherapy	64.73 (49.19%) [22]	2.99 (-0.11, 6.09)
SERENA-1 Parts C+D 75 mg camizestrant + palbociclib	94 (55.7) [24]	3.56 (0.55, 6.57)[a]
SERENA-1 Parts G+H 75 mg camizestrant + abemaciclib	85.4 (41.2) [16]	3.39 (0.37, 6.41)[a]

表 7　濃度－QTcI 解析によるカミゼストラントの $C_{max,ss}$ の幾何平均値及びΔQTcI の 90% CI 上限の予測値

Study	Camizestrant Cmaxss Geomean (CV%) ng/mL [n]	ΔQTcI (ms) Mean (90% CI)
SERENA-1 Parts K+L 75 mg camizestrant + 400 mg ribociclib	153 (38.3) [23]	4.73 (1.35, 8.011)[a]
SERENA-1 Parts K+L 75 mg camizestrant + 600 mg ribociclib	179 (50.9) [22]	5.21 (1.47, 8.95)[a]
PBPK simulation: 75 mg camizestrant + 400 mg ribociclib + Severe hepatic impairment (Child Pugh)	214[b]	5.89 (1.51, 10.28)[a]

[a] ΔQTcI predicted from camizestrant monotherapy-ΔQTcI linear model

[b] Based on PBPK prediction

Source: See Table 16, Module 2.7.2.

ribociclib 600 mg の投与は、CYP3A4/5 の強い時間依存的阻害を介してカミゼストラントの薬物動態に影響を及ぼすと予測されることから、高リスクの臨床シナリオを評価するための追加の外因性要因として、カミゼストラント及び ribociclib 600 mg を併用投与したときのカミゼストラントの $C_{max,ss}$ の幾何平均値を用いて、90% CI の上限 ΔQTcI を予測した。このシナリオでは、血漿中カミゼストラント濃度は、QTcI の 10 ms の変化をもたらす閾値濃度である約 207 ng/mL 未満であった。

要約すると、カミゼストラント濃度が約 207 ng/mL まで、10 ms を超える ΔQTcI への影響（ΔQTcI の閾値を 20 ms とする場合は約 436 ng/mL。D8530C00001 試験のパート B の Cardiodynamic ECG analysis report 参照）を除外することができる（すなわち、90% CI の上限が 10 ms 未満である）。カミゼストラント 75 mg を 1 日 1 回単剤投与したとき又はパルボシクリブ、ribociclib（400 及び 600 mg）、及びアベマシクリブを併用投与したときにおける、定常状態のカミゼストラントの C_{max} の実測値の幾何平均値は、全て 207 ng/mL を下回っていた。

追加の高リスクの臨床シナリオとして、重度の肝機能障害を有する患者にカミゼストラント及び ribociclib を併用する場合も検討した。重度の肝機能障害を有する患者に対する ribociclib の用量は 400 mg である。PBPK モデルに基づくと、重度の肝機能障害を有する患者では、ribociclib 400 mg と併用投与したときのカミゼストラントの $C_{max,ss}$ の幾何平均値は 214 ng/mL と予測される。このカミゼストラント濃度での QTcI 変化の予測値の平均値（90% CI）は 5.89 ms（1.51～10.28）であり、QTc の 10 ms の変化を引き起こす 90% CI 上限値をわずかに上回る。重度の肝機能障害を有する患者にカミゼストラント 75 mg と ribociclib 400 mg を併用投与する場合は、慎重に投与を検討し、注意深く観察すべきである。

2.5.3.1.8　推奨用量

用量設定の妥当性の簡潔な要約を以下に示し、詳細は Dose Justification Report に記載する。推奨用量であるカミゼストラント 75 mg 1 日 1 回とパルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブとの併用投与は、ER+/HER2-局所進行又は転移乳癌を有する成人患者において、内分泌療法による一次治療中に *ESR1*m の発現が認められた場合に、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すことが、以下に基づいて確認されている：

- ER+/HER2-進行乳癌患者集団において、カミゼストラント 75 mg の 1 日 1 回投与は忍容性が良好であり、有害事象による患者への全体的な負担を最小限に抑えつつ、有効性を最大化できる可能性がある。
- 非臨床薬物動態／薬力学から、75 mg 1 日 1 回を超えるカミゼストラント単剤投与では、標的 ER 分解を達成する確率の上昇はわずかであることが示されたが、75 mg 未満の投与では標的 ER 分解を達成する確率が大幅に低下した。
- SERENA-3 試験の原発乳癌において、75～300 mg の用量で ER、PgR、及び Ki-67 の阻害は同程度であった。
- 第 II 相ランダム化試験である SERENA-2 試験では、75 及び 150 mg を投与したときに認められた曝露量範囲において、カミゼストラントの薬物動態と PFS との間に関連性は認められなかった。
- 母集団薬物動態解析では、年齢、体重、閉経状態、肥満、アルブミン、軽度の肝機能障害、CrCL、又は胃内 pH を変化させる薬物に基づく、カミゼストラントの用量調節は不要であることが示された。
- 曝露量の実測値と母集団薬物動態モデル及び PBPK モデルでの予測値を総合的に評価した結果、軽度、中等度、及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類）に基づくカミゼストラントの用量調節は不要である。
- カミゼストラントはパルボシクリブ、アベマシクリブ、又は ribociclib の薬物動態に影響を及ぼさず、パルボシクリブ及びアベマシクリブはカミゼストラントの薬物動態に影響を及ぼさない。
- ribociclib はカミゼストラントの曝露量を約 2 倍増加させ、これは ribociclib が CYP3A4/5 の阻害薬であり、カミゼストラントが CYP3A4/5 の基質であることと一致している（イトラコナゾールは強い CYP3A4/5 阻害薬であり、カミゼストラントの曝露量を約 2 倍増加させた）。このカミゼストラントの曝露量の約 2 倍の増加は、ノンコンパートメント解析で得られた実測薬物動態データにおける 2.6～3.2 倍の増加と同程度である。この増加した曝露量は、忍容性が良好であったカミゼストラント 150 mg 単剤投与後に達成された曝露量と同程度であり、300 mg も概ね忍容性が良好である。全体として、安全性に基づき、カミゼストラント 75 mg 1 日 1 回を ribociclib と併用投与する場合、用量調節は不要である。
- カミゼストラント 75 mg 用量において、AUC_{ss} と PFS の間に曝露－有効性関係は認められず、（カミゼストラントと ribociclib を併用した患者における）高い曝露量においても、有効性の増加とは関連性が認められなかった。用量調節が不要であることが示唆される。
- SERENA-6 試験の治験薬投与群において、カミゼストラントの曝露量とあらかじめ定められた有害事象との間に曝露－安全性関係は認められなかった。新たな安全性シグナルは特定されていない。

全体として、非臨床薬物動態／薬力学、臨床薬物動態、薬力学、並びに有効性及び安全性に関して蓄積されたデータによって、申請効能・効果におけるパルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブとカミゼストラント 75 mg 1 日 1 回の併用投与が裏付けられている。

2.5.4 有効性の概括評価

申請効能・効果であるカミゼストラントと CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の併用投与を支持する有効性は、評価資料である第 III 相 SERENA-6 試験で事前に計画した PFS の中間解析に基づいている（DCO1：2024 年 11 月 28 日）。ER+/HER2-進行乳癌患者を対象とした第 I 相試験である SERENA-1 試験（パート C 及び D：カミゼストラントとパルボシクリブの併用投与、パート G 及び H：カミゼストラントとアベマシクリブの併用投与、パート K 及び L：カミゼストラントと ribociclib の併用投与）、並びに第 II 相試験である SERENA-2 試験（カミゼストラント単剤投与とフルベストラントの比較）から、臨床的有効性を支持するエビデンスが得られている。

SERENA-6 試験の結果：主要な有効性データセットには、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬（157 例）又は AI+CDK4/6 阻害薬（158 例）のいずれかに 1：1 の比率でランダムに割り付けられた 315 例の患者を含めた。DCO1 の時点で、全患者の追跡期間中央値は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 13.1 カ月、AI+CDK4/6 阻害薬群で 12.1 カ月であった。PFS イベントは、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 71 件（45.2%）及び AI+CDK4/6 阻害薬群で 100 件（63.3%）報告された。

- SERENA-6 試験は主要目的を達成した。AI+CDK4/6 阻害薬と比較して、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬は病勢進行又は死亡のリスクを 56%低下させた（ハザード比：0.44、95% CI：0.31～0.60、p<0.00001）。
    - ランダム化（治療の切替え）時点からの PFS 中央値は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 15.97 カ月（95% CI：12.71～18.23）、AI+CDK4/6 阻害薬群では 9.23 カ月（95% CI：7.23～9.53）であった。
    - PFS の延長は、CDK4/6 阻害薬の種類（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）を含む事前に規定した部分集団間で一貫していた（ハザード比は 1.0 を大幅に下回っていた）。
- PFS2 イベント発現リスクが AI+CDK4/6 阻害薬と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬で 48%低下したことにより（ハザード比：0.52、95% CI：0.33～0.81、p=0.00376）、PFS のベネフィットが更に裏付けられ、後治療期間中を通じて持続的なベネフィットが示された。
- カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬による臨床上のベネフィットは、PRO データによって補完され、支持された。AI+CDK4/6 阻害薬群と比較して、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では GHS/QoL の悪化リスクが 46%低下し（ハザード比：0.54、95% CI：0.34～0.84）、疼痛の悪化リスクが 43%低下した（ハザード比：0.57、95% CI：0.37～0.86）。

その他の試験の有効性の結果：SERENA-1 試験及び SERENA-2 試験の有効性データは、試験デザイン及び患者集団が異なることから、SERENA-6 試験とは別に解析されているため、試験間での有効性結果の比較は行わない。SERENA-1 試験及び SERENA-2 試験の患者は、試験登録時に一次治療として AI+CDK4/6 阻害薬を投与中であり効果が得られていた SERENA-6 試験の患者と比較して、概ね多くの前治療を受けていた。

- SERENA-1 試験は、進行癌に対する 1 ライン以上の内分泌療法及び最大 2 ラインの化学療法を受けた ER+/HER2-進行乳癌の女性患者を対象とした、ヒト初回投与第 I 相、非盲検、用量漸増・規模拡大試験である。

- これまでに広範な治療歴があるにもかかわらず、カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の併用は、有望な臨床効果を示した。

- SERENA-2 試験は、第 II 相、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験である。本試験の目的は、ER+/HER2-進行乳癌の閉経後女性患者を対象に、カミゼストラント単剤投与の有効性及び安全性を、承認されている用法・用量でのフルベストラント投与と比較評価することであった。進行癌に対する前治療としては内分泌療法及び化学療法はそれぞれ 1 ラインまで許容されていた。
  - 内分泌療法後に再発又は進行が認められた閉経後の女性において、フルベストラント群と比較してカミゼストラント群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長が認められた。
  - 更に、*ESR1*m が検出された患者において、フルベストラント群と比較してカミゼストラント群で臨床的に意味のある PFS の延長が認められた。

本項では、対象患者集団におけるカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の有効性を支持する臨床データについての重要な考察を示す。

臨床的有効性の詳細な解析については、SERENA-6 試験の CSR 11 章及び 2.7.3 項を参照のこと。

2.5.4.1　SERENA-6 試験

2.5.4.1.1　試験デザイン

本試験は、AI（アナストロゾール又はレトロゾール）+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）による一次治療中に Guardant360®コンパニオン診断薬（CDx）を用いた ctDNA 検査により *ESR1*m 陽性が確認され、かつ臨床的な病勢進行又は画像診断に基づく病勢進行が認められない HR+/HER2-進行乳癌患者を対象として、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬への切替えの有効性及び安全性を AI+CDK4/6 阻害薬の継続投与と比較し評価する、第 III 相、ランダム化、並行 2 群間、二重盲検、国際多施設共同試験である。

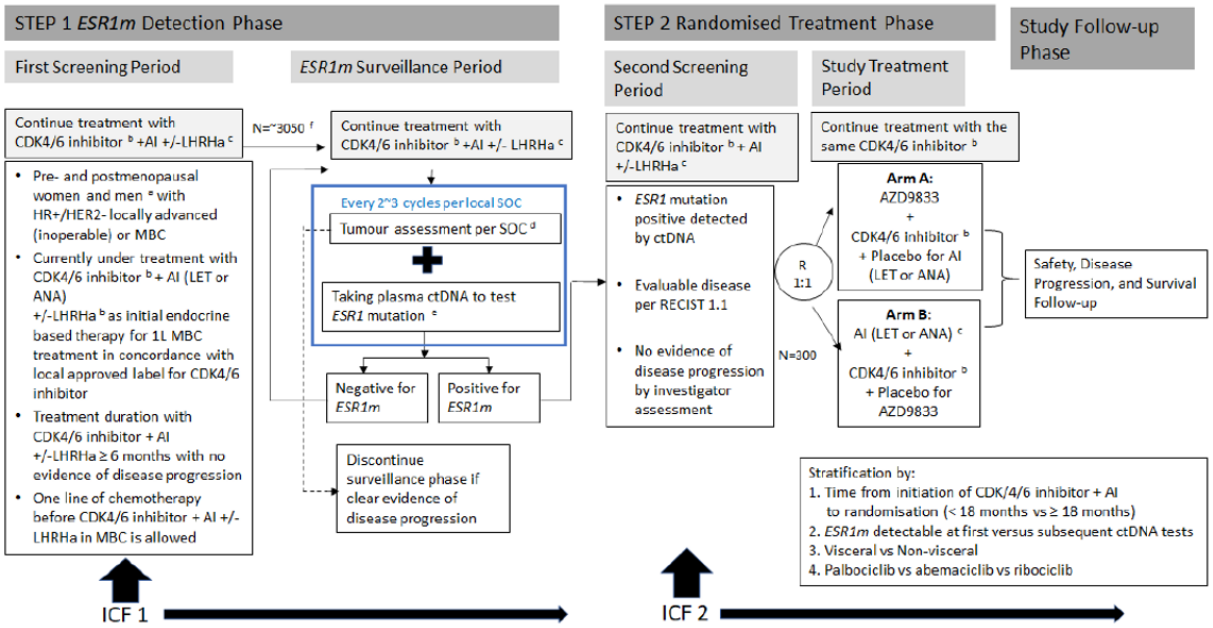
本試験は 2 つのステップで構成され、ステップ 1 は *ESR1*m 検出期間、ステップ 2 は *ESR1*m 陽性患者に対する治療期間であった。ステップ 1 では、通常の臨床での来院において 2〜3 カ月毎に ctDNA 検査用血液試料を採取し、*ESR1*m の検出有無をスクリーニングした。*ESR1*m を有する患者は、Guardant360® CDx を用いた中央検査機関の検査により E380Q、V422del、S463P、L536H/P/R、Y537C/D/N/S、又は D538G のアミノ酸変化のうち少なくとも 1 つを引き起こす *ESR1* 遺伝子の変異が認められた血漿検体を有する患者と定義した。これらの変異は、HR+転移乳癌で最も高頻度に検出される *ESR1*m であり（Rinaldi et al 2020）、前臨床試験ではいずれも ERα の恒常的活性化を引き起こすことが示されている（Toy et al 2013）。

SERENA-6 試験のステップ 1 のスクリーニング前に 6 カ月以上 CDK4/6 阻害薬の投与を受けている患者を組み入れ、ステップ 2（すなわち、二重盲検ランダム化投与期間）に移行する患者は、ランダム化前と同一の CDK4/6 阻害薬を *ESR1*m 検出時と同一の用量で投与を継続した。本試験でのクロスオーバーは許容されなかった。ランダム化された患者は、RECIST ガイドライン第 1.1 版で定義される画像診断に基づく客観的な病勢進行、許容できない毒性の発現、投与中止基準に該当、患者の同意撤回、又は死亡まで、治験薬の投与を継続した。

試験デザイン及び主な適格性基準を図 3 に示す。試験デザインの詳細は、SERENA-6 試験の CSR 9.1 項を参照のこと。

SERENA-6 試験は、2021 年 6 月 30 日にパルボシクリブとの併用投与のみで開始された。アベマシクリブ又は ribociclib との併用投与は、独立データモニタリング委員会（IDMC）により本試験において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、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始された。IDMC の決定は、SERENA-1 試験で得られたアベマシクリブ及び ribociclib との併用投与のデータに基づき行われた。治験実施計画書により、本試験におけるアベマシクリブ及び ribociclib との併用投与は、ランダム化された患者集団のそれぞれ 10%～15%及び 25%になるように計画された。

図 3　　試験デザインの概略



[a] Pre/peri-menopausal females or males (if medically indicated) continued to receive concurrent LHRH agonist/antagonist during STEP 1 (*ESR1*m Detection Phase). During the STEP 2 (Treatment Phase), they received concurrent monthly LHRH (goserelin or leuprorelin). Dose per local guideline or label.

[b] Patients received the same CDK4/6 inhibitor at the same dose level in STEP 1 and STEP 2.

[c] Patients received the same AI in the STEP 1 and STEP 2.

[d] If routine tumour assessment was performed within 28 days before STEP 2 randomisation and was consistent with RECIST 1.1 standard, no repeat baseline tumour assessment scan was needed. Therefore, it was preferable that tumour assessment during STEP 1 was performed to RECIST 1.1 standards (CT [preferred] or MRI, with IV contrast, of the chest, abdomen and pelvis).

[e] If the patient was followed in the clinic every 2 or 3 months for tumour assessment scans, it was recommended that the ctDNA blood sample collection was taken up to 14 days prior to (or on the same day as) the routine tumour imaging assessment, and ideally in time to allow for the result to be reported to the site in time for the patient's tumour assessment visit.

[f] Once the randomisation cap of about 300 patients was reached and recruitment was closed, patients under surveillance period had the option of providing a ctDNA blood sample for testing at the time of disease progression. Patients who progressed during the surveillance phase were allowed a last ctDNA test at the time of disease progression for detecting the mutation landscape of the tumour.

LET, letrozole; ANA, anastrozole

主な試験デザインの設定根拠

ctDNA 検査の頻度は、臨床診療における画像評価に合わせて設定した。試験スケジュールに従い、*ESR1*m 検出期間の腫瘍評価の画像検査は、通常の臨床診療及び期間に沿って行った。診療パターンのデータでは、大半の患者では 2 カ月又は 3 カ月毎に腫瘍評価の画像検査が行われていることが示されている。ctDNA の血液検査、画像検査、及びその後のスクリーニングの手順をタイムリーに行うため、定期的な腫瘍評価の画像検査の頻度は 3 カ月毎以上とした。臨床診療に合わせて、コンピュータ断層撮影（CT）スキャンを 3 カ月以内に予約するよう努めた。なお、PADA-1 試験では、患者の *ESR1*m の状態を、組入れ時、1 サイクル終了後、及びステップ 1 では 2 サイクルに 1 回、中央測定機関で評価した（Bidard et al 2022b）。したがって、2〜3 カ月毎の *ESR1*m サーベイランスは、PADA-1 proof-of-concept 試験及び臨床診療における画像評価の頻度と一致している。

患者の安全性を確保し、この治療からベネフィットが得られる可能性が最も高い患者を組み入れるために、治験実施計画書に適切な選択基準及び除外基準を設定した。患者はスクリーニング期間中も治療を継続し、内分泌療法+CDK4/6 阻害薬による内分泌感受性及び臨床的ベネフィットのエビデンスを得るために、6 カ月以上の AI（レトロゾール又はアナストロゾール）+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）による治療を受けていることとした。

SERENA-6 試験では、AI+CDK4/6 阻害薬を投与されている多数の患者をスクリーニングするために患者中心のアプローチを用いている。SERENA-6 試験のスクリーニング方法は、*ESR1*m の検出割合が初回の転移乳癌診断時には非常に低く、AI+CDK4/6 阻害薬による一次治療 6 カ月後に上昇するという PADA-1 試験の知見に基づいている。AI+CDK4/6 阻害薬を 6 カ月以上投与された患者を対象とすることで、スクリーニング集団における耐性獲得患者の充実を図り、AI+CDK4/6 阻害薬の初期耐性を有する患者を除外する。この洗練されたアプローチは、現在の臨床診療をよりよく反映しており、*ESR1*m 患者を素早く同定し、研究課題に迅速に応じることが可能になる。

2.5.4.1.2　試験対象集団

本試験には、局所再発（根治目的の切除又は放射線治療に適応しない）又は ER+/HER2-転移乳癌と診断され、AI+CDK4/6 阻害薬による治療を受けている成人女性（閉経前／閉経期又は閉経後）及び男性患者が組み入れられた。

ステップ 1 の *ESR1*m 検出期間中、*ESR1*m 陽性が確認され、追加のスクリーニング基準を満たし、病勢進行が認められなかった患者を、ステップ 2 に適格であると判断し、試験治療にランダム化した。患者は ECOG performance status が 0 又は 1 であり、治験責任（分担）医師評価による臨床的な病勢進行又は画像診断に基づく病勢進行のエビデンスがないこととした。また、スクリーニング期間中も治療を受けており、AI（アナストロゾール又はレトロゾール）+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の投与を 6 カ月以上受けていることとした。AI+CDK4/6 阻害薬の投与を受ける前の化学療法による前治療歴が 1 ラインの場合は組入れ可能とした。更に、少なくとも 1 個の評価可能病変を有しており、入手可能な場合は保存画像を提供する意思があることとした。

適格性基準の詳細は、SERENA-6 試験の CSR 9.3 項を参照のこと。

2.5.4.1.3　有効性評価項目

SERENA-6 の有効性評価項目は、抗癌剤と生物製剤承認のための臨床試験エンドポイントに関する FDA ガイダンス（FDA ガイダンス 2018）及び抗悪性腫瘍薬の評価に関する欧州医薬品委員

会（CHMP）ガイドライン（欧州医薬品庁［EMA］ガイダンス 2021）の付録 1 の勧告に従い設定した。

主要評価項目は、FAS（病勢進行は認められないが *ESR1*m 陽性が検出されため、ステップ 2 移行後にランダム化された患者集団と定義した）における、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による PFS とした。重要な副次評価項目は、FAS における PFS2 及び OS とした。その他の副次評価項目は、化学療法フリーの生存期間、ORR、24 週時点の CBR、TFST、TSST、胸部及び腕の症状、疼痛及び身体機能における TTD、薬物動態、並びに安全性及び忍容性の評価とした。探索的評価項目には、患者報告の症状、機能及び健康関連の QoL を含めた。

PFS：ランダム化日から、RECIST ガイドライン第 1.1 版に定義される客観的な病勢進行が認められた日又は死亡日（病勢進行が認められない場合は死因を問わない）までの期間と定義した。割り付けられた治療を中止したか否か、別の抗癌治療を受けたか否か、又は RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく進行が認められる前に臨床的な病勢進行が認められたか否かは問わない。PFS は、治験責任（分担）医師が記録した RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく病勢進行の評価とした。

BICR 評価による PFS は補足的解析として実施した。主要評価項目の頑健性を評価するために、様々な補足的解析（評価ー時間バイアス、逸脱バイアス、新たな抗癌治療後に病勢進行又は死亡が認められない患者の打切り［主要解析及び BICR 評価に基づく解析の両方］、新型コロナウイルス感染症［COVID-19］による死亡の打切り）及び感度分析（eCRF に記録された値による層別化及び交絡バイアス）も実施した。

事前に規定した部分集団を用いて、投与群全体で PFS を比較する部分集団解析を実施し、予測される予後因子間の治療効果の一貫性を評価した。

PFS2：ランダム化日から最初の後治療開始後の最初の客観的進行イベント日又は死亡のうち、最も早く進行イベントが発現した日までの期間と定義した。治験責任（分担）医師評価による 2 回目の進行日（各実施医療機関の標準診療に従って定められる［RECIST ガイドライン第 1.1 版に従った臨床的な若しくは画像診断に基づく病勢進行、又は臨床診療での画像診断に基づく病勢進行の場合がある］）は、PFS2 の主要評価基準とした。

OS は生存期間測定において信頼性の高い評価項目であるが、一次治療を対象とした試験では後治療のために十分なイベント数が得られるまでに時間を要することが多い。更に、病勢進行後の治療の種類及びライン数は、必然的に OS の評価に交絡をもたらす。OS の真のシグナル検出力は、病勢進行後の期間が 24 カ月を超えると有意に低下することが知られている（Broglio and Berry 2009）。PFS2 は後治療の影響を捉えることによって、初期治療がもたらす即時的かつ持続的な効果についてより早い段階で評価することができる。そのため、本試験では PFS2 を重要な副次評価項目として設定し、MTP では OS よりも上に位置付けた。

これらの知見を更に裏付けるため、SERENA-6 試験では、治験責任（分担）医師評価による PFS2（PFS2 の主要指標）に加えて PFS2 の頑健な評価を行うため、以下の複数の補足的解析を実施した。

- RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく PFS2：本解析は PFS2 の主要解析を繰り返したものであるが、2 回目の病勢進行の判定は RECIST ガイドライン第 1.1 版のみを用いて行った。
- PFS2 の評価ー時間バイアス、COVID-19 による死亡の打切りを考慮した解析

OS：ランダム化日から、割り付けられた治療を中止するか、別の抗癌治療を受けるかにかかわらず、死因を問わない死亡日までの期間と定義した。OS の解析は、主要評価項目である PFS の解析と同様の方法を用い、主要評価項目の主要解析に記載した併合方針に従って同一の層別化因子で調整した。

評価項目の解析の詳細は、SERENA-6 試験の CSR Appendix 16.1.9 統計解析計画書 4.3 項を参照のこと。

2.5.4.1.4　統計解析方法

PFS の主要解析に必要な 195 件のイベントを得るために、約 300 例の患者（各投与群 150 例）を試験治療にランダムに割り付ける予定であった。本試験は、PFS と重要な副次評価項目である PFS2 について検出力を有するように患者数が設定された。PFS については、両側有意水準を 5%、1：1 のランダム化という想定のもと、合計 195 件の PFS イベントが発現することにより、FAS における平均ハザード比 0.61（AI+CDK4/6 阻害薬と比較して PFS 中央値が 7 カ月から 11.5 カ月への延長に相当）を 93%の検出力で有意差を検出することが可能である。

今回の事前に計画された中間解析（DCO1）では、PFS イベントの目標数が達成された時点で DCO 日を決定することとしたが、組入れ、最後の患者のランダム化後の追跡期間、及び中間解析から最終解析までの期間も考慮し、全ての患者に関して十分なデータが得られた後に DCO 日を決定することとした。

PFS は層別化因子で調整したログランク検定を用いて解析した。PFS2 及び OS は、PFS と同様の方法で解析し、主要評価項目の主要解析に記載した併合方針に従って同一の層別化因子セットで調整した。第一種の過誤（ファミリーワイズエラー率）を全体で強力に 5%に維持するために、DCO1、DCO2、DCO3、及び DCO4（OS のみ）で、主要評価項目及び重要な副次評価項目について MTP に基づき検定を実施することとした。MTP の概要を図 4 に示す。

DCO1 及び DCO2 では、最初に PFS を検定し、統計学的有意差が認められたかどうかに応じて、各評価項目について順次検定を実施することとした。すなわち、PFS で統計学的有意差が認められた場合にのみ PFS2 の検定を実施し、PFS 及び PFS2 で統計学的有意差が認められた場合にのみ OS の検定を実施することとした。

PFS 及び PFS2 で DCO2 までに統計学的有意差が認められた場合、以下の時点で OS の検定を実施することとした：

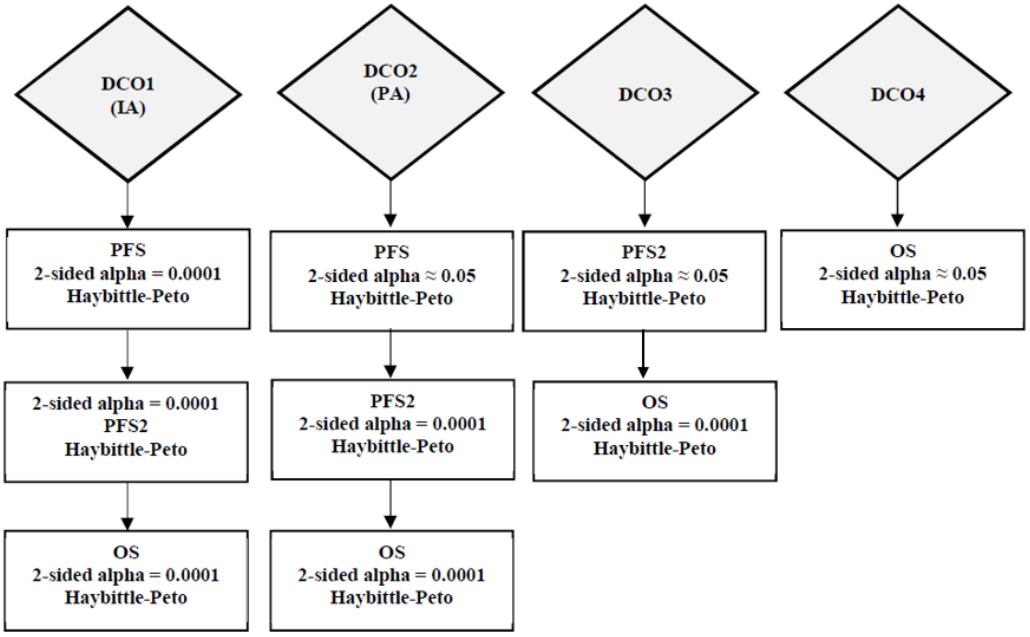
- DCO3：DCO2 で統計学的有意差が認められない場合
- DCO4：DCO3 で統計学的有意差が認められない場合

DCO1 で PFS に統計学的有意差が認められた場合は PFS2 の検定を実施し、Haybittle-Peto 法の境界を用いることとした。PFS2 の有意水準は、DCO1、DCO2、及び DCO3 でそれぞれ 0.0001、0.0001、及び約 5%とすることとした。

DCO1、DCO2、又は DCO3 で PFS2 に統計学的有意差が認められた場合は OS の検定を実施し、Haybittle-Peto 法の境界を用いることとした。OS の有意水準は、DCO1、DCO2、DCO3、及び DCO4 でそれぞれ 0.0001、0.0001、0.0001、及び約 5%とすることとした。

PFS、PFS2、及び OS について計画された全ての解析において、第一種の過誤を全体で 5%以下に抑えるため、Haybittle-Peto 法の境界を用いた。その他の有効性評価項目は補助的な評価項目であるため、多重性の調整は行わなかった。

図 4　　多重検定手順（SERENA-6 試験）



有効性データの統計学的評価は FAS を対象に実施した。本試験では合計 4 回の DCO を予定している（表 8）。

表 8　　SERENA-6 試験の DCO

DCO	Analysis	Number of events (maturity of data/information fraction)	
		Based on planned sample size as per protocol (N = 300)	Actual (N =315)
DCO1*	PFS interim	135 (45%/69.2%)	171 (54%/88%)
DCO2	PFS final	195 (65%)	-
DCO3	PFS2 final	158 (53%)	-
DCO4	OS final	165 (55%)	-

*As per study protocol, the DCO date was determined once the target number of PFS events was reached, but enrolment, follow-up time after last patient randomised, and time between interim analysis and final analysis were also considered, and the DCO date was scheduled after sufficient data were collected for all patients.

2.5.4.1.5　　有効性の結果（SERENA-6 試験）

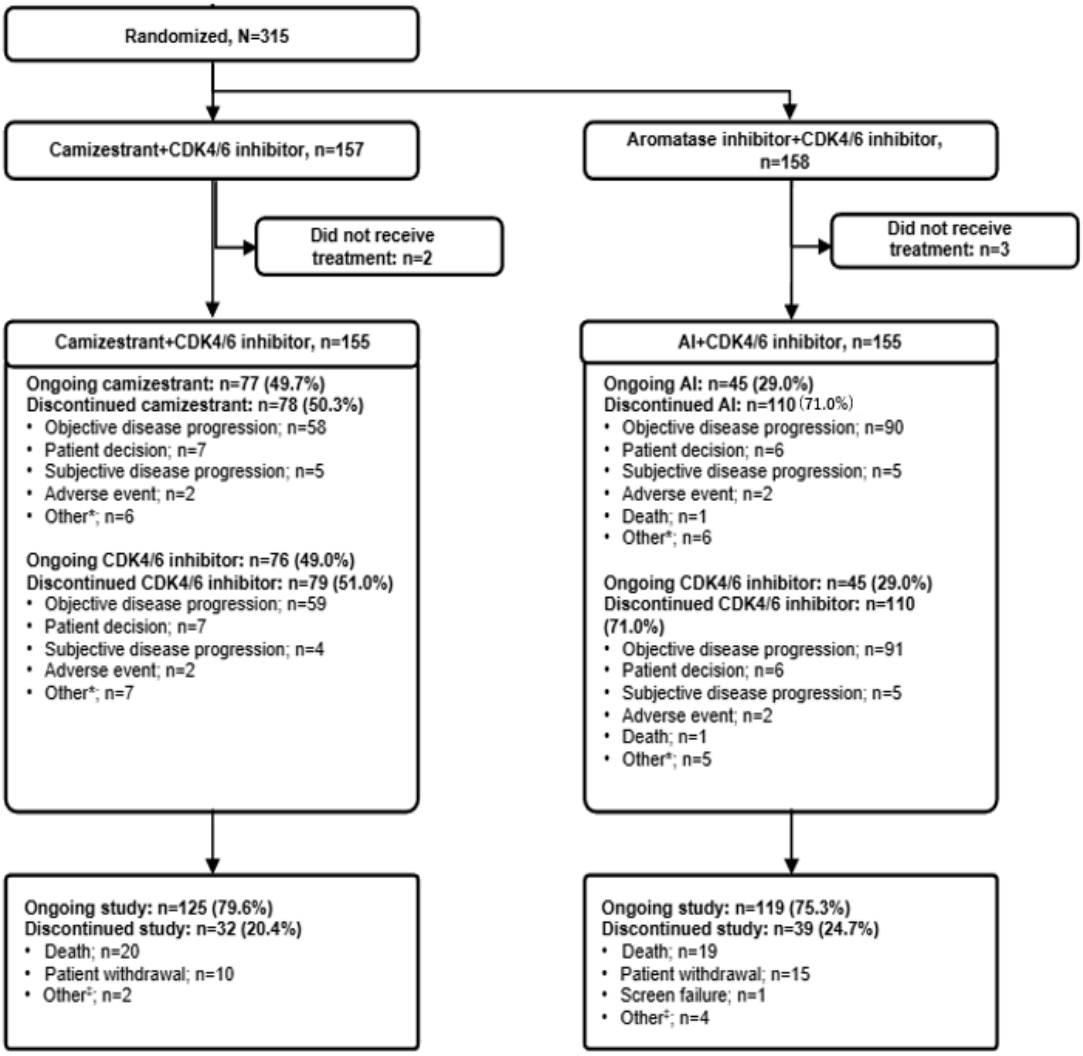
2.5.4.1.5.1　　患者の内訳

SERENA-6 試験は、世界 23 カ国 264 施設で 3,325 例の患者がスクリーニングを受けた国際共同試験である。ステップ 2 には 406 例が登録され、そのうち 315 例がカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（157 例）又は AI+CDK4/6 阻害薬群（158 例）のいずれかに 1：1 の比率でランダムに割り付けられた（SERENA-6 試験の CSR Table 14.1.1 参照）。本試験全体では、登録時点で CDK4/6 阻害薬のうちパルボシクリブの投与を受けていた患者の割合は約 75.0%であり、次いで ribociclib

（約 15.0%）、及びアベマシクリブ（約 10.0%）であり、CDK4/6 阻害薬の実臨床の使用パターンと一貫していた（Chamorro et al 2023、Luyendijk et al 2023）。

DCO1 の時点で、AI+CDK4/6 阻害薬群の 29.0%の患者が AI の投与を継続しており、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群の 49.7%の患者がカミゼストラントの投与を継続していた（SERENA-6 試験の CSR Table 14.1.1 参照）。両投与群で最もよく見られた治験薬の投与中止理由は、客観的な病勢進行であった。患者の内訳を図 5 に示す。詳細は、SERENA-6 試験の CSR 10.1 項及び 2.7.3.2.1 項を参照のこと。

図 5　　患者の内訳（SERENA-6 試験）



* ‘Other’ includes treatment discontinuation due to severe non-compliance to protocol, a development in study-specific discontinuation criteria, investigator decision, consent withdrawal, and other (reason not stated).

‡　Reason for study discontinuation not stated.

Note: One patient who discontinued study due to screen failure in AI + CDK4/6 inhibitor arm was randomised but found to have not met eligibility criteria prior to dosing and was miscategorised as a screen failure.

Source: see Table 14.1.1, SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1.

2.5.4.1.5.2　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

全体として、ステップ 2 へのランダム化時点における人口統計学的特性、ECOG performance status、初回検査とその後の検査での *ESR1*m の検出、AI+CDK4/6 阻害薬の投与開始からランダム化までの期間（18 カ月未満 vs 18 カ月以上）、内臓病変 vs 非内臓病変、及び CDK4/6 阻害薬の種類は、投与群間で均衡がとれており、対象とする患者集団を代表するものであった。すなわち、投与群間比較の解釈及び有効性の結論の妥当性を保証するものであった。

最も頻度の高い 3 種類の *ESR1*m を有する割合は、これまでに報告されている科学文献（Rinaldi et al 2020）と一貫しており、投与群間で均衡がとれていた（SERENA-6 試験の CSR Table 14.2.21.1 参照）：

- D538G：カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 70/157 例（44.6%） vs AI+CDK4/6 阻害薬群 82/158 例（51.9%）（以下同順）
- Y537S：61/157 例（38.9%） vs 60/158 例（38.0%）
- Y537N：29/157 例（18.5%） vs 25/158 例（15.8%）

詳細は、SERENA-6 CSR 10.4.1 項及び 10.4.2 項、並びに 2.7.3.2.1 項を参照のこと。

2.5.4.1.5.3　主要有効性評価項目：治験責任（分担）医師評価による PFS

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の併用は AI+CDK4/6 阻害薬に対する優越性を示し、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による PFS において統計学的に有意かつ臨床的に意味のある延長が認められ、AI+CDK4/6 阻害薬と比較して病勢進行又は死亡のリスクを 56%低下させた（ハザード比：0.44、95% CI：0.31～0.60、p<0.00001）。

全患者の追跡期間の中央値は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 13.1 カ月、AI+CDK4/6 阻害薬群で 12.1 カ月であった（SERENA-6 試験の CSR Table 14.2.3.5 参照）。PFS イベントは、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群の 71 例（45.2%）及び AI+CDK4/6 阻害薬群の 100 例（63.3%）で報告された。

ランダム化（治療の切替え）時点からの PFS の中央値は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 15.97 カ月、AI+CDK4/6 阻害薬群 9.23 カ月であった。Kaplan-Meier 曲線は、最初の腫瘍評価の時点（8 週）からカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の優位性を示す乖離が認められた。カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群での PFS のベネフィットは、AI+CDK4/6 阻害薬と比較して全ての評価時点（6、12、又は 24 カ月）で無増悪生存割合が高いことからも明らかなように、持続的に認められた。

一次治療として特に承認されている治療法がない患者集団では、ベネフィットの大きさは臨床的に意味がある。現在、*ESR1*m を標的とする唯一の承認された治療薬（elacestrant）は、CDK4/6 阻害薬を含む 1 ライン以上の内分泌療法後に病勢進行が認められた患者を対象とした二次治療に用いられる。しかし、当該患者集団における治療効果は限定的であり、PFS 中央値は elacestrant 単剤投与で 3.8 カ月、フルベストラント単剤投与で 1.9 カ月であった(Elacestrant 欧州製品概要、Shah M et al 2024)。

CDK4/6 阻害薬併用の一次治療を実施中の患者において、*ESR1*m 発現時に内分泌療法をカミゼストラントに早期に切り替えることで、最終的に臨床的な病勢進行及び QoL 低下につながる治療

に対する耐性化を抑制・遅延させることができ、一次治療の効果を長期化できる。一次治療のベネフィットが得られる期間を延長することは、患者の転帰の改善につながり、重要な医療上のニーズへの対応となる。

補足的解析及び感度分析

BICR 評価による PFS は、治験責任（分担）医師評価による PFS と一貫していた（ハザード比：0.43、95% CI：0.29～0.63、名目上の p=0.00001）。PFS 中央値は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 19.25 カ月 vs AI+CDK4/6 阻害薬群 11.50 カ月であった。投与群間の EDR[1]及び LDR[2]の差はそれぞれ 1%及び 4%であり、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群に有利なバイアスは示唆されなかった（SERENA-6 の CSR Table 14.2.1.10 参照）。その他の補足的解析及び事前に規定した解析の結果も主要解析と一貫しており、主要解析の頑健性が示された。

詳細は、SERENA-6 の CSR 11.1.1.2 項及び 2.7.3.2.1.1.1 項を参照のこと。

表 9　　PFS（SERENA-6 試験、FAS）

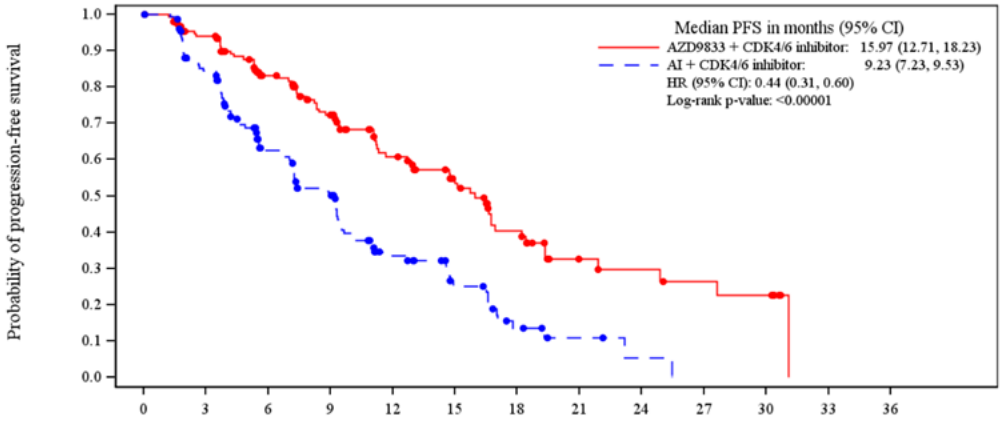
	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor N = 157	AI + CDK4/6 inhibitor N = 158
Based on Investigator Assessment		
Total number of patients with events [a], n (%)	71 (45.2)	100 (63.3)
Median, months (95% CI) [b, c]	**15.97 (12.71, 18.23)**	**9.23 (7.23, 9.53)**
HR (95% CI; 99.99% CI); 2-sided p-value [d]	**0.44 (0.31, 0.60; 0.23, 0.82); p < 0.00001**	
PFS rate at 6 months (%) (95% CI)	83.2 (75.9, 88.4)	62.4 (53.8, 69.9)
PFS rate at 12 months (%) (95% CI)	60.7 (51.1, 69.0)	33.4 (24.9, 42.2)
PFS rate at 24 months (%) (95% CI)	29.7 (19.0, 41.2)	5.4 (0.7, 18.2)
Based on BICR Assessment		
Total number of patients with events, n (%)	47 (29.9)	65 (41.1)
Median, months (95% CI)	19.25 (15.11, NC)	11.50 (7.26, 14.98)
HR (95% CI); p-value [e]	0.43 (0.29, 0.63); nominal p = 0.00001	

[a] Includes progression events that occur within 2 visits of last evaluable assessment.
[b] The calculation is based on the Kaplan-Meier method.
[c] The CI for progression-free survival is derived based on Brookmeyer-Crowley method.
[d] The HR and its CI are estimated using a Cox proportional hazards model stratified by disease site, *ESR1*m status detectable at first versus subsequent ctDNA tests and time from initiation of CDK4/6 inhibitor + AI to randomization. A HR < 1 favours camizestrant + CDK4/6 inhibitor. The p-value is based on the stratified log-rank test, stratified by same stratification factors used for the hazard ratio.
[e] The analysis is performed using the BICR data. The p-value (nominal) is based on the stratified log-rank test, stratified by *ESR1*m status detectable at first vs subsequent ctDNA tests and time from initiation of CDK4/6 inhibitor + AI to randomization.

Source: see Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.5.2, SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1.

[1] Early discrepancy rate（EDR）：治験責任（分担）医師による全ての病勢進行判定のうち、中央判定より前に治験責任（分担）医師により病勢進行と判定された件数が占める割合
[2] Late discrepancy rate（LDR）：治験責任（分担）医師による判定と中央判定の不一致のうち、中央判定より後に治験責任（分担）医師により病勢進行と判定された件数が占める割合

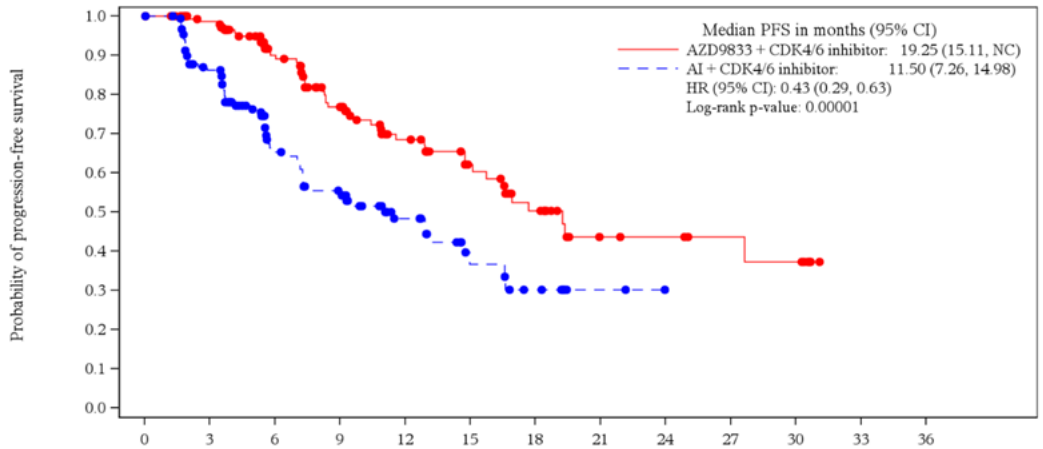
図 6　RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線（SERENA-6 試験、FAS）



Number of subjects at risk Month	000	003	006	009	012	015	018	021	024	027	030	033	Number of randomised subjects/number of events
AZD9833 + CDK4/6 inhibitor	157	138	105	82	55	41	26	11	9	7	6	0	157/71
AI + CDK4/6 inhibitor	158	124	73	55	29	17	7	3	1	0	0	0	158/100

Dots represents censored observations. 2-sided p-value.
DCO: 28 November 2024
Source: see Figure 14.2.1.2, SERENA-6 CSR. Module 5.3.5.1.

図 7　RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線（SERENA-6 試験、FAS）



Number of subjects at risk Month	000	003	006	009	012	015	018	021	024	027	030	033	Number of randomised subjects/number of events
AZD9833 + CDK4/6 inhibitor	157	140	104	77	49	34	23	10	9	7	6	0	157/47
AI + CDK4/6 inhibitor	158	119	61	46	27	12	7	2	0	0	0	0	158/65

Dots represents censored observations. 2-sided p-value (nominal).
DCO: 28 November 2024
Source: see Figure 14.2.1.4, SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1.

部分集団解析

層別化因子を含む全ての部分集団（各 CDK4/6 阻害薬［パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ］の種類、初回 ctDNA 検査又はその後の ctDNA 検査での *ESR1*m の検出、病変部位［内臓病変 vs 非内臓病変］、AI+CDK4/6 阻害薬の投与開始からランダム化までの期間［18 カ月未満又は 18 カ月以上］、及び最も頻度の高い 3 種類の *ESR1*m）において、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群を支持する一貫した治療効果（ハザード比は 1.0 を大幅に下回る）が認められた（SERENA-6 試験の CSR Table 14.2.1.11 参照、表 10）。

表 10　　治験責任（分担）医師評価による PFS、部分集団解析（SERENA-6 試験、FAS）

		Median PFS (months) (95% CI) [a]		HR (95% CI)
		Camizestrant + CDK4/6 inhibitor	AI + CDK4/6 inhibitor	
All patients		15.97 (12.71, 18.23)	9.23 (7.23, 9.53)	0.44 (0.31, 0.60)
Disease site				
Visceral disease	n/N (%)	32/65 (49.2)	37/64 (57.8)	
		14.75 (11.07, 18.40)	9.46 (5.55, 14.92)	0.57 (0.35, 0.92)
Non-visceral disease	n/N (%)	39/92 (42.4)	63/92 (68.5)	
		15.97 (11.66, 19.35)	7.39 (6.74, 9.36)	0.38 (0.25, 0.56)
***ESR1*m detectable**				
First ctDNA test	n/N (%)	36/82 (43.9)	56/79 (70.9)	
		15.74 (11.30, NC)	7.26 (4.67, 9.23)	0.32 (0.20, 0.49)
Subsequent ctDNA test	n/N (%)	35/75 (46.7)	44/79 (55.7)	
		15.97 (11.24, 16.92)	10.12 (7.33, 14.78)	0.64 (0.41, 0.99)
Time from initiation of CDK4/6 inhibitor + AI to randomisation				
<18 months	n/N (%)	28/50 (56.0)	29/46 (63.0)	
		11.24 (8.34, 16.62)	7.26 (3.91, 9.53)	0.60 (0.35, 1.01)
≥ 18 months	n/N (%)	43/105 (41.0)	69/110 (62.7)	
		16.76 (14.72, 21.88)	9.26 (7.16, 10.12)	0.39 (0.26, 0.58)
CDK4/6 inhibitor				
Palbociclib	n/N (%)	57/117 (48.7)	78/118 (66.1)	
		16.59 (13.01, 19.35)	9.30 (7.26, 11.04)	0.45 (0.32, 0.64)
Ribociclib	n/N (%)	4/23 (17.4)	13/23 (56.5)	
		NC (9.46, NC)	5.49 (3.84, 11.14)	0.27 (0.08, 0.77)
Abemaciclib	n/N (%)	10/15 (66.7)	9/15 (60.0)	
		7.36 (3.68, 16.43)	4.21 (3.52, NC)	0.63 (0.25, 1.59)
***ESR1*m first most frequent variant**				
D538G	n/N (%)	29/70 (41.4)	52/82 (63.4)	
		16.76 (12.91, 24.87)	7.33 (6.74, 9.30)	0.34 (0.21, 0.53)
***ESR1*m second most frequent variant**				
Y537S	n/N (%)	24/61 (39.3)	46/60 (76.7)	
		16.92 (11.30, NC)	7.26 (4.34, 9.53)	0.29 (0.17, 0.47)
***ESR1*m third most frequent variant**				
Y537N	n/N (%)	13/29 (44.8)	18/25 (72.0)	

表 10　　治験責任（分担）医師評価による PFS、部分集団解析（SERENA-6 試験、FAS）

		Median PFS (months) (95% CI) [a]		HR (95% CI)
		Camizestrant + CDK4/6 inhibitor	AI + CDK4/6 inhibitor	
		16.62 (5.42, NC)	9.36 (3.71, 14.59)	0.44 (0.21, 0.90)

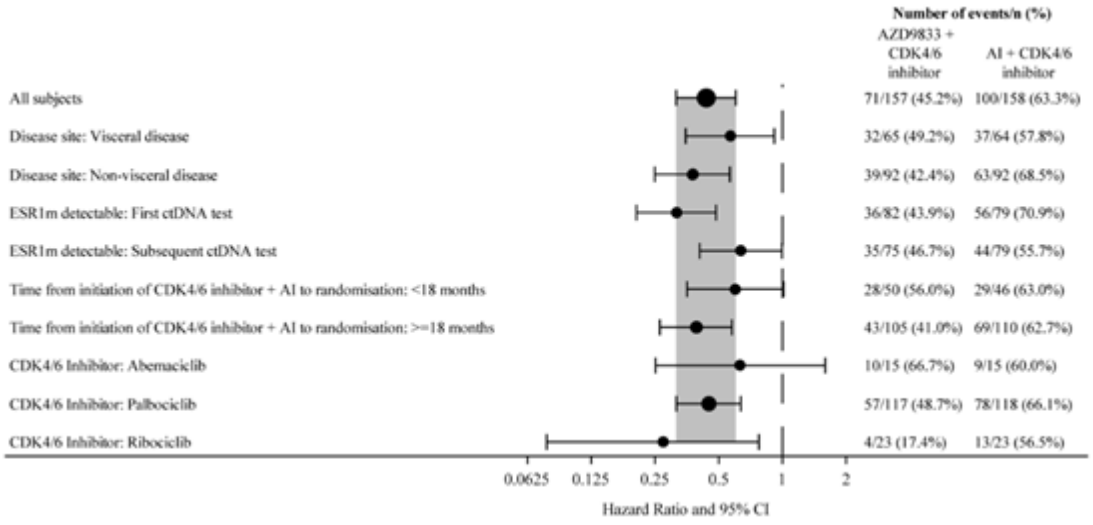
[a] Calculated using Kaplan-Meier method. For each subgroup level of a factor, the HR and 95% profile likelihood CIs are calculated from a Cox proportional hazards model with treatment, factor, and treatment-by-factor as the only covariates.

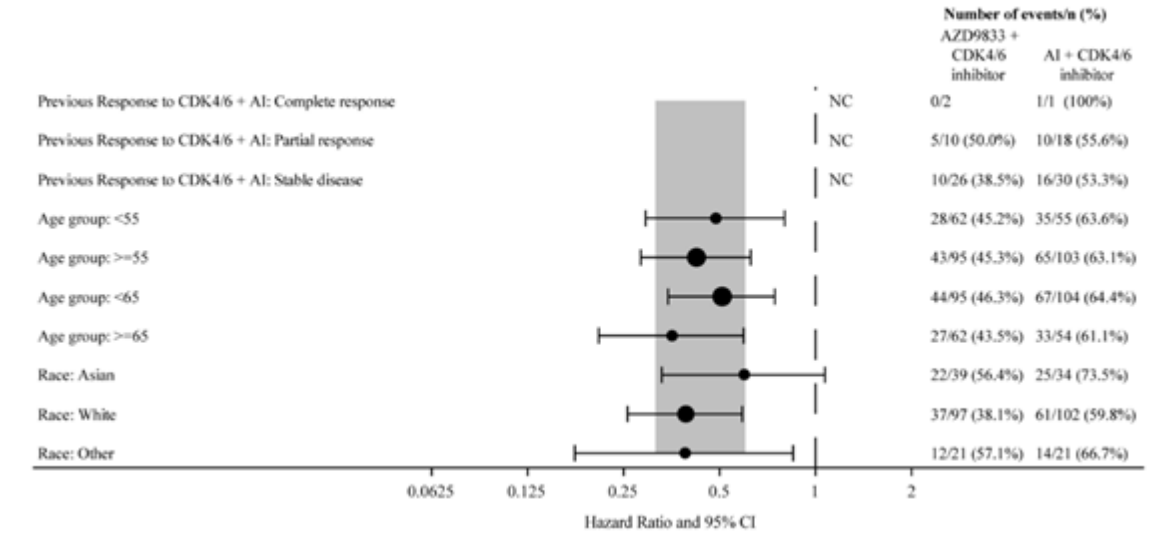
A HR < 1 favours camizestrant + CDK4/6 inhibitor. Hazard ratios and CIs are not produced for subgroups with < 20 events, except for CDK4/6 inhibitor subgroup. In such cases, only descriptive summaries are provided.

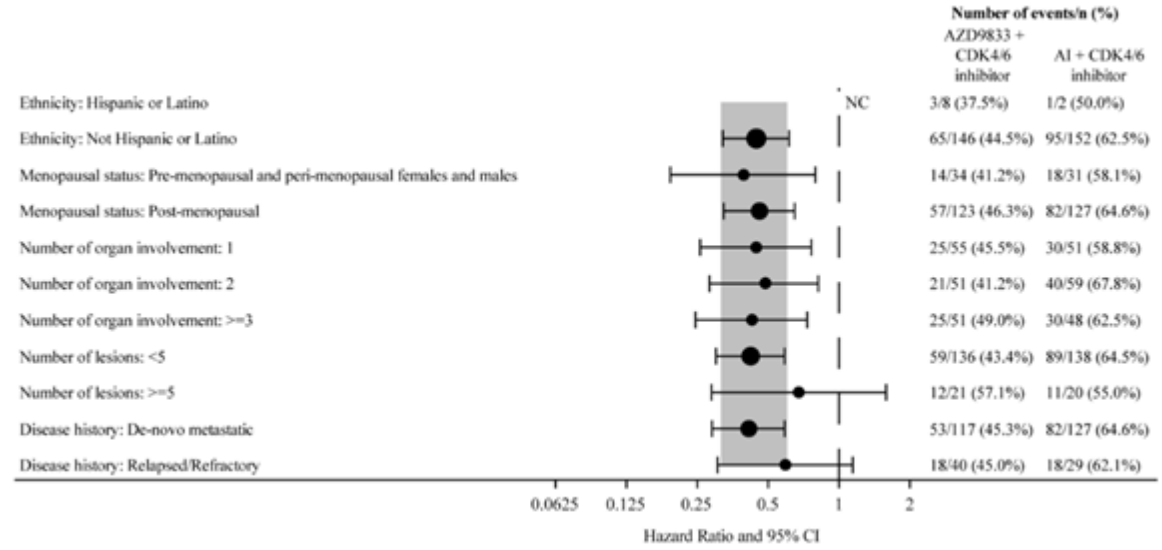
Subjects without a progression event or who progress after 2 or more consecutive missed visits following the last assessment (or randomisation) are censored at the date of last evaluable assessment.

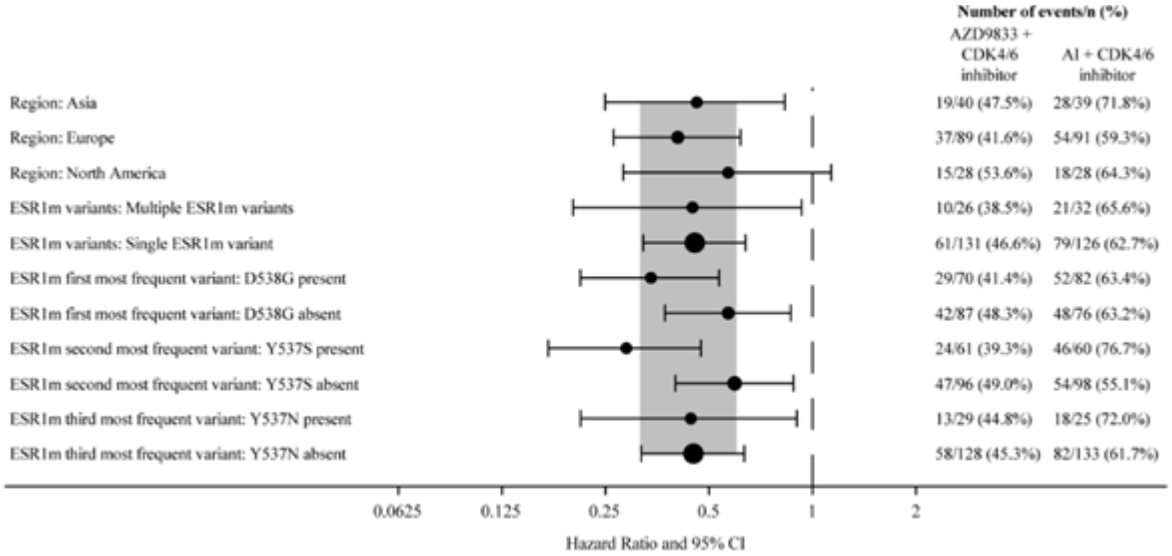
Source: see Table 14.2.1.11, SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1.

図 8　　RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による PFS、部分集団別のフォレストプロット（SERENA-6 試験、FAS）




Number of events/n (%)
AZD9833 + CDK4/6 inhibitor
AI + CDK4/6 inhibitor
Previous Response to CDK4/6 + AI: Complete response
NC
0/2
1/1 (100%)
Previous Response to CDK4/6 + AI: Partial response
NC
5/10 (50.0%)
10/18 (55.6%)
Previous Response to CDK4/6 + AI: Stable disease
NC
10/26 (38.5%)
16/30 (53.3%)
Age group: <55
28/62 (45.2%)
35/55 (63.6%)
Age group: >=55
43/95 (45.3%)
65/103 (63.1%)
Age group: <65
44/95 (46.3%)
67/104 (64.4%)
Age group: >=65
27/62 (43.5%)
33/54 (61.1%)
Race: Asian
22/39 (56.4%)
25/34 (73.5%)
Race: White
37/97 (38.1%)
61/102 (59.8%)
Race: Other
12/21 (57.1%)
14/21 (66.7%)
0.0625
0.125
0.25
0.5
1
2
Hazard Ratio and 95% CI


Number of events/n (%)
AZD9833 + CDK4/6 inhibitor
AI + CDK4/6 inhibitor
Ethnicity: Hispanic or Latino
NC
3/8 (37.5%)
1/2 (50.0%)
Ethnicity: Not Hispanic or Latino
65/146 (44.5%)
95/152 (62.5%)
Menopausal status: Pre-menopausal and peri-menopausal females and males
14/34 (41.2%)
18/31 (58.1%)
Menopausal status: Post-menopausal
57/123 (46.3%)
82/127 (64.6%)
Number of organ involvement: 1
25/55 (45.5%)
30/51 (58.8%)
Number of organ involvement: 2
21/51 (41.2%)
40/59 (67.8%)
Number of organ involvement: >=3
25/51 (49.0%)
30/48 (62.5%)
Number of lesions: <5
59/136 (43.4%)
89/138 (64.5%)
Number of lesions: >=5
12/21 (57.1%)
11/20 (55.0%)
Disease history: De-novo metastatic
53/117 (45.3%)
82/127 (64.6%)
Disease history: Relapsed/Refractory
18/40 (45.0%)
18/29 (62.1%)
0.0625
0.125
0.25
0.5
1
2
Hazard Ratio and 95% CI


Number of events/n (%)
AZD9833 + CDK4/6 inhibitor
AI + CDK4/6 inhibitor
Region: Asia
19/40 (47.5%)
28/39 (71.8%)
Region: Europe
37/89 (41.6%)
54/91 (59.3%)
Region: North America
15/28 (53.6%)
18/28 (64.3%)
ESR1m variants: Multiple ESR1m variants
10/26 (38.5%)
21/32 (65.6%)
ESR1m variants: Single ESR1m variant
61/131 (46.6%)
79/126 (62.7%)
ESR1m first most frequent variant: D538G present
29/70 (41.4%)
52/82 (63.4%)
ESR1m first most frequent variant: D538G absent
42/87 (48.3%)
48/76 (63.2%)
ESR1m second most frequent variant: Y537S present
24/61 (39.3%)
46/60 (76.7%)
ESR1m second most frequent variant: Y537S absent
47/96 (49.0%)
54/98 (55.1%)
ESR1m third most frequent variant: Y537N present
13/29 (44.8%)
18/25 (72.0%)
ESR1m third most frequent variant: Y537N absent
58/128 (45.3%)
82/133 (61.7%)
0.0625
0.125
0.25
0.5
1
2
Hazard Ratio and 95% CI

HR (camizestrant + CDK4/6 inhibitor: AI + CDK4/6 inhibitor) and 95% CI.

A HR < 1 implies a lower risk of progression on camizestrant + CDK4/6 inhibitor.

The overall analysis was performed using a stratified Cox proportional hazards model, stratified by disease site, *ESR1*m status detectable at first versus subsequent ctDNA tests, and time from initiation of CDK4/6 inhibitor + AI to randomisation. Profile likelihood methods are used to calculate CIs. Estimates for all subgroup categories are from a Cox proportional hazards model with treatment, factor, and treatment-by-factor as the only covariates. Size of the circle is proportional to the number of events. Grey band represents the 95% CI for the overall (all subjects) HR.

Source: see Figure 14.2.1.12, SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1.

2.5.4.1.5.4 副次評価項目

有効性の副次評価項目である治験責任（分担）医師評価／RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく PFS2、OS、化学療法フリーの生存期間、TFST、及び TSST の結果は、有効性の主要評価項目である PFS の延長を更に支持するものであった。

PFS2

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬は、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較して、後治療開始後の 2 回目の病勢進行又は死亡のリスクを 48%低下させた（ハザード比：0.52、95% CI：0.33～0.81、p=0.00376）。これは、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬における PFS の延長が後治療期間を通して持続することを示しており、内分泌療法を早期に切り替えることのベネフィットを更に裏付けるものである。RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師による PFS2（画像診断に基づく客観的な病勢進行のみを考慮）は一貫しており、PFS2 の結果の頑健性が示された（表 11）。

DCO1 の時点で、PFS2 データ（情報分数 54%、イベント発現割合 27%）は、MTP で規定した p=0.0001 の境界を越えておらず、統計学的に有意ではなかった。PFS2 イベントが 158 件報告された時点で、PFS2 の主要解析を実施することとした。

表 11 ランダム化から PFS2 までの期間（SERENA-6 試験、FAS）

	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor N = 157	AI + CDK4/6 inhibitor N = 158
Total number of patients with events, n (%)	**38 (24.2)**	**47 (29.7)**
Median, months (95% CI) [a, b]	22.31 (20.30, NC)	19.06 (16.82, 24.34)
HR (95% CI; 99% CI); 2-sided p-value [c]	0.52 (0.33, 0.81; 0.21, 1.26); p = 0.00376	
PFS2 – Based on RECIST 1.1 [d]		
Number of patients with events, n (%)	31 (19.7)	40 (25.3)
Median, months (95% CI)	29.77 (28.85, NC)	21.42 (16.92, NC)
HR (95% CI); p-value	0.53 (0.32, 0.86); nominal p = 0.00918	

[a] The calculation is based on the Kaplan-Meier method.

[b] The confidence interval for second progression-free survival is derived based on Brookmeyer-Crowley method.

[c] The HR and its confidence interval are estimated using a stratified Cox proportional hazards model stratified by *ESR1*m detectable at first versus subsequent ctDNA tests and time from initiation of CDK4/6 inhibitor + AI to randomization. The same patient may have more than one type of progression event. A HR < 1 favours camizestrant + CDK4/6 inhibitor. The p-value is based on the stratified log-rank test, stratified by *ESR1*m detectable at first versus subsequent ctDNA tests and time from initiation of CDK4/6 inhibitor + AI to randomisation.

[d] The analysis is a repeat of the primary PFS2 analysis but the determination of second progression is assessed by investigator based on RECIST 1.1 (considering objective radiological progression only). A HR < 1 favours camizestrant + CDK4/6 inhibitor. The p-value is based on the stratified log-rank test, stratified by *ESR1*m status detectable at first vs subsequent ctDNA tests and time from initiation of CDK4/6 inhibitor + AI to randomisation.

Source: see Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.3, SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1.

治験実施計画書に基づき、治験責任（分担）医師は次の治療を計画中に、腫瘍の変異状態も考慮し、最新の National Comprehensive Cancer Network（NCCN）、European Society for Medical Oncology（ESMO）、Pan-Asian ESMO、又はその他の国際的に認識されたガイドラインに従うことを求められた。

PFS2 に影響を及ぼすその後の抗癌剤療法レジメンの概要を表 12 に示す。これらのレジメンは投与群間で概ね同様であった。化学療法を受けた患者の割合は、AI+CDK4/6 阻害薬群（22.9%）と比較して、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（45.6%）で高く、一方で、抗体薬物複合体の投与を受けた患者の割合は、AI+CDK4/6 阻害薬群（12.0%）と比較して、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（0%）で低く、治療アプローチの多様性を示す結果であった。

表 12　PFS2 に影響を及ぼすその後の抗癌剤療法レジメンの概要

Subsequent regimen	Camizestrant+CDK4/6 inhibitor N=57 n (%)	AI+CDK4/6 inhibitor N=83 n (%)
Antibody-drug conjugate	**0**	**10 (12.0)**
Sacituzumab govitecan	0	1 (1.2)
Trastuzumab deruxtecan	0	8 (9.6)
Datopotamab deruxtecan	0	1 (1.2)
Chemotherapy based regimen	**26 (45.6)**	**19 (22.9)**
Anthracycline-based regimen	3 (5.3)	2 (2.4)
Pyrimidine-based regimen	15 (26.3)	11 (13.3)
Taxane-based regimen	11 (19.3)	7 (8.4)
Vinca alkaloids and analogues	1 (1.8)	0
Endocrine therapy + targeted therapy	**21 (36.8)**	**35 (42.2)**
Aromatase inhibitors + CDK4/6 inhibitor	4 (7.0)	4 (4.8)
Endocrine therapy + mTOR inhibitor	12 (21.1)	10 (12.0)
Fulvestrant + CDK4/6 inhibitor	3 (5.3)	9 (10.8)
Fulvestrant + PIK3CA or AKT inhibitor	2 (3.5)	8 (9.6)
Oral SERD + targeted therapy	0	4 (4.8)
Endocrine monotherapy	**14 (24.6)**	**23 (27.7)**
Anti-estrogen	1 (1.8)	1 (1.2)
Aromatase inhibitors	4 (7.0)	2 (2.4)
Fulvestrant	6 (10.5)	12 (14.5)

表 12　　PFS2 に影響を及ぼすその後の抗癌剤療法レジメンの概要

Subsequent regimen	Camizestrant+CDK4/6 inhibitor N=57 n (%)	AI+CDK4/6 inhibitor N=83 n (%)
Oral SERD	0	8 (9.6)
Tamoxifen	3 (5.3)	0
Others [a]	**4 (7.0)**	**3 (3.6)**

[a] Others include poly (adp-ribose) polymerase inhibitors, bevacizumab, investigational agonist androgen receptor, abemaciclib monotherapy or pertuzumab.

Patients may have received more than one regimen. All categories reflect regimens containing the therapies without duplication.

Four additional patients were treated with radiotherapy after discontinuing study treatment (1 patient in camizestrant + CDK4/6 inhibitor and 3 patients in the AI + CDK4/6 inhibitor) and are not captured in the table. Only systemic therapy is reflected in this table.

Source: see IEMT 000063 Table 1, Module 5.3.5.3.

OS

DCO1 の時点で、OS イベントの発現割合は 12.4%であり、イベント数は 39 件であった。カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群を支持する数値的傾向が認められた（ハザード比：0.91、95% CI：0.48～1.73）。

TFST、TSST、及び化学療法フリーの生存期間

有効性の主要評価項目である PFS の延長と一貫して、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の投与により TFST 及び TSST も延長したことから、後治療でも PFS のベネフィットが概ね維持され、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬投与の長期的なベネフィットが支持された。

有効性の副次評価項目の詳細については、SERENA-6 試験の CSR 11.1.2 項及び 2.7.3.2.1.1.2 項を参照のこと。

表 13　　DCO1 における有効性に関する副次評価項目の要約（SERENA-6 試験、FAS）

	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor N = 157	AI + CDK4/6 inhibitor N = 158
TFST		
Total number of patients with events, n (%)	65 (41.4)	92 (58.2)
Median, months (95% CI) [a, b]	16.85 (15.97, 20.14)	10.41 (7.62, 11.50)
HR (95% CI) [c]	0.44 (0.31, 0.61)	
TSST		
Total number of patients with events, n (%)	45 (28.7)	52 (32.9)
Median, months (95% CI) [a, b]	21.52 (19.91, NC)	19.25 (14.98, 29.40)
HR (95% CI) [c]	0.62 (0.41, 0.93)	
Chemotherapy-free survival [d]		
Total number of patients with events, n (%)	45 (28.7)	44 (27.8)
Median, months (95% CI) [a, b]	21.59 (19.91, NC)	26.32 (18.20, NC)

表 13　　DCO1 における有効性に関する副次評価項目の要約（SERENA-6 試験、FAS）

	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor N = 157	AI + CDK4/6 inhibitor N = 158
HR (95% CI) [c]	0.88 (0.58, 1.34)	

[a] The calculation is based on the Kaplan-Meier method.

[b] The CI is derived based on Brookmeyer-Crowley method.

[c] The HR and its CI are estimated using a stratified Cox proportional hazards model stratified by disease site (only for TFST), *ESR1*m detectable at first versus subsequent ctDNA tests and time from initiation of AI + CDK4/6 inhibitor to randomisation. A HR < 1 favours camizestrant + CDK4/6 inhibitor.

[d] Agents considered as chemotherapy were prespecified by the sponsor. This analysis did not include ADCs as prespecified chemotherapy agents.

Source: see Table 6, SERENA-6, Module 2.7.3.

2.5.4.1.5.5　PRO

GHS/QoL 及び疼痛の悪化リスクは、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群でそれぞれ 46%及び 43%の臨床的に意味のある低下が認められ、TTD（中央値）は AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で延長した：

- GHS/QoL：ハザード比：0.54、95% CI：0.34～0.84、中央値：カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 20.96 カ月　vs AI+CDK4/6 阻害薬群 6.37 カ月
- 疼痛：ハザード比：0.57、95% CI：0.37～0.86、中央値：カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 16.56 カ月　vs AI+CDK4/6 阻害薬群 6.47 カ月。

PRO の結果は、カミゼストラント投与の全体的な臨床的ベネフィットを更に補完及び支持し、患者の観点でベネフィット・リスクプロファイルのエビデンスを示すものであった。詳細は、SERENA-6 試験の CSR 11.1.3 項及び 2.7.3.2.1.1.2 項を参照のこと。

2.5.4.2　その他の試験の有効性の結果

2.5.4.2.1　SERENA-1 試験

SERENA-1 試験はヒト初回投与試験であり、ER+/HER2-進行乳癌を有する閉経前及び閉経後の女性患者を対象にカミゼストラントの単剤療法（パート A 及び B）及び併用療法（パート C～L）を評価している。SERENA-1 試験では、既存の標準治療に対して難治性又は不耐性であった転移病変又は局所再発病変を有する患者を組み入れた。組み入れられた患者は、進行癌に対して化学療法 0～2 レジメン、内分泌療法 1～2 ライン（中央値）の前治療を受けており、大半は CDK4/6 阻害薬による前治療を受けていた（表 14）。

広範な治療歴があるにもかかわらず、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の併用は、ER+進行乳癌患者において有望な臨床効果を示した（表 14）。カミゼストラントとパルボシクリブ、アベマシクリブ、又は ribociclib の併用で認められた有効性の差は、CDK4/6 阻害薬の併用投与の各コホート間のベースライン特性及び前治療の不均一性により説明可能と考えられる。

SERENA-1 試験の結果の詳細は、2.7.3.2.2 項を参照のこと。

表 14　　患者背景、ベースライン特性、及び有効性データの要約（SERENA-1 試験）

	Number (%) of patients			
	Camizestrant 75 mg + palbociclib Parts C + D N = 25	Camizestrant 75 mg + abemaciclib Parts G + H N = 24	Camizestrant 75 mg + ribociclib 400 mg Parts K + L N = 28	Camizestrant 75 mg + ribociclib 600 mg Parts K + L N = 32
Median age, years (range)	58.0 (47 – 77)	61.0 (39 – 89)	58.0 (31 – 81)	55.0 (37 – 80)
Post-menopausal, n (%)	25 (100)	22 (91.7)	24 (85.7)	27 (84.4)
ECOG category 0, n (%)	10 (40.0)	11 (45.8)	14 (50.0)	17 (53.1)
Measurable disease, n (%)	17 (68.0)	19 (79.2)	18 (64.3)	24 (75.0)
Visceral disease, n (%) [a]	16 (64.0)	16 (66.7)	20 (71.4)	22 (68.8)
Number of prior hormonal regimens, median (range)	2.0 (0 – 4)	2.0 (1 – 5)	1.5 (0 – 4)	1.5 (0 – 5)
Number of prior cytotoxic chemotherapy regimens, median (range)	0 (0 – 2)	0 (0 – 2)	0 (0 – 1)	1.0 (0 – 2)
Prior chemotherapy, n (%)	12 (48.0)	11 (45.8)	7 (25.0)	17 (53.1)
Prior treatment with fulvestrant, n (%)	17 (68.0)	14 (58.3)	19 (67.9)	21 (65.6)
Prior treatment with CDK4/6 inhibitor, n (%) [b]	20 (80.0)	19 (79.2)	26 (92.9)	32 (100)
*ESR1*m detected at baseline, n (%)				
Detected	11 (44.0)	11 (45.8)	16 (57.1)	12 (37.5)
Not detected	14 (56.0)	12 (50.0)	12 (42.9)	20 (62.5)
Unknown	0	1 (4.2)	0	0
CBR at 24 weeks [c]	N = 25	N = 24	N = 27	N = 32
Number of patients with CBR at 24 weeks, n (%) [d]	7 (28.0)	15 (62.5)	15 (55.6)	16 (50.0)
80% CI [e]	16.32, 42.58	47.36, 75.94	41.51, 68.94	37.41, 62.59
PFS	N = 25	N = 24	N = 28	N = 32
Total number of events, n (%) [f]	18 (72.0)	17 (70.8)	14 (50.0)	17 (53.1)
Median, months (95% CI) [g]	3.71 (1.81, 5.65)	13.80 (5.32, 30.36)	8.15 (1.87, NC)	8.08 (1.97, NC)
ORR in patients with measurable disease at baseline [d]	N = 17	N = 19	N = 18	N = 24
Number of patients with objective response, n (%)	1 (5.9)	7 (36.8)	3 (16.7)	3 (12.5)

表 14　　患者背景、ベースライン特性、及び有効性データの要約（SERENA-1 試験）

	Number (%) of patients			
	Camizestrant 75 mg + palbociclib Parts C + D N = 25	Camizestrant 75 mg + abemaciclib Parts G + H N = 24	Camizestrant 75 mg + ribociclib 400 mg Parts K + L N = 28	Camizestrant 75 mg + ribociclib 600 mg Parts K + L N = 32
95% CI [e]	0.15, 28.69	16.29, 61.64	3.58, 41.42	2.66, 32.36

[a] Visceral disease included patients with disease site at baseline of adrenal, brain/central nervous system, oesophagus, liver, lung/respiratory, pancreas, spleen, cardiovascular, gall bladder, gastrointestinal, genitourinary, and identified terms under other metastatic sites.

[b] Patients may have received more than one prior CDK4/6 inhibitor.

[c] Percentages were calculated from the number of patients in the evaluable for response set. Percentage of patients who had a best objective response of complete response or partial response in the first 25 weeks (which allowed for a late assessment within the assessment window) or who had stable disease for at least 23 weeks after start of treatment (which allowed for an early assessment within the assessment window). Evaluable for response set: All dosed patients with a non-missing RECIST v1.1 assessment at baseline (whether measurable or non-measurable) (as per SAP Edition 4).

[d] Responses excluded unconfirmed responses.

[e] CIs calculated using the exact Clopper-Pearson method.

[f] Progression events that occurred after the DCO date of the statistical analysis were censored at the time of their last evaluable RECIST v1.1 assessment and therefore excluded in the number of events.

[g] Calculated using Kaplan-Meier method. CI was calculated using the exact Clopper-Pearson method.

Source: see Table 7, Module 2.7.3.

2.5.4.2.2　SERENA-2 試験

SERENA-2 試験は、非盲検ランダム化第 II 相試験であり、カミゼストラント（75、150、及び 300 mg、1 日 1 回経口投与）単剤療法の有効性及び安全性を、ER+/HER2-進行乳癌の閉経後女性患者を対象に、承認されている用法・用量で投与したフルベストラントと比較して評価した。化学療法及び／又は内分泌療法による前治療歴を有する患者を組入れ可としたが、進行癌に対する治療としては化学療法及び内分泌療法はそれぞれ 1 ラインまでとした。CDK4/6 阻害薬による前治療を有する患者は組入れ可とした。

合計 240 例がランダム化され、投与を受けた。年齢分布は予測したとおり、投与群間で均衡がとれており、患者集団の約半数（118 例［49.2%］）が 50 歳以上 65 歳未満であった。患者の大部分は白人であった（226 例［94.2%］）。試験デザインに基づき、患者の約半数（119 例［49.6%］）は CDK4/6 阻害薬による前治療歴を有していた。これら進行乳癌患者の大部分（224 例［93.3%］）は転移を有する疾患であった。試験登録時点で 1 つ以上の *ESR1*m が検出された患者は 88 例（36.7%）であり、フルベストラント投与群でわずかに高かった（73 例中 35 例［47.9%］）。

試験実施中に、第 I 相試験である SERENA-1 試験のカミゼストラント単剤投与のデータをレビューした結果、150 mg を超える用量では ORR、24 週時点の CBR、及び PFS に関して有効性の増強は認められなかった。これに基づき、治験依頼者は 20■ 年 ■ 月 ■ 日に SERENA-2 試験のカミゼストラント 300 mg 群への組入れを締め切る決定を行った。

カミゼストラント 75 mg 群は、内分泌療法による前治療後に再発又は進行が認められた進行乳癌の閉経後女性患者に対して、フルベストラント群と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長を示した。PFS の中央値は、カミゼストラント 75 mg 群で 7.2 カ月（90% CI：3.7～10.9）、フルベストラント群で 3.7 カ月（90% CI：2.0～6.0）であった（ハザード比：0.59、90% CI：0.42～0.82、p=0.0167）。CDK4/6 阻害薬による前治療歴を有する患者における PFS の中央値は、フルベストラント群［2.1 カ月（90% CI：1.9～3.7）］と比較して、カミゼストラント 75 mg 群［5.5 カ月（90% CI：3.7～10.9）］で延長した（ハザード比：0.49、90% CI：0.31～0.75）。*ESR1*m が検出された患者における PFS の中央値は、カミゼストラント 75 mg 群（22 例）で 6.3 カ月（90% CI：3.4～12.9）、フルベストラント群（35 例）で 2.2 カ月（90% CI：1.9～3.8）であった（ハザード比：0.33、90% CI：0.18～0.58）。

カミゼストラントは、CDK4/6 阻害薬による治療後に進行した患者や *ESR1*m が検出された患者等、前治療歴を有する内分泌感受性進行乳癌患者において、フルベストラントを上回る単剤投与での臨床的有効性を示した。

SERENA-2 試験の結果の詳細については、2.7.3.2.3 項を参照のこと。

2.5.5　安全性の概括評価

申請効能・効果におけるカミゼストラントと CDK4/6 阻害薬の併用療法の安全性及び忍容性は、主に第 III 相試験である SERENA-6 試験（評価資料）のデータに基づいている。更に、カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬の併用投与及びカミゼストラント単剤投与の併合データを用いて、安全性及び忍容性のリスクを特定した。

主な非臨床試験の所見

非臨床作用機序試験の結果は、洞房結節の過分極活性化環状ヌクレオチド依存性（HCN）チャネル電流／ペースメーカー電流をカミゼストラントが減少させることにより心拍数が減少するという仮説を支持している（2.7.4.1.1 項参照）。臨床では、徐脈事象（洞性徐脈及び徐脈を含む）は、カミゼストラントの特定されたリスクである。

有色ラットを用いた網膜電図による網膜機能の評価では、暗順応下の b 波の振幅の減少（桿体双極細胞活性の低下を示す）並びに明順応下の b 波の振幅及び潜時の増加が示された。これらの影響は可逆的であり、病理組織学的検査では眼構造の損傷を伴わず、臨床用量 75 mg の約 5 倍のカミゼストラント濃度で認められた（2.7.4.1.1 項参照）。臨床では、視覚への影響は、カミゼストラントの特定されたリスクである。

イヌでは、カミゼストラントとアトロピンの併用投与により、アトロピンの血漿中及び脳中曝露量が有意に増加した。これは、アトロピンの代謝が阻害されたためと考えられ、イヌに特異的である可能性が高い。ヒトでは、カミゼストラントがアトロピン曝露量の有意な増加を引き起こす可能性は低く、アトロピンの併用投与は注意を要するが許容される（2.7.4.1.1 項参照）。

主な臨床試験の所見

SERENA-6 試験では、カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬の併用投与の忍容性は良好であった。この安全性プロファイルは、これまでのカミゼストラントでの臨床経験及び各国で承認されている添付文書に記載されている各 CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の安全性プロファイルと一貫していた。新たな安全性シグナルは報告されなかった。

- **有害事象：**カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 93.5%、AI+CDK4/6 阻害薬群で 87.1%に認められた。最もよく見られた有害事象（発現割合 20%以上）は、好中球減少症及び好中球数減少等の血液毒性、並びに光視症であった。
- **CTCAE グレード 3 以上の有害事象：**AI+CDK4/6 阻害薬群と比較して、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で発現割合が高かったが（60.0% vs 45.8%）、EAIR は同程度であった（117.3 vs 110.9）。主な CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（発現割合：23.2% vs 16.8%、EAIR：31.3 vs 30.0）及び好中球数減少（発現割合：22.6% vs 17.4%、EAIR：28.6 vs 32.4）であった。
- **重篤な有害事象：**いずれの投与群でも発現割合は低く、同程度であり（10.3% vs 12.3%）、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で治験薬の投与中止に至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：**いずれの投与群でもカミゼストラント／AI の投与中止に至った有害事象の発現割合は非常に低かった（1.3% vs 1.9%）。
- **注目すべき有害事象：**
  - 徐脈事象：大部分の徐脈事象は無症候性かつ早期に認められ、時間依存的に発現し、心拍数は約 14 日間にわたり徐々に低下した後、最低値に達して安定した。

CTCAE グレード 3 以上の徐脈事象は報告されず、徐脈事象により治験薬投与を中止した患者はいなかった。

– 視覚への影響：短時間（60 秒以下）で、主に午前中及び夜に多く報告された。日常生活動作への影響は最小限又は軽度であった。視覚への影響のために治験薬投与を中止した患者はおらず、視覚への影響が認められた患者の眼科検査の結果、カミゼストラントに起因する眼に対する構造的影響又は臨床的に意味のある視力の変化を示す所見は認められなかった。

以上より、SERENA-6 試験の結果は、AI+CDK4/6 阻害薬による一次治療中に *ESR1*m が検出された HR+/HER2-進行乳癌患者において、カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬の併用投与を支持するものであった。

2.5.5.1　安全性データの収集、解析、及び併合方法

申請者は、世界中の規制要件を満たすようにデザインされた頑健かつ厳格な安全性報告手順を実施している。カミゼストラントにおける医薬品の安全監視活動は継続的に実施され、世界医薬品安全データベース、臨床試験データ、及び公表文献の定期的な評価を実施している。

本申請を支持する臨床試験での安全性データ収集及び解析方法は、一般的なものであった（2.7.4.1.1.3 項参照）。

2.5.5.1.1　併合方法

申請効能・効果におけるカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の安全性及び忍容性データの主要解析は、第 III 相試験である SERENA-6 試験のデータの事前に計画された中間解析（DCO1）（DCO 日：2024 年 11 月 28 日）に基づいており、310 例（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬を投与された 155 例及び AI+CDK4/6 阻害薬を投与された 155 例）の患者を対象としている。

SERENA-6 試験（評価資料）に加えて、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団（263 例）及びカミゼストラント単剤投与併合集団（117 例）を併合したデータセットにより、申請効能・効果におけるカミゼストラントと CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の併用療法の安全性及び忍容性が更に裏付けられている。

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団は、対象患者集団におけるカミゼストラントと CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の併用療法の安全性及び忍容性に関する頑健なエビデンスとなる。カミゼストラント単剤投与併合集団は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の併用療法の安全性プロファイルに対するカミゼストラントの寄与をより明確にするために用いられる。本申請の安全性に係る記載を支持するために用いた臨床試験データの併合方法の概要を表 15 に示す。

表 15　　安全性データの併合方法

	カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬投与併合集団	カミゼストラント単剤投与併合集団
対象患者	• パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブのいずれかと併用してカミゼストラント 75 mg 1 日 1 回投与を 1 回以上受けた患者の併合集団を対象とした。 • パルボクリシブ、ribociclib、又はアベマシクリブのいずれかを 1 回以上投与され、カミゼストラントを投与されなかった患者は除外した。	• カミゼストラント 75 mg 1 日 1 回の単剤投与を 1 回以上受けた患者の併合集団を対象とした。 • その他の用量のカミゼストラント投与を受けた患者は除外した。
投与群	• 全 CDK4/6 阻害薬 　° カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬（263 例） • 個々の CDK4/6 阻害薬 　° カミゼストラント+パルボシクリブ（141 例） 　° カミゼストラント+ribociclib（83 例） 　° カミゼストラント+アベマシクリブ（39 例）	カミゼストラント（117 例）
併合集団に含めた試験	SERENA-6 試験（155 例）及び SERENA-1 試験（パート C、D、G、H、K、及び L［108 例］）	SERENA-1 試験（パート A 及び B［24 例］）、SERENA-2 試験（74 例）、国内第 I 相試験（7 例）、並びに中国第 I 相試験（12 例）

2.5.5.2　　安全性結果の評価

本項では、特に記載がない限り、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 vs AI+CDK4/6 阻害薬群の順にデータを提示する。

2.5.5.2.1　　曝露状況、人口統計学的特性、及びその他のベースライン特性

SERENA-6 試験

PFS の延長と一貫して、総投与期間の中央値は AI と比較してカミゼストラントで長く（10.22 カ月 vs 6.31 カ月）、曝露期間は投与期間を通して AI と比較してカミゼストラントで長かった。CDK4/6 阻害薬の総投与期間は、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で長かった（10.12 カ月 vs 6.31 カ月）。

また、カミゼストラントの総投与期間と実投与期間は同程度であり、投与中断期間は最小限であったことが示された。更に、カミゼストラント／AI 及び個々の CDK4/6 阻害薬の相対用量強度の中央値は同程度であり、いずれの投与群でも 97%を超えていた（カミゼストラント／AI：99.55% vs 99.68%、パルボシクリブ：97.60% vs 99.70%、ribociclib：各群 100.00%、及びアベマシ

クリブ：98.98% vs 99.12%）。これらのデータから、カミゼストラントの併用投与の忍容性プロファイルは良好であり、AI からカミゼストラントへの切替えは、パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブの投与量に影響を及ぼさないことが示唆された。

併合データ

両治験薬（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬）及びカミゼストラントの曝露期間は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団と比較して SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で長かった。また、カミゼストラントの曝露期間は、カミゼストラント単剤投与併合集団と比較して SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で長かった。

これは、試験デザイン及び試験対象集団が異なることから予想されたものであった。併合集団には第 I 相及び第 II 相試験が含まれており、これらの試験では、試験への組入れ時に AI+CDK4/6 阻害薬による一次治療を受けており、治療効果を示していた患者を対象とした SERENA-6 試験と比較して、概して前治療数がより多かった。全体として、SERENA-6 試験で治験薬（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬）を投与された患者数及び全体の曝露期間は、当該治療におけるカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の安全性プロファイルを明らかにするのに十分であると考えられる。

SERENA-6 試験における患者のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、両投与群間で均衡がとれていた。また、下記の例外を除き、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬投与群と併合集団との間においても均衡がとれていた。下記の例外は、主に併合集団及び SERENA-6 試験での個々の試験の性質に基づくものであった。

- 肝臓病変を有する患者の割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団（33.1%）及びカミゼストラント単剤投与併合集団（29.9%）と比較して SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（16.8%）で低かった。
- 進行癌に対する化学療法による前治療歴を有する患者の割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団（19.8%）及びカミゼストラント単剤投与併合集団（18.8%）と比較して SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（3.9%）で低かった。

SERENA-6 試験の安全性データを併合集団と比較して解釈する際には、試験対象集団におけるこれらの差を慎重に考慮すべきである。試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性の詳細は、SERENA-6 試験の CSR 12.1 項、2.7.4.1.2 項、及び 2.7.4.1.3 項を参照のこと。

2.5.5.2.2　有害事象

2.5.5.2.2.1　カテゴリー別の有害事象

SERENA-6 試験

有害事象（グレード及び因果関係を問わない）の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 93.5%、AI+CDK4/6 阻害薬群で 87.1%であった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で高かった（60.0% vs 45.8%、表 16）。この結果は予想されたことであり、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で治験薬の曝露期間が長かったことと一貫していたが（本概括評価本体 2.5.5.2.1 項参照）、曝露期間で調整した結果は同程度であった（CTCAE グレード 3 以上の有害事象の EAIR：117.3 vs 110.9、表 21）。両投与群で認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象の大部分は、CDK4/6 阻害薬に関連した血液毒性によるものであった。重篤な有害事象の発

現割合は低く、投与群間で均衡がとれていた。カミゼストラント／AI の投与中止に至った有害事象の発現割合（1.3% vs 1.9%）は非常に低く、投与群間で均衡がとれていた。更に、CDK4/6 阻害薬の減量に至った有害事象の発現割合は両投与群で同程度であり（11.6% vs 11.0%）、CDK4/6 阻害薬の投与中止に至った有害事象の発現割合も両投与群で低かった（両投与群で 1.3%）。

併合データ

SERENA-6 試験では曝露期間が長かったが、各カテゴリーにおける有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団、及びカミゼストラント単剤投与併合集団で概ね同程度であった。唯一の例外は CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合であり、カミゼストラント単剤投与併合集団で低かった。この差の主な原因は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群及びカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団で CTCAE グレード 3 以上の有害事象として報告された CDK4/6 阻害薬に関連する血液毒性によるものであった（本概括評価本体 2.5.5.2.2.3 項参照）。

詳細は 2.7.4.2.1 項を参照のこと。

表 16　　有害事象の要約（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Combo Therapy Pool	Monotherapy Pool
	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [a]	AI + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [a]	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263) n (%) [a]	Camizestrant (N = 117) n (%) [a]
Any AE	**145 (93.5)**	**135 (87.1)**	**252 (95.8)**	**100 (85.5)**
AE possibly related to camizestrant/AI [b]	96 (61.9)	63 (40.6)	186 (70.7)	79 (67.5)
AE possibly related to CDK4/6 inhibitor [c]	113 (72.9)	96 (61.9)	213 (81.0)	NA
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	**93 (60.0)**	**71 (45.8)**	**165 (62.7)**	**20 (17.1)**
AE of CTCAE Grade 3 or higher, possibly related to camizestrant/AI [b]	11 (7.1)	8 (5.2)	22 (8.4)	4 (3.4)
AE of CTCAE Grade 3 or higher, possibly related to CDK4/6 inhibitor [c]	79 (51.0)	55 (35.5)	135 (51.3)	NA
Any AE with outcome of death	**3 (1.9)**	**0**	**4 (1.5)**	**0**
AE with outcome of death, possibly related to camizestrant/AI [b]	1 (0.6)	0	1 (0.4)	0
Any SAE (including events with outcome of death)	**16 (10.3)**	**19 (12.3)**	**34 (12.9)**	**15 (12.8)**
SAE (including events with outcome of death), possibly related to camizestrant/AI [b]	1 (0.6)	5 (3.2)	3 (1.1)	4 (3.4)
SAE (including events with outcome of death), leading to discontinuation of camizestrant/AI	0	2 (1.3)	0	1 (0.9)
Any AE leading to discontinuation of camizestrant/AI	**2 (1.3)**	**3 (1.9)**	**3 (**1.1**)**	**3 (2.6)**
Any AE leading to dose modification of camizestrant				
AE leading to dose interruption of camizestrant/AI	34 (21.9)	22 (14.2)	60 (22.8)	23 (19.7)
AE leading to dose reduction of camizestrant/AI [d]	9 (5.8)	2 (1.3)	9 (3.4)	3 (2.6)

[a] Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

[b] Possibly related to camizestrant/AI, as assessed by the investigator.

[c] Possibly related to CDK4/6 inhibitor, as assessed by the investigator.

[d] Dose reductions of AI in the control arm refer to dose reduction in camizestrant placebo.

Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

Note: AEs with an onset date on/after date of first dose; AEs with onset date prior to dosing which worsen after dosing and AEs occurring up to 28 days following date of last dose.

CTCAE version 4.0 in SERENA-1 and version 5.0 in SERENA-2, -6 and China, Japan Phase I studies.

Source: see Table 2.7.4.3.1b, Table 2.7.4.3.9.2b, and Table 2.7.4.3.10.2b; ISS Module 5.3.5.3.

2.5.5.2.2.2　よく見られる有害事象

SERENA-6 試験

SERENA-6 試験で最もよく見られた有害事象は、これまでのカミゼストラントの臨床経験及び個々の CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、及びアベマシクリブ）の既知の安全性プロファイルと一貫していた。

最もよく見られた有害事象（発現割合 20%以上）は、血液毒性（好中球減少症及び好中球数減少）及び光視症であった（表 17）。血液毒性の発現割合は、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で高かったが、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で曝露期間が長いことによるものであると考えられた。胃腸関連事象（悪心及び下痢）の発現割合は、AI+CDK4/6 阻害薬群でより高かった。関節痛、疲労、及び背部痛の発現割合は投与群間で同程度であり、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で曝露期間が長くなっても、これらの有害事象の発現割合が増加しなかったことを示している。

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群と AI+CDK4/6 阻害薬群の曝露期間の差を考慮するため、EAIR も算出した。EAIR は、有害事象が発現した患者数を、当該投与群の全患者の有害事象リスク時の総曝露期間（日数）で除した値に 365.25 を乗じ、更に 100 を乗じた値と定義した。

曝露期間で調整したとき、血液毒性の発現率は投与群間で同程度であったが、頭痛、悪心、関節痛、下痢、疲労、及び背部痛等の有害事象の発現率は、AI+CDK4/6 阻害薬群でより高かった（表 17）。

詳細は 2.7.4.2.1.1 項を参照のこと。

併合データ

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団で最もよく見られた有害事象（発現割合 20%以上）は、好中球減少症、好中球数減少、光視症、悪心、及び下痢であった。悪心及び下痢の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団で高かった。曝露期間で調整したとき、併合データで下痢及び悪心の発現率は高いままであった。この差は、SERENA-1 試験と SERENA-6 試験の間の対象集団の差に起因する可能性が高く、SERENA-1 試験の患者では、概して進行癌に対する前治療数がより多かった（表 17）。

併合データから、カミゼストラント+パルボシクリブ併合集団、カミゼストラント+ribociclib 併合集団、及びカミゼストラント+アベマシクリブ併合集団で認められた血液関連の有害事象（好中球減少症、好中球数減少、白血球数減少、及び貧血）、胃腸関連の有害事象（悪心、下痢、及び嘔吐）、疲労、並びに頭痛の発現割合は、個々の CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、及びアベマシクリブ）の添付文書の記載に基づく安全性プロファイルと同様であった。この結果は、カミゼストラントがこれらの CDK4/6 阻害薬の有害事象プロファイルに顕著な影響を与えないことを示すものである。

カミゼストラント単剤投与併合集団で最もよく見られた有害事象（発現割合 10%以上）は、貧血、洞性徐脈、光視症、悪心、下痢、及び視力障害であった（表 17）。これらのよく見られた有害事象の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団と概ね同程度であった。この結果は、カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬の併用投与による毒性の増加が認められなかったことを示すものである。

最もよく見られた有害事象の詳細は、2.7.4.2.1.1 項を参照のこと。

表 17　最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）及びEAIR（SERENA-6試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [EAIR] [a, b]	AI+ CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]
Patients with any AE	145 (93.5) [800.9]	135 (87.1) [575.2]	252 (95.8) [1171.6]	100 (85.5) [655.3]
好中球減少症	45 (29.0) [41.1]	38 (24.5) [45.8]	88 (33.5) [54.1]	2 (1.7) [2.1]
好中球数減少	42 (27.1) [35.9]	31 (20.0) [39.0]	67 (25.5) [37.9]	4 (3.4) [4.3]
光視症	31 (20.0) [26.4]	12 (7.7) [12.6]	61 (23.2) [34.7]	16 (13.7) [18.8]
貧血	27 (17.4) [21.1]	26 (16.8) [28.5]	43 (16.3) [22.1]	18 (15.4) [19.8]
関節痛	25 (16.1) [19.8]	27 (17.4) [30.7]	45 (17.1) [24.0]	9 (7.7) [10.2]
疲労	24 (15.5) [18.2]	22 (14.2) [24.3]	52 (19.8) [28.5]	8 (6.8) [8.5]
ドライアイ	18 (11.6) [13.6]	11 (7.1) [11.4]	26 (9.9) [13.0]	2 (1.7) [2.1]
白血球数減少	17 (11.0) [12.7]	9 (5.8) [9.5]	29 (11.0) [14.3]	3 (2.6) [3.1]
悪心	15 (9.7) [11.2]	22 (14.2) [23.3]	54 (20.5) [28.9]	14 (12.0) [15.6]
背部痛	15 (9.7) [10.7]	16 (10.3) [16.7]	28 (10.6) [13.4]	8 (6.8) [8.7]
下痢	14 (9.0) [10.1]	17 (11.0) [18.4]	54 (20.5) [30.1]	12 (10.3) [14.0]
頭痛	12 (7.7) [8.7]	20 (12.9) [22.6]	24 (9.1) [11.8]	8 (6.8) [9.2]
嘔吐	12 (7.7) [8.6]	11 (7.1) [11.1]	36 (13.7) [17.9]	6 (5.1) [6.5]
無力症	12 (7.7) [8.7]	7 (4.5) [7.0]	35 (13.3) [17.2]	10 (8.5) [11.3]
咳嗽	11 (7.1) [7.9]	5 (3.2) [5.0]	34 (12.9) [17.0]	8 (6.8) [8.8]
視力障害	6 (3.9) [4.2]	3 (1.9) [3.0]	27 (10.3) [13.5]	12 (10.3) [13.8]
洞性徐脈	4 (2.6) [2.8]	0	34 (12.9) [17.0]	18 (15.4) [21.0]

[a] Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

[b] Exposure Adjusted Incident Rate (EAIR) is defined as the number of subjects with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all subjects in given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100.

Table is sorted in descending frequency for preferred term (camizestrant + CDK4/6 inhibitor from SERENA-6).

Patients with multiple AEs are counted once for each preferred term.

Note: AEs with an onset date on/after date of first dose; AEs with onset date prior to dosing which worsen after dosing and AEs occurring up to 28 days following date of last dose

Source: see Table 2.7.4.3.4b; ISS Module 5.3.5.3.

表 18　カミゼストラント+パルボシクリブで最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）及びEAIR（SERENA-6試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + palbociclib (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]	AI + palbociclib (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + palbociclib (N = 141) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]
Patients with any AE	112 (95.7) [748.1]	104 (88.9) [568.5]	135 (95.7) [858.7]	100 (85.5) [655.3]

表 18　カミゼストラント+パルボシクリブで最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）及びEAIR（SERENA-6試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + palbociclib (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]	AI + palbociclib (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + palbociclib (N = 141) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]
好中球数減少	39 (33.3) [41.1]	26 (22.2) [40.7]	48 (34.0) [47.7]	4 (3.4) [4.3]
好中球減少症	36 (30.8) [40.2]	28 (23.9) [41.4]	47 (33.3) [49.2]	2 (1.7) [2.1]
光視症	24 (20.5) [24.0]	10 (8.5) [12.8]	28 (19.9) [25.7]	16 (13.7) [18.8]
関節痛	21 (17.9) [20.1]	21 (17.9) [29.4]	24 (17.0) [21.3]	9 (7.7) [10.2]
貧血	20 (17.1) [18.9]	19 (16.2) [25.1]	23 (16.3) [20.1]	18 (15.4) [19.8]
ドライアイ	17 (14.5) [15.6]	8 (6.8) [9.9]	18 (12.8) [15.3]	2 (1.7) [2.1]
疲労	17 (14.5) [15.2]	17 (14.5) [22.9]	22 (15.6) [18.5]	8 (6.8) [8.5]
白血球数減少	16 (13.7) [14.4]	6 (5.1) [7.6]	17 (12.1) [14.1]	3 (2.6) [3.1]
背部痛	13 (11.1) [11.1]	12 (10.3) [15.2]	14 (9.9) [11.1]	8 (6.8) [8.7]
悪心	13 (11.1) [11.7]	17 (14.5) [21.8]	17 (12.1) [14.3]	14 (12.0) [15.6]
ほてり	12 (10.3) [10.7]	6 (5.1) [7.5]	12 (8.5) [9.8]	7 (6.0) [7.9]
便秘	10 (8.5) [8.4]	14 (12.0) [17.6]	13 (9.2) [10.2]	9 (7.7) [9.9]
下痢	10 (8.5) [8.6]	13 (11.1) [16.9]	13 (9.2) [10.5]	12 (10.3) [14.0]
頭痛	9 (7.7) [7.7]	15 (12.8) [20.7]	11 (7.8) [8.9]	8 (6.8) [9.2]
視力障害	5 (4.3) [4.2]	2 (1.7) [2.4]	10 (7.1) [8.0]	12 (10.3) [13.8]
洞性徐脈	3 (2.6) [2.5]	0	7 (5.0) [5.4]	18 (15.4) [21.0]

[a] Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

[b] EAIR is defined as the number of subjects with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all subjects in given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100.

Table is sorted in descending frequency by preferred term (camizestrant + palbociclib from SERENA-6).

Patients with multiple AEs are counted once for each preferred term.

Note: AEs with an onset date on/after date of first dose; AEs with onset date prior to dosing which worsen after dosing and AEs occurring up to 28 days following date of last dose

Source: see Table 2.7.4.3.4a; ISS Module 5.3.5.3.

表 19　カミゼストラント+ ribociclibで最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）及びEAIR（SERENA-6試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + ribociclib (N = 23) n (%) [EAIR] [a, b]	AI + ribociclib (N = 23) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + ribociclib (N = 83) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]
Patients with any AE	20 (87.0) [1063.3]	21 (91.3) [979.6]	80 (96.4) [1893.7]	100 (85.5) [655.3]
好中球減少症	8 (34.8) [89.3]	7 (30.4) [80.6]	34 (41.0) [108.2]	2 (1.7) [2.1]
貧血	6 (26.1) [54.6]	3 (13.0) [30.6]	15 (18.1) [35.7]	18 (15.4) [19.8]

表 19　カミゼストラント+ ribociclibで最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）及びEAIR（SERENA-6試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + ribociclib (N = 23) n (%) [EAIR] [a, b]	AI + ribociclib (N = 23) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + ribociclib (N = 83) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]
光視症	5 (21.7) [50.6]	1 (4.3) [9.6]	27 (32.5) [84.4]	16 (13.7) [18.8]
疲労	4 (17.4) [36.7]	2 (8.7) [20.8]	16 (19.3) [38.6]	8 (6.8) [8.5]
関節痛	3 (13.0) [26.4]	4 (17.4) [42.5]	14 (16.9) [34.1]	9 (7.7) [10.2]
下痢	2 (8.7) [16.4]	3 (13.0) [33.9]	18 (21.7) [45.0]	12 (10.3) [14.0]
心電図ＱＴ延長	2 (8.7) [17.0]	2 (8.7) [20.5]	13 (15.7) [33.2]	8 (6.8) [8.7]
頭痛	2 (8.7) [17.2]	5 (21.7) [57.4]	5 (6.0) [11.5]	8 (6.8) [9.2]
悪心	2 (8.7) [16.6]	1 (4.3) [9.9]	26 (31.3) [68.3]	14 (12.0) [15.6]
好中球数減少	2 (8.7) [17.0]	4 (17.4) [45.0]	11 (13.3) [27.2]	4 (3.4) [4.3]
血小板減少症	2 (8.7) [16.1]	2 (8.7) [19.5]	9 (10.8) [20.3]	2 (1.7) [2.1]
硝子体浮遊物	2 (8.7) [17.4]	0	12 (14.5) [28.3]	5 (4.3) [5.4]
無力症	1 (4.3) [8.4]	1 (4.3) [9.8]	15 (18.1) [37.6]	10 (8.5) [11.3]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.3) [8.4]	3 (13.0) [32.0]	8 (9.6) [18.6]	4 (3.4) [4.3]
浮動性めまい	1 (4.3) [7.9]	0	9 (10.8) [21.5]	9 (7.7) [10.1]
ドライアイ	1 (4.3) [8.1]	3 (13.0) [34.0]	3 (3.6) [6.6]	2 (1.7) [2.1]
筋痙縮	1 (4.3) [8.1]	3 (13.0) [33.5]	4 (4.8) [8.8]	2 (1.7) [2.1]
洞性徐脈	1 (4.3) [8.2]	0	22 (26.5) [61.9]	18 (15.4) [21.0]
視力障害	1 (4.3) [8.2]	1 (4.3) [9.9]	10 (12.0) [24.1]	12 (10.3) [13.8]
嘔吐	1 (4.3) [7.9]	1 (4.3) [9.8]	14 (16.9) [34.0]	6 (5.1) [6.5]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (13.0) [32.9]	10 (12.0) [23.3]	9 (7.7) [9.8]
背部痛	0	3 (13.0) [30.3]	7 (8.4) [15.8]	8 (6.8) [8.7]
咳嗽	0	1 (4.3) [9.8]	14 (16.9) [34.8]	8 (6.8) [8.8]
呼吸困難	0	2 (8.7) [20.1]	12 (14.5) [28.1]	5 (4.3) [5.4]
高血圧	0	2 (8.7) [20.1]	10 (12.0) [23.6]	5 (4.3) [5.2]
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	0	0	9 (10.8) [20.9]	6 (5.1) [6.5]
霧視	0	4 (17.4) [42.0]	1 (1.2) [2.2]	3 (2.6) [3.2]

[a] Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

[b] EAIR is defined as the number of subjects with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all subjects in given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100.

Table is sorted in descending frequency by preferred term (camizestrant + ribociclib from SERENA-6).
Patients with multiple AEs are counted once for each preferred term.

Note: AEs with an onset date on/after date of first dose; AEs with onset date prior to dosing which worsen after dosing and AEs occurring up to 28 days following date of last dose
Source: see Table 2.7.4.3.4a; ISS Module 5.3.5.3.

表 20　カミゼストラント+アベマシクリブで最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）及びEAIR（SERENA-6試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + abemaciclib (N = 15) n (%) [EAIR] [a, b]	AI + abemaciclib (N = 15) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + abemaciclib (N = 39) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]
Patients with any AE	13 (86.7) [1036.7]	10 (66.7) [329.6]	37 (94.9) [2366.8]	100 (85.5) [655.3]
疲労	3 (20.0) [33.7]	3 (20.0) [45.2]	14 (35.9) [62.8]	8 (6.8) [8.5]
咳嗽	3 (20.0) [31.2]	0	12 (30.8) [35.9]	8 (6.8) [8.8]
関節炎	2 (13.3) [22.5]	0	3 (7.7) [7.6]	0
背部痛	2 (13.3) [19.9]	1 (6.7) [14.5]	7 (17.9) [18.3]	8 (6.8) [8.7]
下痢	2 (13.3) [20.7]	1 (6.7) [14.7]	23 (59.0) [156.4]	12 (10.3) [14.0]
インフルエンザ様疾患	2 (13.3) [19.5]	0	5 (12.8) [12.5]	0
光視症	2 (13.3) [25.9]	1 (6.7) [14.8]	6 (15.4) [17.2]	16 (13.7) [18.8]
回転性めまい	2 (13.3) [25.4]	0	2 (5.1) [5.1]	1 (0.9) [1.0]
硝子体浮遊物	2 (13.3) [21.8]	1 (6.7) [14.0]	3 (7.7) [7.4]	5 (4.3) [5.4]
腹痛	1 (6.7) [9.1]	2 (13.3) [28.8]	6 (15.4) [18.1]	2 (1.7) [2.1]
脱毛症	1 (6.7) [9.3]	0	4 (10.3) [11.3]	4 (3.4) [4.4]
貧血	1 (6.7) [9.1]	4 (26.7) [70.3]	5 (12.8) [13.2]	18 (15.4) [19.8]
関節痛	1 (6.7) [9.7]	2 (13.3) [28.2]	7 (17.9) [20.5]	9 (7.7) [10.2]
無力症	1 (6.7) [9.2]	0	7 (17.9) [17.4]	10 (8.5) [11.3]
血中クレアチニン増加	1 (6.7) [9.3]	1 (6.7) [14.7]	7 (17.9) [18.9]	1 (0.9) [1.0]
浮動性めまい	1 (6.7) [9.2]	1 (6.7) [14.8]	7 (17.9) [17.7]	9 (7.7) [10.1]
味覚不全	1 (6.7) [9.5]	0	6 (15.4) [18.1]	0
頭痛	1 (6.7) [9.7]	0	8 (20.5) [22.5]	8 (6.8) [9.2]
好中球数減少	1 (6.7) [9.6]	1 (6.7) [15.0]	8 (20.5) [22.6]	4 (3.4) [4.3]
好中球減少症	1 (6.7) [9.1]	3 (20.0) [45.0]	7 (17.9) [19.7]	2 (1.7) [2.1]
そう痒症	1 (6.7) [9.5]	0	6 (15.4) [17.2]	6 (5.1) [6.6]
発熱	1 (6.7) [9.5]	0	5 (12.8) [13.8]	4 (3.4) [4.3]
嘔吐	1 (6.7) [9.2]	2 (13.3) [30.2]	9 (23.1) [25.8]	6 (5.1) [6.5]
白血球数減少	1 (6.7) [9.6]	2 (13.3) [35.0]	5 (12.8) [13.4]	3 (2.6) [3.1]
尿路感染	1 (6.7) [9.6]	1 (6.7) [15.1]	9 (23.1) [28.3]	9 (7.7) [9.9]
上腹部痛	0	0	4 (10.3) [9.9]	2 (1.7) [2.1]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	5 (12.8) [13.0]	4 (3.4) [4.3]
アスパラギン酸アミ	0	2 (13.3) [30.4]	6 (15.4) [15.3]	9 (7.7) [9.8]

表 20　　カミゼストラント+アベマシクリブで最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）及びEAIR（SERENA-6試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + abemaciclib (N = 15) n (%) [EAIR] [a, b]	AI + abemaciclib (N = 15) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + abemaciclib (N = 39) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]
ノトランスフェラーゼ増加				
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	6 (15.4) [16.8]	7 (6.0) [7.5]
食欲減退	0	1 (6.7) [14.0]	9 (23.1) [27.0]	6 (5.1) [6.5]
ドライアイ	0	0	5 (12.8) [13.6]	2 (1.7) [2.1]
皮膚乾燥	0	0	4 (10.3) [10.6]	3 (2.6) [3.2]
転倒	0	0	4 (10.3) [10.3]	2 (1.7) [2.1]
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (13.3) [29.8]	1 (2.6) [2.4]	1 (0.9) [1.0]
高血圧	0	0	5 (12.8) [15.4]	5 (4.3) [5.2]
流涙増加	0	0	5 (12.8) [15.2]	1 (0.9) [1.0]
筋肉痛	0	0	4 (10.3) [10.1]	3 (2.6) [3.3]
悪心	0	4 (26.7) [64.9]	11 (28.2) [37.3]	14 (12.0) [15.6]
四肢痛	0	1 (6.7) [15.8]	4 (10.3) [10.2]	3 (2.6) [3.2]
血小板数減少	0	1 (6.7) [16.2]	6 (15.4) [16.0]	3 (2.6) [3.1]
洞性徐脈	0	0	5 (12.8) [14.2]	18 (15.4) [21.0]
視力障害	0	0	7 (17.9) [21.3]	12 (10.3) [13.8]
体重減少	0	0	5 (12.8) [14.4]	2 (1.7) [2.1]

[a] Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

[b] EAIR is defined as the number of subjects with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all subjects in given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100.

Table is sorted in descending frequency by preferred term (camizestrant + abemaciclib from SERENA-6).

Patients with multiple AEs are counted once for each preferred term.

Note: AEs with an onset date on/after date of first dose; AEs with onset date prior to dosing which worsen after dosing and AEs occurring up to 28 days following date of last dose

Source: see Table 2.7.4.3.4a; ISS Module 5.3.5.3.

2.5.5.2.2.3　　重症度別有害事象

SERENA-6 試験

CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、AI+CDK4/6 阻害薬群（45.8%）と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（60.0%）で高く、これは主に CDK4/6 阻害薬でよく見られる血液毒性によるものであった。曝露期間で調整したとき、CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率は投与群間で同程度であった（EAIR：117.3 vs 110.9）（表 21）。

最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の因果関係を問わない有害事象（発現割合 5%以上）は、好中球減少症（23.2% vs 16.8%）、好中球数減少（22.6% vs 17.4%）、白血球数減少（7.1% vs 1.3%）、及び貧血（4.5% vs 5.2%）であった（表 21）。

CTCAE グレード 3 以上の血液関連の有害事象の発現割合は、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で高かったものの、CTCAE グレード 3 以上の臨床検査値関連の有害事象（ヘモグロビン値、リンパ球数、好中球数、及び血小板数）の発現割合は、投与群間で同程度であった（SERENA-6 試験の CSR Table 31 参照）。

カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬を併用しても、既知の CDK4/6 阻害薬における CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合からの増加は認められなかった。

- **パルボシクリブの併用：**曝露期間で調整したとき、CDK4/6 阻害薬に関連する CTCAE グレード 3 以上の血液毒性（好中球減少症、好中球数減少、白血球数減少、貧血）の発現率は投与群間で同程度であった（表 22）。
- **ribociclib の併用：**カミゼストラント／AI+ribociclib を併用投与された患者において、QT 延長及び肝機能に関連する有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった（表 23）。
- **アベマシクリブの併用：**カミゼストラント／AI+アベマシクリブを併用投与された患者において、CTCAE グレード 3 以上の下痢又は悪心は認められなかった（表 24）。

併合データ

CTCAE グレード 3 以上の有害事象の種類及び発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団で同程度であり、最もよく見られた有害事象は、主に好中球減少症や好中球数減少等の血液毒性であった。一方、カミゼストラント単剤投与併合集団では、CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は低く、好中球減少症及び好中球数減少は 1 例での発現であったことから、カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬の併用で認められたこれらの有害事象は CDK4/6 阻害薬に関連していることが示された（表 21）。

表 21　最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び EAIR（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [EAIR] [a, b]	AI+ CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]
Patients with any AE of CTCAE Grade ≥ 3	93 (60.0) [117.3]	71 (45.8) [110.9]	165 (62.7) [152.9]	20 (17.1) [23.3]
好中球減少症	36 (23.2) [31.3]	26 (16.8) [30.0]	67 (25.5) [38.5]	1 (0.9) [1.0]
好中球数減少	35 (22.6) [28.6]	27 (17.4) [32.4]	49 (18.6) [26.3]	1 (0.9) [1.1]
白血球数減少	11 (7.1) [7.9]	2 (1.3) [2.0]	16 (6.1) [7.6]	0
貧血	7 (4.5) [4.8]	8 (5.2) [8.0]	7 (2.7) [3.2]	1 (0.9) [1.0]
白血球減少症	4 (2.6) [2.8]	2 (1.3) [2.0]	4 (1.5) [1.8]	1 (0.9) [1.0]
血小板減少症	3 (1.9) [2.1]	0	3 (1.1) [1.4]	0
低カリウム血症	2 (1.3) [1.4]	1 (0.6) [1.0]	3 (1.1) [1.4]	1 (0.9) [1.1]
リンパ球数減少	2 (1.3) [1.4]	0	5 (1.9) [2.3]	0

表 21　最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び EAIR（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [EAIR] [a, b]	AI+ CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]
肺炎	2 (1.3) [1.4]	0	3 (1.1) [1.4]	0
尿路感染	2 (1.3) [1.4]	0	2 (0.8) [0.9]	0
背部痛	1 (0.6) [0.7]	0	3 (1.1) [1.4]	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.6) [0.7]	0	4 (1.5) [1.8]	1 (0.9) [1.1]
高血圧	1 (0.6) [0.7]	2 (1.3) [2.0]	7 (2.7) [3.2]	3 (2.6) [3.1]
高トリグリセリド血症	1 (0.6) [0.7]	0	2 (0.8) [0.9]	0
肺塞栓症	1 (0.6) [0.7]	1 (0.6) [1.0]	2 (0.8) [0.9]	0
失神	1 (0.6) [0.7]	0	2 (0.8) [0.9]	0
嘔吐	1 (0.6) [0.7]	1 (0.6) [1.0]	2 (0.8) [0.9]	0
腹痛	0	1 (0.6) [1.0]	3 (1.1) [1.4]	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (1.1) [1.4]	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.6) [1.0]	2 (0.8) [0.9]	0
下痢	0	1 (0.6) [1.0]	4 (1.5) [1.8]	0
呼吸困難	0	1 (0.6) [1.0]	2 (0.8) [0.9]	0
疲労	0	1 (0.6) [1.0]	2 (0.8) [0.9]	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.9) [3.0]	0	0

[a] Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

[b] EAIR is defined as the number of subjects with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all subjects in given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100.

Table is sorted in descending frequency by preferred term (camizestrant + CDK4/6 inhibitor from SERENA-6).

Patients with multiple AEs are counted once for each preferred term.

Note: AEs with an onset date on/after date of first dose; AEs with onset date prior to dosing which worsen after dosing and AEs occurring up to 28 days following date of last dose

CTCAE version 4.0 in SERENA-1 and version 5.0 in Serena-2 and -6

Source: Table 2.7.4.3.6b; ISS Module 5.3.5.3.

表 22　カミゼストラント+パルボシクリブで最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び EAIR（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + palbociclib (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]	AI + palbociclib (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + palbociclib (N = 141) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]
Patients with any AE of CTCAE Grade ≥ 3	79 (67.5) [128.7]	54 (46.2) [105.2]	97 (68.8) [148.9]	20 (17.1) [23.3]
好中球数減少	32 (27.4) [31.9]	22 (18.8) [32.5]	36 (25.5) [33.3]	1 (0.9) [1.1]
好中球減少症	31 (26.5) [33.1]	21 (17.9) [29.9]	40 (28.4) [39.8]	1 (0.9) [1.0]
白血球数減少	10 (8.5) [8.6]	2 (1.7) [2.5]	10 (7.1) [7.9]	0
貧血	4 (3.4) [3.3]	5 (4.3) [6.1]	4 (2.8) [3.0]	1 (0.9) [1.0]
白血球減少症	3 (2.6) [2.5]	2 (1.7) [2.5]	3 (2.1) [2.3]	1 (0.9) [1.0]
血小板減少症	3 (2.6) [2.5]	0	3 (2.1) [2.3]	0
低カリウム血症	2 (1.7) [1.6]	1 (0.9) [1.2]	2 (1.4) [1.5]	1 (0.9) [1.1]
リンパ球数減少	2 (1.7) [1.6]	0	2 (1.4) [1.5]	0
肺炎	2 (1.7) [1.6]	0	3 (2.1) [2.3]	0
尿路感染	2 (1.7) [1.6]	0	2 (1.4) [1.5]	0
背部痛	1 (0.9) [0.8]	0	2 (1.4) [1.5]	0
高血圧	1 (0.9) [0.8]	1 (0.9) [1.2]	3 (2.1) [2.3]	3 (2.6) [3.1]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	3 (2.6) [3.6]	0	0

[a] Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

[b] EAIR is defined as the number of subjects with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all subjects in given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100.

Table is sorted in descending frequency by preferred term (camizestrant + palbociclib from SERENA-6).

Patients with multiple AEs are counted once for each preferred term.

Note: AEs with an onset date on/after date of first dose; AEs with onset date prior to dosing which worsen after dosing and AEs occurring up to 28 days following date of last dose

CTCAE version 4.0 in SERENA-1 and version 5.0 in SERENA-2 and -6

Source: see Table 2.7.4.3.6a; ISS Module 5.3.5.3.

表 23　カミゼストラント+ribociclib で最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び EAIR（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + ribociclib (N = 23) n (%) [EAIR] [a, b]	AI + ribociclib (N = 23) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + ribociclib (N = 83) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]
Patients with any AE of CTCAE Grade ≥ 3	10 (43.5) [124.2]	13 (56.5) [187.9]	44 (53.0) [173.7]	20 (17.1) [23.3]

表 23　カミゼストラント+ribociclib で最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び EAIR（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + ribociclib (N = 23) n (%) [EAIR] [a, b]	AI + ribociclib (N = 23) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + ribociclib (N = 83) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]
好中球減少症	5 (21.7) [48.4]	5 (21.7) [54.2]	22 (26.5) [61.7]	1 (0.9) [1.0]
貧血	2 (8.7) [15.9]	2 (8.7) [19.7]	2 (2.4) [4.3]	1 (0.9) [1.0]
好中球数減少	2 (8.7) [17.0]	4 (17.4) [45.0]	9 (10.8) [21.7]	1 (0.9) [1.1]
心電図ＱＴ延長	1 (4.3) [8.2]	0	4 (4.8) [8.8]	1 (0.9) [1.1]
下痢	0	0	2 (2.4) [4.3]	0
呼吸困難	0	0	2 (2.4) [4.3]	0
高血圧	0	1 (4.3) [9.5]	1 (1.2) [2.2]	3 (2.6) [3.1]
リンパ球数減少	0	0	3 (3.6) [6.6]	0
白血球数減少	0	0	4 (4.8) [8.8]	0

[a] Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

[b] EAIR is defined as the number of subjects with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all subjects in given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100.

Table is sorted in descending frequency by preferred term (camizestrant + ribociclib from SERENA-6).

Patients with multiple AEs are counted once for each preferred term.

Note: AEs with an onset date on/after date of first dose; AEs with onset date prior to dosing which worsen after dosing and AEs occurring up to 28 days following date of last dose

CTCAE version 4.0 in SERENA-1 and version 5.0 in SERENA-2, -4 and -6

Source: see Table 2.7.4.3.6a; ISS Module 5.3.5.3.

表 24　カミゼストラント+アベマシクリブで最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び EAIR（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + abemaciclib (N = 15) n (%) [EAIR] [a, b]	AI + abemaciclib (N = 15) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + abemaciclib (N = 39) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]
Patients with any AE of CTCAE Grade ≥ 3	4 (26.7) [40.5]	4 (26.7) [68.8]	24 (61.5) [137.6]	20 (17.1) [23.3]
好中球数減少	1 (6.7) [9.6]	1 (6.7) [15.0]	4 (10.3) [10.9]	1 (0.9) [1.1]
白血球数減少	1 (6.7) [9.6]	0	2 (5.1) [5.1]	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (7.7) [7.6]	0
下痢	0	0	2 (5.1) [4.8]	0
疲労	0	1 (6.7) [14.0]	2 (5.1) [5.0]	0
高血圧	0	0	3 (7.7) [8.1]	3 (2.6) [3.1]

表 24　カミゼストラント+アベマシクリブで最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び EAIR（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + abemaciclib (N = 15) n (%) [EAIR] [a, b]	AI + abemaciclib (N = 15) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + abemaciclib (N = 39) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]
好中球減少症	0	0	5 (12.8) [13.1]	1 (0.9) [1.0]

[a] Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

[b] EAIR is defined as the number of patients with AEs divided by the total number of days at risk for AEs across all patients in given group, multiplied by 365.25 multiplied by 100.

Table is sorted in descending frequency by preferred term (camizestrant + abemaciclib from SERENA-6).

Patients with multiple AEs are counted once for each preferred term.

Note: AEs with an onset date on/after date of first dose; AEs with onset date prior to dosing which worsen after dosing and AEs occurring up to 28 days following date of last dose.

CTCAE version 4.0 in SERENA-1 and version 5.0 in SERENA-2, -6.

Source: see Table 2.7.4.3.6a; ISS Module 5.3.5.3.

2.5.5.2.3　死亡、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

2.5.5.2.3.1　死亡

SERENA-6 試験

死因を問わない死亡例数は投与群間で同程度であり、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 20 例（12.9%）及び AI+CDK4/6 阻害薬群で 18 例（11.6%）であった。いずれの投与群でも、報告された死亡の大部分は病勢進行によるものであった（2.7.4.2.1.4 項参照）。

死亡に至った有害事象は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 2 例（1.3%）及び AI+CDK4/6 阻害薬群で 1 例（0.6%）に認められた。

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では、転帰死亡の重篤な有害事象が 3 例（1.9%）で 3 件（うち 2 例は上述）認められた。

- 1 例は貧血により死亡し、当該事象は治験薬と関連なしと判断され、主死因は対象疾患であった。
- もう 1 例は急性呼吸窮迫症候群により死亡し、当該事象も治験薬と関連なしと判断された。
- 最後の 1 例は Day 459 に突然死により死亡し、当該事象はカミゼストラントに関連すると判断された。患者は自宅で死亡し、死因は不明と判断された。患者は死亡前に胸背部痛により救急科を受診していた。剖検は実施されず、死亡診断書も入手不可であった（SERENA-6 試験の CSR 12.3.2 項参照）。

AI+CDK4/6 阻害薬群では、1 例（0.6%）がイレウスにより死亡し、当該事象は治験責任（分担）医師により AI に関連すると判断された。本事象は、安全性データ収集期間後（すなわち、治験薬の最終投与から 28 日より後に発現）に発現した（SERENA-6 試験の CSR 12.3.2 項参照）。

詳細は SERENA-6 試験の CSR 12.3.1 項を参照のこと。

併合データ

SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群の患者の他、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団で死亡した患者は 1 例のみであり、死因は「その他」と報告された（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.7.1b 参照）。

2.5.5.2.3.2　その他の重篤な有害事象

SERENA-6 試験

重篤な有害事象の発現例数は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 16 例（10.3%）及び AI+CDK4/6 阻害薬群で 19 例（12.3%）であった。いずれの投与群でも、重篤な有害事象に特定の発現傾向は認められなかった。発現例数 2 例以上の重篤な有害事象は、顎骨壊死、尿路感染（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群）、及び貧血（AI+CDK4/6 阻害薬群）であり、それぞれ 2 例に発現したが、その他の重篤な有害事象はいずれも 1 例のみに発現した（SERENA-6 の CSR Table 14.3.4.1.1 参照）。

併合データ

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団における重篤な有害事象の発現割合は低く、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群と同程度であった。重篤な有害事象の発現例数は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団で発熱が 3 例（1.1%）に発現した以外は、いずれの投与群でも 2 例以下であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.6.3b 参照）。

2.5.5.2.3.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

SERENA-6 試験

カミゼストラント／AI の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象の発現割合は非常に低く、投与群間で同程度であった（1.3%［2 例］ vs 1.9%［3 例］）。カミゼストラントの投与中止に至った有害事象は、胃食道逆流性疾患、胆汁うっ滞、及び肝細胞融解（いずれも 1 例）であった（SERENA-6 試験の CSR Table 14.3.5.1.1 参照）。CDK4/6 阻害薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象の発現割合は非常に低く、投与群間で同程度であった（いずれの投与群も 1.3%［2 例］）（2.7.4.2.1.6.1 項参照）。

併合データ

カミゼストラントの投与中止に至った有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（1.3%［2 例］）と同様に、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団（1.1%［3 例］）及びカミゼストラント単剤投与併合集団（2.6%［3 例］）で低く、同程度であったことから、カミゼストラントは単剤投与又は CDK4/6 阻害薬との併用投与のいずれにおいても忍容性が良好であることが示された（2.7.4.2.1.6.1 項参照）。

2.5.5.2.3.4　投与変更に至った有害事象

SERENA-6 試験

カミゼストラント／AI の投与変更に至った有害事象の発現割合（25.2% vs 14.8%）及び CDK4/6 阻害薬の投与変更に至った有害事象の発現割合（50.3% vs 38.7%）は、いずれも AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で高かった。この結果は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群ではカミゼストラント及び CDK4/6 阻害薬のいずれも曝露期間（中央値）が長かったためと考えられる（SERENA-6 の CSR 12.2.6 項参照）。

投与変更の大部分は投与中断であった：

- カミゼストラント／AI の投与中断に至った有害事象の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 21.9%及び AI+CDK4/6 阻害薬群で 14.2%であった。
    - 最もよく見られたカミゼストラント／AI の投与中断に至った有害事象（発現割合 1%以上）は、徐脈（単一の PT）（3.2% vs 0%）、好中球減少症及び嘔吐（各 1.9% vs 1.3%）、並びに肺炎（1.9% vs 0.6%）であった（SERENA-6 試験の CSR Table 14.3.2.10.1.1 参照）。
- CDK4/6 阻害薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 48.4%及び AI+CDK4/6 阻害薬群で 34.2%であった。
    - 最もよく見られた CDK4/6 阻害薬の投与中断に至った有害事象（発現割合 2%以上）は、好中球減少症（20.0% vs 11.6%）、好中球数減少（12.9% vs 14.8%）、肺炎（2.6% vs 0%）、白血球数減少（2.6% vs 0.6%）、及び貧血（1.3% vs 4.5%）であった（SERENA-6 試験の CSR Table 14.3.2.10.2.1 参照）。

カミゼストラント／プラセボの減量に至った有害事象の発現割合は、両投与群で低かった。

- カミゼストラント／プラセボの減量に至った有害事象を発現した患者数は少なかった（発現割合：5.8% vs 1.3%）。
    - 2 例以上に発現したカミゼストラント／プラセボの減量に至った有害事象は、徐脈（単一の PT）（1.9% vs 0%）及び心電図 QT 延長（1.9% vs 0%）のみであった（SERENA-6 試験の CSR Table 14.3.2.9.1.1 参照）。
- CDK4/6 阻害薬の減量に至った有害事象の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 11.6%及び AI+CDK4/6 阻害薬群で 11.0%であった。
    - 最もよく見られた CDK4/6 阻害薬の減量に至った有害事象（発現割合 2%以上）は、好中球数減少（5.2% vs 4.5%）及び好中球減少症（3.9% vs 4.5%）であった（SERENA-6 試験の CSR Table 14.3.2.9.2.1 参照）。

2.5.5.2.4　注目すべき有害事象

カミゼストラントの臨床開発プログラム全体で、注目すべき有害事象を徐脈事象（徐脈及び洞性徐脈を含むグループ化用語）及び視覚への影響（光視症、霧視、視力障害、複視、羞明、視覚保続、及びグレアを含むグループ化用語）とした。

試験期間中、カミゼストラント関連の徐脈事象及び視覚への影響並びにそれらの事象の発現割合、重症度、及び患者への潜在的な臨床的影響を評価し、特徴を明らかにするため、注目すべき

有害事象（徐脈事象及び視覚への影響）を設定し、情報を収集した。特に症候性事象（徐脈事象についてはCTCAEグレード2以上）に注目し、これらの注目すべき有害事象の解析に最適なデータを収集した。

2.5.5.2.4.1 視覚への影響

カミゼストラントが眼の構造的変化及び日常生活に及ぼす影響について包括的な解析を行うため、SERENA-6試験において、注目すべき有害事象（視覚への影響）の包括的な評価、眼科検査、及び視覚に関連するQoL（視覚症状評価質問票［VSAQ］及びNational Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire［NEI-VFQ-25］による）を実施した。

その結果、カミゼストラント投与に伴う視覚への影響は短時間（60秒以下）で、午後（日中）と比較して午前中及び夜に多く報告された。視覚への影響が認められた患者における日常生活動作への影響は最小限又は軽度であった。視覚への影響に関する患者データの眼科的評価の結果、カミゼストラント投与に関連する眼の構造的影響又は臨床的に意味のある視力の変化を示す所見は認められなかった。

SERENA-6試験

視覚への影響の特性

視覚への影響（グループ化用語）の発現割合は、AI+CDK4/6阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6阻害薬群で高かった（31.6%［49例］ vs 16.1%［25例］）。カミゼストラント+CDK4/6阻害薬群49例で発現した視覚への影響のほとんど（44例、89.8%）がCTCAEグレード1の有害事象であり、CTCAEグレード2の有害事象は4例（8.2%）のみであった。カミゼストラント+CDK4/6阻害薬群155例中1例にCTCAEグレード3の光視症が報告された。本事象は夜間に人工照明下で発現し、可逆的であった。カミゼストラント+CDK4/6阻害薬群で最もよく見られた視覚への影響（PT）は、光視症（発現割合20.0%）であった。視覚への影響により、カミゼストラント+CDK4/6阻害薬群4例（2.6%）がカミゼストラントの投与を中断したが、これらの影響による減量又は投与中止は認められなかった。視覚への影響は、認められても発現時期は通常早期であり、最初の視覚への影響の発現までの期間の中央値はカミゼストラント+CDK4/6阻害薬群で8日であった。DCO1の時点で、カミゼストラント+CDK4/6阻害薬群で視覚への影響を発現した患者の大部分（75.5%）の転帰は、回復又は軽快であった。

PROデータ

VSAQでは、ベースライン時点で両投与群ともに患者の16%に視覚症状が認められた。治験薬の投与開始後に視覚への影響が認められても、発現時期は早期であった。視覚への影響が報告された患者数は、両投与群ともに2週目に増加し（AI+CDK4/6阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6阻害薬群で多かった）、その後安定した。視覚への影響が認められた回数は週に3回以下であり、持続時間は短く（1分未満）、「少し悩まされた」又は「まったく悩まなかった」と回答した患者が多かった。日常生活動作への影響は最小限から軽度であり、経時的な悪化を示すエビデンスは認められなかった。視覚への影響は可逆的であり、投与開始4週後に視覚への影響が認められた患者は、両投与群ともに7%未満であった。

NEI-VFQ-25総合スコアで測定した患者報告による視覚関連の健康状態は、評価期間中安定しており、投与群間で同程度であった。また、Week 52での患者報告による運転困難、役割制限、及び色覚異常の程度にベースラインからの変化は認められなかった。

眼科検査

ベースライン時、臨床的に必要な場合、及び治験薬投与終了後に、近見及び遠見の最良矯正視力、細隙灯検査、瞳孔対光反射、外眼筋の動き、眼圧、対立視野、拡張眼底検査、及び光干渉断層撮影を含む総合的な眼科的評価を実施した。

いずれの投与群においても、全ての評価で 90%超の視覚が正常なままか、臨床的に重要でない変化が認められたのみであった。臨床的に重要な所見はまれで（各投与群で 6%未満）、片側性かつ非進行性であり、発現割合は両投与群で同程度であった。両側性又は進行性の 3 段階以上の遠見の最良矯正視力の低下、治験薬に関連すると判断された視野欠損、又は臨床的に重要な高眼圧症が認められた患者はいなかった。眼の構造的評価（眼底検査及び光干渉断層撮影）では、網膜神経及び視神経の完全性が維持されており、認められた異常は機能的変化を伴わない単独の異常であったことが示された。治験薬の減量若しくは投与中止に至った有害事象、又は重篤な有害事象は認められなかった。

以上より、これらの結果から、眼の構造及び機能が維持されており、カミゼストラントの投与に関連した視覚に関する安全性シグナルは認められなかったことが示された。

併合データ

視覚への影響（グループ化用語）の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（31.6%）とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団（39.9%）及びカミゼストラント単剤投与併合集団（29.1%）で同程度であった。これらの事象は主に CTCAE グレード 1（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団 36.9%及びカミゼストラント単剤投与併合集団 28.2%、以下同順）であり、CTCAE グレード 2 の有害事象の発現割合はそれぞれ 2.7%及び 0.9%であった。最もよく見られた視覚への影響（PT）は、光視症（23.2%及び 13.7%）であった。カミゼストラントの投与中断に至った視覚への影響は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団で 4 例（1.5%）に認められたが、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団及びカミゼストラント単剤投与併合集団で、カミゼストラントの減量又は投与中止に至った視覚への影響を発現した患者はいなかった。いずれの投与群でも、視覚への影響のほとんどは安全性に関する追跡調査時点で回復していた。

詳細は 2.7.4.2.1.7.1.2 項を参照のこと。

2.5.5.2.4.2　徐脈事象

カミゼストラントの非臨床での毒性所見及び臨床プログラム全体で認められた安全性所見に基づき、徐脈事象はカミゼストラントの特定されたリスクであり、更なるリスク評価のため、SERENA-6 試験において注目すべき有害事象として設定された。

カミゼストラントの投与を受けた患者では、用量依存的な心拍数の減少が認められた。大部分の徐脈事象は無症候性かつ早期に認められ、時間依存的に発現した。心拍数は約 14 日間にわたり徐々に低下した後、最低値に達して安定した。心拍数は、治験薬の投与中断又は中止後、概して同様の時間経過でベースライン値まで回復した。カミゼストラントに関連すると判断された徐脈事象は、PR 又は QRS 間隔の変動と関連しておらず（すなわち、房室伝導又は心室内伝導のいずれにも影響を及ぼすというエビデンスは認められない）、血圧（収縮期及び拡張期）に対する明らかな影響は認められなかった。第 I/II 相試験におけるこれらの評価に基づき、SERENA-6 試験では、治験責任（分担）医師は、徐脈事象の関連症状が臨床的に重要と判断される場合、CTCAE グレードに基づいて徐脈事象を報告した。

SERENA-6 試験

徐脈事象（徐脈及び洞性徐脈を含むグループ化用語）は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 12 例（7.7%）に認められ、認められた徐脈事象のうち CTCAE グレード 3 以上の事象はなかった。徐脈事象の発現割合は、カミゼストラント+個々の CDK4/6 阻害薬群間で同程度であった。徐脈事象のうち、重篤な有害事象として報告された事象はなく、治験薬投与を中止した患者もいなかった。カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（155 例）において以下の結果が認められた。

- 徐脈事象により 6 例（3.9%）がカミゼストラントの投与を中断し、4 例（2.6%）がカミゼストラントを減量した。
- 徐脈事象により 2 例（1.3%）が CDK4/6 阻害薬の投与を中断し、1 例（0.6%）が CDK4/6 阻害薬を減量した。

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群において、DCO1 時点で大部分の患者（75.0%）の徐脈事象の転帰は回復又は軽快であった。トルサード　ド　ポアント、心室性頻脈、心室細動、又は心室粗動の事象は報告されなかった（SERENA-6 の CSR 12.2.5 項参照）。

心電図データ

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では、Day 15 で心拍数の中央値がベースライン値（73 bpm）から 14 bpm 低下し、最低値に達して安定した。AI+CDK4/6 阻害薬群では、心拍数に顕著な変化は認められなかった。心電図による心拍数の中央値の低下は、安全性に関する追跡調査時点でベースライン値まで回復していた。カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では、QTcF 間隔（心拍数で補正した QT 間隔）の平均値のわずかな延長が認められたものの、臨床的に重要な QTcF の延長は認められなかった（SERENA-6 試験の CSR Table 14.3.8.2.1 参照）。

併合データ

徐脈事象の傾向及び発現割合は、SERENA-6 試験、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団、及びカミゼストラント単剤投与併合集団で一貫していた。CTCAE グレード 2 以上の徐脈事象の発現割合は低く、SERENA-6 試験と併合データで同程度であった。また、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団及びカミゼストラント単剤投与併合集団において、CTCAE グレード 3 以上の徐脈事象は認められず、徐脈事象の有害事象によりカミゼストラントの投与を中止した患者はいなかった（2.7.4.2.1.7.1.1 項参照）。

SERENA-1 試験及び SERENA-2 試験のデータでは全ての徐脈事象は洞調律であったことから、本概括評価本体では洞性徐脈と徐脈は同義であるとみなす（SERENA-1 試験の CSR 及び SERENA-2 試験の CSR 参照）。

2.5.5.2.5　臨床検査値の評価

2.5.5.2.5.1　血液学的検査

SERENA-6 試験

いずれの投与群でも、血液学的検査の結果において予測できないベースラインからの経時的変動又は傾向は認められなかった。CTCAE グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現割合は投与群間で同程度であり、CDK4/6 阻害薬の既知のプロファイルと一貫していた。AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で CTCAE グレード 3 以上の血液関連の有害事

象の発現割合が高かったものの、CTCAE グレード 3 以上の臨床検査値異常（ヘモグロビン値、リンパ球数、好中球数、及び血小板数）の発現割合は投与群間で同程度であった。血液関連の有害事象により CDK4/6 阻害薬の投与変更をした患者数は少なく、投与群間で同程度であった（SERENA-6 試験の CSR 12.4.1 項参照）。

併合データ

SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群における臨床的に重要な血液学的異常（ヘモグロビン値、白血球数、リンパ球数、好中球数、及び血小板数）の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団と同程度であり、個々の CDK4/6 阻害薬群に特異的な傾向は認められなかった。これらの血液学的異常の発現割合は、SERENA-6 試験及びカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団と比較してカミゼストラント単剤投与併合集団で低く、これらの異常変動は主に CDK4/6 阻害薬に起因するものであることが示された。

詳細は 2.7.4.3.1 項を参照のこと。

2.5.5.2.5.2　血液生化学的検査

SERENA-6 試験では、いずれの投与群でも、血液生化学的検査の結果において予測できないベースラインからの経時的変動又は傾向は認められなかった。また、併合データ解析では、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団又はカミゼストラント単剤投与併合集団のいずれでも肝毒性のエビデンスは認められなかった。

詳細は 2.7.4.3.2 項を参照のこと。

2.5.5.2.6　バイタルサイン、心電図、及び身体所見

2.5.5.2.6.1　バイタルサイン及び身体所見

SERENA-6 試験及びその他の試験において、バイタルサイン又は身体所見の安全性に関連する項目で予測できない又は臨床的に意味のある傾向又はベースラインからの変化は認められなかった（2.7.4.4.1 項参照）。

2.5.5.2.6.2　心電図

心電図データは、12 誘導心電図サービスを提供するベンダーを通じて入手し、中央判定を実施した。SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では、QTcF 間隔（心拍数で補正した QT 間隔）の平均値のわずかな延長が認められた。臨床的に重要な QTcF 延長は認められず、QTcF 間隔は、投与期間を通して安定していた。両投与群で投与期間中に QTcF 値が 500 msec を超えた患者はいなかった。試験期間中、2 例で 60 ms を超えるベースラインからの延長が認められ、いずれもカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群の患者であった（SERENA-6 の CSR 12.5.2 項参照）。

2.5.5.2.7　副作用

SERENA-6 試験（評価資料）の安全性解析対象集団が、副作用を特定するための最も適切な根拠であると考えられた。副作用の特定及びレビューの方法については、2.7.4.1.1.3.3 項及び 2.7.4.2.1.9 項を参照のこと。カミゼストラント及び CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の併用投与で特定された副作用は以下を含む－徐脈事象（徐脈及び洞性徐脈の PT を含む）及び視覚への影響（複視、グレア、羞明、光視症、霧視、視力障害、及び視覚保続を含む）。カミゼストラントの副作用の発現割合を表 25 に示す。

表 25　グループ化用語及びPT別の副作用（SERENA-6試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
ADR grouped term Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) Category [a, b]	AI + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) Category [a, b]	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263) n (%) Category [a, b]	Camizestrant monotherapy (N = 117) n (%) Category [a, b]
Patients with any ADR	55 (35.5) Very Common	25 (16.1) Very Common	126 (47.9) Very Common	47 (40.2) Very Common
徐脈事象（グループ化用語）	12 (7.7) Common	0	48 (18.3) Very Common	22 (18.8) Very Common
徐脈	8 (5.2) Common	0	14 (5.3) Common	4 (3.4) Common
洞性徐脈	4 (2.6) Common	0	34 (12.9) Very Common	18 (15.4) Very Common
視覚への影響（グループ化用語）	49 (31.6) Very Common	25 (16.1) Very Common	105 (39.9) Very Common	34 (29.1) Very Common
光視症	31 (20.0) Very Common	12 (7.7) Common	61 (23.2) Very Common	16 (13.7) Very Common
霧視	11 (7.1) Common	11 (7.1) Common	15 (5.7) Common	3 (2.6) Common
視力障害	6 (3.9) Common	3 (1.9) Common	27 (10.3) Very Common	12 (10.3) Very Common
複視	3 (1.9) Common	2 (1.3) Common	4 (1.5) Common	1 (0.9) Uncommon
羞明	3 (1.9) Common	0	5 (1.9) Common	1 (0.9) Uncommon
視覚保続	2 (1.3) Common	0	5 (1.9) Common	2 (1.7) Common

[a] Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

[b] Category is defined based on CIOMS III convention before rounding: (1) very common (≥ 1/10), (2) common (≥1/100 to < 1/10), (3) uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), (4) rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), (5) very rare (< 1/10,000), and (6) NK (not known -cannot be estimated from available data).

Table is sorted in alphabetical order by ADR grouped term and descending frequency for preferred term (camizestrant + CDK4/6 inhibitor from SERENA-6).

Patients with multiple ADRs are counted once for each grouped term/preferred term.

Note: ADRs with an onset date on/after date of first dose; ADRs with onset date prior to dosing which worsen after dosing and ADRs occurring up to 28 days following date of last dose.

Source: see Table 2.7.4.10.2b; ISS Module 5.3.5.3.

2.5.5.2.8　特別な患者集団及び状況下における安全性

内因性要因

内因性要因（年齢、人種、民族、病変部位、化学療法による前治療歴、閉経状態、ECOG performance status）の評価では、部分集団間で有害事象の発現割合に数値的な差が認められた要因があったものの、CDK4/6 阻害薬との併用におけるカミゼストラントの安全性プロファイルに影響を及ぼすものはないと考えられた（2.7.4.5.1 項参照）。

妊娠及び授乳期における使用

妊婦に対するカミゼストラントの使用に関するデータはない。動物を用いた試験の結果から、カミゼストラントはマウス、ラット、及びイヌの雌雄の生殖器に影響を及ぼし、ラットの雌雄受胎能に有害作用をもたらすことが示された。

カミゼストラントの試験に組み入れられた妊娠可能な女性は、投与開始前の妊娠検査の結果が陰性でなければならず、また試験期間中に加えて投与後 4 週間にわたり有効性の高い避妊法を使用しなければならなかった。妊娠可能な女性パートナーを有する男性は、避妊手術を受けているか、又は試験期間中に加えて投与後 1 週間は有効性の高い避妊法を使用しなければならなかった。

これまでの臨床試験プログラムにおいて、生殖器系への影響を示唆する徴候及び症状は認められていない。

過量投与

カミゼストラントの過量投与に対する明確な治療法はない。臨床試験では、一部の患者にカミゼストラントを 1 日用量として最大 450 mg まで単剤投与した。最大耐量は特定されなかった。カミゼストラント 150 mg の 1 日 1 回投与の安全性プロファイルは、推奨用量である 75 mg の 1 日 1 回投与で確立されている安全性プロファイルと一貫していた。過量投与が疑われる場合、患者の経過観察を入念に行い、必要に応じて対症療法を行う。

薬物乱用

カミゼストラントが薬物乱用を引き起こす可能性は低く、臨床試験プログラム期間中にカミゼストラントが薬物乱用を誘発することを示す所見は認められていない。また、本品は処方箋のみによって入手可能である。

離脱症状及び反跳現象

カミゼストラント投与に関連する離脱症状又は反跳現象に関する正式な試験は実施していない。カミゼストラントの薬理学的特性に基づき、カミゼストラントに離脱症状又は反跳現象が生じる可能性は低い。カミゼストラントの投与中止後に、離脱症状を示す有害事象は認められなかった。

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

臨床試験の投与期間中に認められた自動車運転若しくは機械操作に対するカミゼストラントの影響は、ない又は無視できる程度である。カミゼストラントの投与中に視覚への影響が報告されており（本概括評価本体 2.5.5.2.4.1 項参照）、これらの症状が認められた患者は自動車運転又は機械操作の際に注意するよう指示する必要がある。

2.5.5.3　市販後安全性報告

該当なし。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療背景

2.5.6.1.1　疾患又は状態

乳癌は世界中で 2 番目に多く診断される癌であり、全癌患者の 11.6%を占める。なかでも女性では最も多く診断される癌であり、女性の全癌の 23.8%を占める。2022 年には、世界中で新たに 2,300,000 人を超える乳癌の患者が確認された（Bray et al 2024）。早期段階の場合、多くの患者は局所／領域及び全身治療の進歩により治癒しているが、進行乳癌は依然として治癒不可能であ

る。患者の約 70%は HR+（ER+及び／又は PgR+）/HER2-であり（American Cancer Society 2024-2025）、男女ともに最も一般的なサブタイプである。様々な試験で、HR+/HER2-進行乳癌の初回診断時の *ESR1*m 発現頻度は低い（約 4%）ことが報告されている（Bardia et al 2020、Goetz et al 2024、Hortobagyi et al 2018）。しかしながら、AI+CDK4/6 阻害薬による一次治療の終了時点で、ctDNA により約 40%の患者で *ESR1*m が検出され、AI+CDK4/6 阻害薬による治療を 1 年以上受けた患者では 50%超で *ESR1*m が検出されている（Bidard et al 2022a、Bhave et al 2024、Cardoso et al 2024、Chaudhary et al 2024）。

2.5.6.1.2　現在の治療及び医療上のアンメットニーズ

複数の第 III 相試験及び現在の治療ガイドラインに基づき、HR+/HER2-局所進行又は転移乳癌患者に対する標準的な一次治療として、内分泌療法（フルベストラント又は AI）と CDK4/6 阻害薬を併用することが推奨されている。しかしながら、ほとんどの患者は、現在推奨されている内分泌療法+CDK4/6 阻害薬による一次治療を受けても癌の進行が認められ、最終的に死亡に至る（本概括評価本体 2.5.1.2.2 項参照）。

現在の内分泌療法に対する主要な耐性機序は、ERα をコードする遺伝子である *ESR1* 遺伝子変異の発現による（Rinaldi et al 2020）。*ESR1*m が検出された場合、主にこのドライバー変異に対処するための有効な治療選択肢がないことから、PFS 及び OS に関する治療転帰不良と関連していることが示唆されている（Turner et al 2020、Turner et al 2023）。

病勢進行前に *ESR1*m 発現が確認された HR+/HER2-進行乳癌患者に対する一次治療に特化して承認されている治療法はない。一次治療後の進行時には、腫瘍の遺伝的な複雑性の増大及び腫瘍量の増加により、その後の治療では有害事象の増加を伴い、ベネフィットは減少することが多い。現在、elacestrant は、内分泌療法+CDK4/6 阻害薬投与中に進行した *ESR1*m を有する患者を対象として承認されている唯一の内分泌療法であるが、治療効果は限定的である（PFS 中央値 3.8 カ月 vs フルベストラント 1.9 カ月）。したがって、一次治療中に出現する耐性機序を標的とし、一次治療における病勢進行前に、使用中の内分泌療法に対する抵抗性に対処する治療によりベネフィットが得られる可能性のある患者を早期に特定することに対し大きなアンメットニーズがある。病勢進行する前に可能な限り早期に *ESR1*m を標的とすることで、一次治療のベネフィットの長期化とそれに伴う QoL の維持が期待でき、HR+/HER2-進行乳癌患者の予後改善につながる可能性がある。

2.5.6.2　ベネフィット

SERENA-6 試験の結果から、*ESR1*m が検出された HR+/HER2-進行乳癌患者において、一次治療中に CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の併用投与を継続し、内分泌療法を AI からカミゼストラントに切り替えることで、臨床的増悪が遅延することが示された。これにより、一次治療によるベネフィットが得られる期間が長期化し、病勢進行とそれに伴う QoL の低下を遅延させ、患者転帰の改善につながることが示唆された。重要な評価項目は PFS、PFS2、OS、及び PRO であった（表 A1）。

SERENA-6 試験は主要目的を達成した。カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬は、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による PFS において、AI+CDK4/6 阻害薬と比較して病勢進行又は死亡のリスクを 56%低下させた（ハザード比：0.44、95% CI：0.31～0.60、p<0.00001）。PFS の中央値は、AI+CDK4/6 阻害薬群（9.23 カ月）と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（15.97 カ月）で統計学的に有意な延長が認められた。この PFS の延長は、CDK4/6 阻害薬の種類を含む、事前に規定した全ての部分集団解析の結果と一貫していた（ハザード比が 1.0 を大幅に下回った）。また治療効果は、単一の *ESR1*m 又は複数の *ESR1*m を有す

る患者、及び最も頻度の高い 3 種類の *ESR1*m のいずれかを有する患者においても一貫して認められた。

BICR 評価による PFS（ハザード比：0.43、95% CI：0.29～0.63、p=0.00001）は、治験責任（分担）医師評価による PFS と一貫していた。また追加の補足的解析及び感度分析の結果は PFS の主要解析と一貫しており、主要解析の頑健性が示された。

初回治療後、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬は PFS2 イベント発現のリスクを 48%低下させ（ハザード比：0.52、95% CI：0.33～0.81、p=0.00376［事前に規定した統計学的有意水準 =0.0001］）、後治療期間を通じた持続的なベネフィットが示された。RECIST 第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による PFS2（画像診断に基づく客観的な病勢進行のみを考慮）は一貫しており、PFS2 の結果の頑健性を裏付けるものであった。

PFS の中間解析（DCO1）の時点で、OS イベント発現割合は 12.4%（OS イベント 39 件）であり、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で数値的に良好であることが認められた（ハザード比：0.91、95% CI：0.48～1.73）。OS の追跡調査は、OS イベント発現割合 55%（OS イベント 165 件）まで継続する予定である。

また、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の投与は、最初の後治療及び 2 回目の後治療までの期間を延長させたことから、PFS のベネフィットは後治療期間を通じて概ね維持され、長期的なベネフィットを支持するものであった。

PRO は上述の結果を補完するものであり、GHS/QoL の悪化リスクの 46%低下（ハザード比：0.54、95% CI：0.34～0.84、TTD 中央値：カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 20.96 カ月 vs AI+CDK4/6 阻害薬群 6.37 カ月）、疼痛の悪化リスクの 43%低下（ハザード比：0.57、95% CI：0.37～0.86、TTD 中央値：カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 16.6 カ月 vs AI+CDK4/6 阻害薬群 6.47 カ月）を示した。これらの所見は、カミゼストラントによる治療の全体的な臨床的ベネフィットを支持し、患者の観点でベネフィット・リスクプロファイルのエビデンスを提供するものであった。

申請効能・効果を ER+/HER2-進行乳癌から HR+/HER2-進行乳癌へ拡大することの根拠

HR+乳癌には ER 及び／又は PgR を発現する腫瘍が含まれ、HR+の腫瘍のほとんどは ER を発現しているが、乳癌の約 1%は ER を発現せず PgR を発現している（ER-/PgR+）（Delvallee et al 2021、Dou H et al 2024）。ER は PgR の発現を促進する転写活性因子であることから（Nardulli AM et al 1988、Read et al 1988）、ER の活性は PgR の発現に不可欠である。実際、ER-/PgR+の患者は分析上のアーチファクトである可能性が指摘されている（Qiu J et al 2010）。ER-/PgR+は再現性のないサブタイプであると考えられていることが多く（Hefti et al 2013）、米国臨床腫瘍学会（ASCO）／College of American Pathologists（CAP）ガイドラインでは、ER の発現が予測されるが検出されない患者に対して、ER の再検査を推奨している（Allison et al 2020）。このことは、ASCO/CAP ガイドラインの施行後に ER-/PgR+乳癌の発現割合が低下したことによって更に裏付けられた。

ER-/PgR+乳癌の治療の原則は、ER+/PgR+乳癌と同様である。AI+CDK4/6 阻害薬の承認効能・効果は HR+/HER2-の乳癌であり、ER-/PgR+の患者に対しても AI+CDK4/6 阻害薬による治療を行い、*ESR1*m が発現しないというエビデンスはない。以上のことから、ER-/PgR+かつ *ESR1*m が検出された乳癌患者に対しても、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬への切替えによる治療効果が期待でき、効能・効果を拡大することは妥当であると考える。

2.5.6.3　　リスク

SERENA-6 試験では、カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬の併用投与による忍容性は良好であった。この安全性プロファイルは、これまでのカミゼストラントの臨床経験及び各国で承認された各 CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の添付文書に記載されている個々の安全性プロファイルと一貫していた。新たな安全性シグナルは報告されなかった。

- **有害事象：**カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 93.5%、AI+CDK4/6 阻害薬群で 87.1%に認められた。最もよく見られた有害事象（発現割合 20%以上）は、好中球減少症並びに好中球数減少等の血液毒性、及び光視症であった。
- **CTCAE グレード 3 以上の有害事象：**AI+CDK4/6 阻害薬群と比較して、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で発現割合が高かったが（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 60.0% vs AI+CDK4/6 阻害薬群 45.8%、以下同順）、EAIR は同程度であった（117.3 vs 110.9）。主な CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（発現割合：23.2% vs 16.8%、EAIR：31.3 vs 30.0）及び好中球数減少（発現割合：22.6% vs 17.4%、EAIR：28.6 vs 32.4）であり、CDK4/6 阻害薬でよく見られる有害事象であった。
- **重篤な有害事象：**いずれの投与群でも発現割合は低く、同程度であり（10.3% vs 12.3%）、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は認められなかった。
- **投与変更に至った有害事象：**AI+CDK4/6 阻害薬群と比較して、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で多く見られ、この結果は主にカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群でカミゼストラント及び CDK4/6 阻害薬の曝露期間が長かったことによるものであり、減量よりも投与中断に至った有害事象の方が多かった。
- **治験薬の投与中止に至った有害事象：**いずれの投与群でもカミゼストラント／AI の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、同程度であった（1.3% vs 1.9%）。

ベネフィット及びリスクについて、Effects Table を用いて SERENA-6 試験（評価資料）での投与群間でのデータを比較し、申請適応症の患者集団におけるカミゼストラントと CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の併用について、ベネフィット・リスクの構造分析を実施した。リスクは、カミゼストラントに特有のリスクと CDK4/6 阻害薬に固有のリスクに分けられる（詳細は添付資料 A の表 A1 参照）。

カミゼストラントのリスクは、カミゼストラントの既知の安全性プロファイル、作用機序、及びこれまでの臨床経験に基づいて選択され、以下のものが含まれる：

- 視覚への影響：視覚への影響は、認められても持続時間は短く（60 秒以下）、主に午前中及び夜に多く報告された。日常生活動作への影響は最小限又は軽度であった。カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群における事象のほとんど（約 90%）は CTCAE グレード 1 であり、重篤な有害事象は報告されていない。視覚への影響のために治験薬投与を中止した患者はおらず、視覚への影響が認められた患者の眼科検査の結果、カミゼストラントに起因する眼に対する構造的影響又は臨床的に意味のある視力の変化を示す所見は認められなかった。
- 徐脈事象：大部分の徐脈事象は無症候性かつ早期に認められ、時間依存的に発現し、心拍数は約 14 日間にわたり徐々に低下した後、最低値に達して安定した。

CTCAE グレード 3 以上の徐脈事象は報告されず、徐脈事象により治験薬投与を中止した患者はいなかった。

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の併用療法のリスクは、各 CDK4/6 阻害薬に固有のリスクであり、各国で承認された添付文書に記載されている各 CDK4/6 阻害薬の安全性プロファイルに基づいて選択された：

- ribociclib との併用投与：QTc 延長
  - ribociclib は濃度依存的に QT 間隔を延長させる。
  - SERENA-6 試験では、全体で 6 例に心電図 QT 延長が認められ、そのうち 4 例が ribociclib との併用投与を受けていた（各投与群 2 例）。カミゼストラント+ribociclib 群の 1 例が心電図 QT 延長により ribociclib を減量し、AI+ ribociclib 群では心電図 QT 延長により ribociclib を減量した患者はいなかった。ribociclib の投与中断に至った心電図 QT 延長は、カミゼストラント+ribociclib 群で 2 例に認められ、AI+ribociclib 群では認められなかった。ribociclib の投与中止に至った心電図 QT 延長は認められなかった。
- パルボシクリブ、ribociclib、及びアベマシクリブとの併用：CTCAE グレート 3 以上の好中球減少症
  - 好中球減少症は、上記の全 3 種類の CDK4/6 阻害薬で予測される副作用である（パルボシクリブ、ribociclib、及びアベマシクリブ、全てで非常に高頻度）。
  - SERENA-6 試験で、CTCAE グレード 3 以上の好中球減少症及び好中球数減少の発現割合は、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で数値的に高かったが（23.2%及び 22.6% vs 16.8%及び 17.4%）、EAIR は投与群間で同程度であった（31.3 及び 28.6 vs 30.0 及び 32.4）。いずれの投与群でも好中球減少症又は好中球数減少により CDK4/6 阻害薬の投与を中止した患者はいなかった。
- パルボシクリブ、ribociclib、及びアベマシクリブとの併用：間質性肺疾患／肺臓炎
  - 間質性肺疾患／肺臓炎は、上記の全 3 種類の CDK4/6 阻害薬で予測される副作用である（パルボシクリブ、ribociclib、及びアベマシクリブで高頻度）。
  - SERENA-6 試験では、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群の 2 例に CTCAE グレード 1 の肺臓炎が認められた（カミゼストラント+パルボシクリブ群及びカミゼストラント+アベマシクリブ群で各 1 例）。間質性肺疾患／肺臓炎により CDK4/6 阻害薬の投与変更又は投与中止に至った患者はいなかった。

全体として、SERENA-6 試験で確認されたカミゼストラントと CDK4/6 阻害薬群の併用投与時の安全性プロファイルは、これまでのカミゼストラントの臨床経験、及び各 CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の既知の安全性プロファイルと一貫していた。カミゼストラントと併用される CDK4/6 阻害薬との間で、臨床的に重要な重複毒性又は相加的な毒性の徴候や傾向は認められなかった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスクの評価

現在のところ、病勢進行前に *ESR1*m 発現が確認された HR+/HER2-進行乳癌患者に対する一次治療として承認されている治療法はない。*ESR1*m に対する効果的な治療法はなく、*ESR1*m の存

在は PFS 及び OS に関する治療転帰不良と関連している。elacestrant は、*ESR1*m を標的とする二次治療として唯一承認されている治療薬であるが、治療効果は限定的であり、PFS の中央値は elacestrant 単剤投与で 3.8 カ月、フルベストラント単剤投与で 1.9 カ月であった。

SERENA-6 試験の結果は、CDK4/6 阻害薬併用の一次治療を実施中の患者において、*ESR1*m 発現時に病勢進行前に、ctDNA 検査に基づき内分泌療法を AI からカミゼストラントに早期に切り替えることのベネフィットを実証するものであり、最終的に臨床的な病勢進行及び QoL 低下につながる治療に対する耐性化を抑制及び遅延し、一次治療の内分泌療法によるベネフィットを長期化するものである。

SERENA-6 試験では、カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬の併用投与により、AI+CDK4/6 阻害薬の投与と比較して病勢進行又は死亡のリスクを有意に 56%低下させ、PFS の中央値はカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 15.97 カ月 vs AI+CDK4/6 阻害薬群 9.23 ヵ月であった。この治療効果は、全ての部分集団及び CDK4/6 阻害薬の種類で一貫して認められた。PFS2 のイベント発現に対する 48%のリスク低下は、事前に規定した統計学的有意水準を満たさなかったが、後治療期間中を通じた持続的なベネフィットが示された。更に、カミゼストラントの投与により、後治療までの期間が延長した。OS の中間解析データはカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で良好な傾向を示しており、更なる追跡調査が計画されている。PRO の結果もこれらの所見を補完するものであり、カミゼストラント投与による全体的な臨床的ベネフィットとして、GHS/QoL 及び疼痛の悪化リスクがそれぞれ 46%及び 43%低下したことから、患者の観点で良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

SERENA-6 試験で確認されたカミゼストラントと CDK4/6 阻害薬の併用投与時の安全性プロファイルは、これまでのカミゼストラントの臨床経験、及び各 CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の既知の安全性プロファイルと一貫していた。カミゼストラントと併用される CDK4/6 阻害薬との間で、臨床的に重要な重複毒性又は相加的な毒性の徴候や傾向は認められなかった。

以上より、アストラゼネカ社は、内分泌療法による一次治療中に *ESR1*m が発現した HR+/HER2-局所進行又は転移乳癌を有する成人患者の治療における、カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の併用投与でのカミゼストラントの良好なリスク・ベネフィットプロファイルが確認されたと考える。

2.5.7　参考文献

Allison et al 2020

Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, Hayes DF, Lakhani SR, Chavez-MacGregor M, Perlmutter J, Perou CM, Regan MM, Rimm DL, Symmans WF, Torlakovic EE, Varella L, Viale G, Weisberg TF, McShane LM, Wolff AC. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol. 2020 Apr 20;38(12):1346-66. doi: 10.1200/JCO.19.02309. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31928404.

American Cancer Society 2024-2025

American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2024-2025. Atlanta: American Cancer Society; 2024. Available at: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/2024/breast-cancer-facts-and-figures-2024.pdf. Accessed on 14 May 2025.

ASCO Guidelines 2024

Endocrine treatment and targeted therapy for HR-Positive, HER2-Negative metastatic breast cancer guideline and rapid update. Published online 2024. Available at https://asco.org/guidelines/GUIDELINEASCO9326. Accessed on 25 March 2025.

Bardia et al 2020

Bardia A, Lu J, Kaklamani V, Jung J, Anderson-Villaluz AT, Conlan MG, et al. 179TiP EMERALD: A randomized, open-label, phase III trial to evaluate the efficacy and safety of elacestrant (RAD1901), a novel oral selective estrogen receptor degrader (SERD), vs investigator's choice of endocrine therapy for ER+/HER2- advanced breast cancer following CDK4/6 inhibitor therapy. Annals of Oncology 2020;31S80.

Bartsch 2024

Bartsch R. ASCO 2023: highlights in breast cancer. memo, 2024;17:96-9.

Bhave et al 2024

Bhave MA, Quintanilha JCF, Tukachinsky H, Li G, Scott T, Ross JS, et al. Correction: Comprehensive genomic profiling of ESR1, PIK3CA, AKT1, and PTEN in HR(+)HER2(−) metastatic breast cancer: prevalence along treatment course and predictive value for endocrine therapy resistance in real-world practice. Breast Cancer Res Treat. 2024;207:611-4.

Bidard et al 2022a

Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. J Clin Oncol. 2022;40:3246-56.

Bidard et al 2022b

Bidard FC, Hardy-Bessard AC, Dalenc F, Bachelot T, Pierga JY, de la Motte Rouge, T, et al. PADA-1 investigators. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(11):1367-77.

Bray et al 2024

Bray F, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-63.

Broglio and Berry 2009

Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. J Natl Cancer Inst. 2009 Dec 2;101(23):1642-9.

Cardoso et al 2020

Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623-49.

Cardoso et al 2024

Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). Breast. 2024;76:103756.

Chamorro et al 2023

Chamorro Y, Ahluwalia MS, Rubens MB, Venkatappa SA, Belli AJ, Ritter N, et al. BPI23-011: Real-world study of first-line treatment patterns in HR+/HER2– metastatic breast cancer (MBC) at a tertiary care cancer institute. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(3.5).

Chaudhary et al 2024

Chaudhary, N, Chibly AM, Collier A, Martinalbo J, Perez-Moreno P, Moore HM, et al. CDK4/6 inhibitor-treated HR+/HER2- breast cancer tumors show higher ESR1 mutation prevalence and more altered genomic landscape. npj Breast Cancer 10, 15(2024). https://doi.org/10.1038/s41523-024-00617-7.

Delvallee et al 2021

Delvallée J, Etienne C, Arbion F, Vildé A, Body G, Ouldamer L. Negative estrogen receptors and positive progesterone receptors breast cancers. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021 Feb;50(2):101928. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101928. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33022450.

Dou H et al 2024

Dou H, Li F, Wang Y, Chen X, Yu P, Jia S, et al. Estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast cancer has distinct characteristics and pathologic complete response rate after neoadjuvant chemotherapy. Diagn Pathol. 2024;19(5):1-18.

Elacestrant 欧州製品概要

Orsendu: EPAR – Product information. Summary of Product Information. Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orserdu-epar-product- information_en.pdf.

Fribbens et al 2016

Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, et al. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2016;34(25):2961-8.

Gao et al 2020

Gao JJ et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. Lancet Oncol. 2020;21(2):250-60.

Gennari et al 2021

Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021;32(12):1475-95. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019.

Giuliano et al 2019

Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in post-menopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol. 2019;20(10):1360-9.

Goetz et al 2024

Goetz MP, Hamilton EP, Campone M, Hurvitz SA, Cortes J, Johnston S, et al. Landscape of Baseline and Acquired Genomic Alterations in Circulating Tumor DNA with Abemaciclib Alone or with Endocrine Therapy in Advanced Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2024;30(10):2233-44.

Hassett et al 2020

Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwait DC, et al. Management of male breast cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2020;38(16):1849-63.

Hefti et al 2013

Hefti, M.M., Hu, R., Knoblauch, N.W. et al. Estrogen receptor negative/progesterone receptor positive breast cancer is not a reproducible subtype. Breast Cancer Res 15. 2013; 15(R68):2-13.

Hortobagyi et al 2018

Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol. 2018; 29(7):1541-7.

ICH 2024

ICH Harmonised Guideline Drug Interaction Studies M12. Available at https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M12_Step4_Guideline_2024_0521.pdf. Accessed on 04 February 2025.

Kalinsky et al 2023

Kalinsky K, Accordino MK, Chiuzan C, Mundi PS, Sakach E, Sathe C, et al. Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: MAINTAIN Trial. J Clin Oncol. 2023;41:4004-13.

Kalinsky et al 2024

Kalinsky K, Bianchini G, Hamilton E, Graff SL, Hwa Park KH, Jeselsohn R, et al. Abemaciclib Plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer After Progression on CDK4/6 Inhibition: Results From the Phase III postMONARCH Trial. J Clin Oncol. 42:17_suppl, LBA1001-LBA1001.

KISQALI SmPC

Summary of Product Characteristics (ribociclib). Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_en.pdf.

Lawson et al 2023

Lawson M, Cureton N, Ros S, Cheraghchi-Bashi A, Urosevic J, D'Arcy S, et al. The Next-Generation Oral Selective Estrogen Receptor Degrader Camizestrant (AZD9833) Suppresses ER+ Breast Cancer Growth and Overcomes Endocrine and CDK4/6 Inhibitor Resistance. Cancer Res 2023;83:3989-4004.

Luyendijk et al 2023

Luyendijk M, Blommestein H, Uyl-de Groot C, Siesling S, Jager A. Regulatory approval, reimbursement, and clinical use of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer in the Netherlands. JAMA Netw Open. 2023;6(2):e2256170.

Mayer et al 2024

Mayer EL, Ren Y, Wagle N, Mahtani R, Ma C, DeMichele A, et al. PACE: A Randomized Phase II Study of Fulvestrant, Palbociclib, and Avelumab After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor and Aromatase Inhibitor for Hormone Receptor–Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor–Negative Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2024;42:2050-60.

Moy et al 2022

Moy B, Rumble RB, Carey LA; Chemotherapy and Targeted Therapy for HER2-Negative Metastatic Breast Cancer that is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor–Negative Expert Panel. Chemotherapy and Targeted Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That Is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol. 2022;40(26):3088-90.

Nardulli AM et al 1988

Nardulli AM, Greene GL, O'Malley BW, Katzenellenbogen BS. Regulation of progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein levels in MCF-7 cells by estradiol: analysis of estrogen's effect on progesterone receptor synthesis and degradation. Endocrinology. 1988 Mar;122(3):935-44. doi: 10.1210/endo-122-3-935. PMID: 3342760.

NCCN 2024

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 4.2024: July 3, 2024. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed on 19 August 2024.

Qiu J et al 2010

Qiu J, Kulkarni S, Chandrasekhar R, Rees M, Hyde K, Wilding G, Tan D, Khoury T. Effect of delayed formalin fixation on estrogen and progesterone receptors in breast cancer: a study of three different clones. Am J Clin Pathol. 2010 Nov;134(5):813-9. doi: 10.1309/AJCPVCX83JWMSBNO. PMID: 20959666.

Read et al 1988

Linnea D. Read, Catherine E. Snider, Jean S. Miller, Geoffrey L. Greene, Benita S. Katzeneilenbogen, Ligand-Modulated Regulation of Progesterone Receptor Messenger Ribonucleic Acid and Protein in Human Breast Cancer Cell Lines, Molecular Endocrinology, Volume 2, Issue 3, 1 March 1988, Pages 263–271, https://doi.org/10.1210/mend-2-3-263.

Rinaldi et al 2020

Rinaldi J, Sokol ES, Hartmaier RJ, Trabucco SE, Frampton GM, Goldberg ME, et al. The genomic landscape of metastatic breast cancer: Insights from 11,000 tumors. PLoS One. 2020;15(5):e0231999.

Shah M et al 2024

Shah M, Lingam H, Gao X, Gittleman H, Fiero MH, Krol D, et al. US Food and Drug Administration Approval Summary:Elacestrant for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, ESR1-Mutated Advanced or Metastatic Breast Cancer. 2024;42(10):1193-201.

Siegel et al 2025

Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. CA Cancer J Clin. 2025; 75(1): 10-45.

Slamon et al 2020

Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. N Eng J Med 2020;382(6):514-24.

Tolaney et al 2019

Tolaney SM, Toi M, Neven P, Sohn J, Grischke E-M, Llombart-Cussac A, et al. Abstract 4458: Clinical significance of PIK3CA and ESR1 mutations in ctDNA and FFPE samples from the MONARCH 2 study of abemaciclib plus fulvestrant. Cancer Res 2019;79(13_Supplement):4458.

Toy et al 2013

Toy W, Shen Y, Won H, Green B, Sakr RA, Will M, et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. Nat Genet. 2013;45(12):1439-45.

Turner et al 2020

Turner NC, Swift C, Kilburn L, Fribbens C, Beaney M, Garcia-Murillas I, et al. ESR1 mutations and overall survival on fulvestrant versus exemestane in advanced Hormone Receptor-Positive breast cancer: A combined analysis of the Phase III SoFEA and EFECT Trials. Clin Cancer Res 2020b;26(19):5172-7.

Turner et al 2023

Turner N, Huang-Bartlett C, Kalinsky K, Cristofanilli M, Bianchini G, Chia S, Bidard FC. Design of SERENA-6, a phase III switching trial of camizestrant in ESR1-mutant breast cancer during first-line treatment. Future Oncology. 2023;19(8):559-73.

添付資料 A　ベネフィット・リスクの構造分析

ベネフィット及びリスクについて、Effects Table を用いて SERENA-6 試験（評価資料）での投与群間でのデータを比較し、申請適応症の患者集団におけるカミゼストラントと CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の併用について、ベネフィット・リスクの構造分析を実施した（表 A1）。

ベネフィットとして、SERENA-6 試験（評価資料）の主要評価項目である PFS、重要な副次評価項目である PFS2 及び OS、並びに探索的評価項目である GHS/QoL 及び疼痛の TTD を特定した。

リスクは、カミゼストラントに特有のリスクと CDK4/6 阻害薬固有のリスクに分けられる。

カミゼストラントのリスクは、カミゼストラントの既知の安全性プロファイル、作用機序、及びこれまでの臨床経験に基づき選択した徐脈事象及び視覚への影響である。

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の併用療法のリスクは、各 CDK4/6 阻害薬に固有のリスクであり、各国で承認された添付文書に記載されている各 CDK4/6 阻害薬の安全性プロファイルに基づいて選択した：

- ribociclib との併用投与での QTc 延長
- パルボシクリブ、ribociclib、及びアベマシクリブとの併用投与での CTCAE グレート 3 以上の好中球減少症
- パルボシクリブ、ribociclib、及びアベマシクリブとの併用投与での間質性肺疾患／肺臓炎

これらのリスクは、医学的重要性、治験薬との関連性及び管理可能性（予測可能性、可逆性、及び忍容性を含む）に対するエビデンスレベル、並びに個々の患者及び公衆衛生への全体的な臨床的影響を考慮した上で、併用投与の全体的な安全性プロファイルに基づき特定した。

表 A1　申請適応症の患者集団でのカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）投与の Effects Table

Effect	Short description	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor	AI + CDK4/6 inhibitor	Strength of evidence/ uncertainty	Source
Favourable Effects/Key Benefits					
PFS	Median time from randomisation until progression per RECIST v1.1, as assessed by the investigator at the local site, or death due to any cause	FAS; N = 157: 15.97 months	FAS; N = 158: 9.23 months	• Using ctDNA to detect emergence of resistance (*ESR1*m) and guide switch of ET backbone to camizestrant while on CDK4/6i during 1L ABC, camizestrant + CDK4/6 inhibitor (palbociclib, ribociclib, or abemaciclib) demonstrated superiority over AI + CDK4/6 inhibitor with a statistically significant and clinically meaningful improvement in investigator assessed PFS using RECIST 1.1 and reduced the risk of disease progression or death by 56% relative to AI + CDK4/6 inhibitor (HR 0.44; 95% CI: 0.31, 0.60; p <0.00001), upon switch. • The PFS benefit in the camizestrant + CDK4/6 inhibitor arm was maintained throughout the SERENA-6 study, as demonstrated by the larger proportion of patients estimated to be alive and progression-free at 6, 12, or 24 months. • BICR assessment of PFS was consistent with investigator assessment (HR 0.43; 95% CI: 0.29, 0.63; nominal p = 0.00001). • The PFS improvement was consistent across pre-specified subgroups (HR well below 1.0), including the stratification factors: ° CDK4/6 inhibitor combination partner (palbociclib, ribociclib, or abemaciclib). ° *ESR1*m detectable at first ctDNA test or subsequent ctDNA test ° disease site (visceral vs non-visceral) ° time from initiation of AI + CDK4/6 inhibitor to randomisation (<18 months or ≥ 18 months) • Demographics and baseline characteristics were balanced between the 2 arms.	See Table 14.1.7.1, Table 14.1.8.1, Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.5.2, Figure 14.2.1.2, Figure 14.2.1.4, SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1

表 A1　申請適応症の患者集団でのカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）投与の Effects Table

Effect	Short description	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor	AI + CDK4/6 inhibitor	Strength of evidence/ uncertainty	Source
PFS2	Median time from randomisation to the earliest of the progression event (following the initial progression), subsequent to first subsequent therapy or death.	*FAS;* N = 157: 22.31 months	*FAS;* N = 158: 19.06 months	• Camizestrant + CDK4/6 inhibitor reduced the risk of second disease progression or death following subsequent therapy by 48% relative to AI + CDK4/6 inhibitor (HR 0.52; 95% CI: 0.33, 0.81; p = 0.00376), showing persistent and sustained benefit through the next line of therapy. • Consistent results were observed for PFS2 as determined by investigator using RECIST v1.1 (considering objective radiological progression only), (HR: 0.53; 95% CI: 0.32, 0.86; p = 0.00918), substantiating the robustness of the PFS2 results obtained when assessing PFS2 according to local standard clinical practice (disease progression may be clinical progression or radiological progression per RECIST v1.1 or radiological progression per clinical practice), which was the primary measure of PFS2 in the study.	See Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.3, SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1
OS	Median time from randomisation until the date of death due to any cause	*FAS*; N = 157: 37.5 months	*FAS*; N = 158: NC	• At the time of the IA PFS analysis (DCO1), the OS data was 12.4% mature with 39 events and demonstrated a numerical trend in favour of the camizestrant + CDK4/6 inhibitor arm (HR 0.91; 95% CI: 0.48, 1.73).	See Table 14.2.3.1 SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1
TTD in Global Health Status/Quality of Life	Median time to deterioration in (GHS/QoL) as measured by the EORTC QLQ-Q30.	*FAS; N = 107* 20.96 months	*FAS; N = 95* 6.37 months	• A reduction in the risk of deterioration in GHS/QoL was observed in the camizestrant + CDK4/6 inhibitor arm compared to the AI + CDK4/6 inhibitor arm (HR = 0.54 [95% CI: 0.34, 0.84] with a prolonged median TTD. • The proportion of patients without deterioration in GHS/QoL was consistently higher in the camizestrant + CDK4/6 inhibitor arm compared with the AI + CDK4/6 inhibitor arm at 3, 6, 9, and 12 months.	See Table 14.2.11.5, Figure 14.2.11.7, SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1
TTD in Pain	Median time to deterioration in pain as measured by the EORTC QLQ-C30	*FAS; N = 106* 16.56 months	*FAS; N = 94* 6.47 months	• A reduction in the risk of deterioration in pain was observed in the camizestrant+CDK4/6 inhibitor arm compared to the AI + CDK4/6 inhibitor arm (HR = 0.57 [95% CI: 0.37, 0.86] with a prolonged median TTD. The proportion of patients without deterioration in pain was consistently higher in the camizestrant + CDK4/6 inhibitor arm compared with the AI + CDK4/6 inhibitor arm at 3, 6, 9 and 12 months.	See Table 14.2.11.5, Figure 14.2.11.7, SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1
Unfavourable Effects/Key Risks					

表 A1　申請適応症の患者集団でのカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）投与の Effects Table

Effect	Short description	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor	AI + CDK4/6 inhibitor	Strength of evidence/ uncertainty	Source
Visual Effects	Overall incidence, Grouped term (photopsia, vision blurred, visual impairment, diplopia, photophobia, visual perseveration, and glare)	SAS, N=155 Total: 49 (31.6%) G1: 44 (28.4%) G2: 4 (2.6%) G3: 1 (0.6%)	SAS; N=155 Total: 25 (16.1%) G1: 24 (15.5%) G2: 1 (0.6%) G3: 0	• Visual effects are a known ADR of camizestrant. The vast majority (~90% of events) in the camizestrant + CDK4/6 inhibitor arm were Grade 1 and none were serious adverse events. • No patients had dose reduction on either arm due to visual effects AEs. Four patients had a dose interruption of camizestrant and one patient had a dose interruption of AI due to visual effects. There were no treatment discontinuations due to visual effects. • Patient-reported visual effects were measured using the VSAQ: ° Visual effects were observed early in both treatment arms, with an increased reporting of these effects from week 2. ° A higher proportion of patients reported visual effects in the camizestrant plus CDK4/6 inhibitor arm at all evaluable post-baseline time points. ° For those reporting visual effects, symptoms were typically brief, with the majority less than 60 seconds duration on three or fewer days per week. ° Patients who experienced visual effects reported minimal to low impact on daily activities in the camizestrant plus CDK4/6 inhibitor arm, with no evidence of additional worsening over time in either treatment arm. • Comprehensive ophthalmic evaluations, including BCVA at distance and near, slit lamp microscopy, pupillary light reflex, extraocular movements, intraocular pressure, confrontation visual fields, dilated fundus exam and OCT, and across all assessments, >90% of eyes in both arms remained normal or showed only non-clinically significant changes. Clinically significant findings were rare (<6% per modality), unilateral, non-progressive, and occurred at similar frequencies in both the treatment arms. No patient experienced bilateral or progressive ≥3-line BCVA loss, drug-related visual field defects, or clinically significant ocular hypertension. Structural evaluations (fundoscopy, OCT) demonstrated preserved retinal and optic nerve integrity, with isolated abnormalities unaccompanied by functional change. No ophthalmic event led to treatment discontinuation or SAE reporting.	See Table 14.3.6.1, Table 14.3.6.2, Table 14.2.18.1, Table 14.2.18.2 SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1

表 A1　申請適応症の患者集団でのカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）投与の Effects Table

Effect	Short description	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor	AI + CDK4/6 inhibitor	Strength of evidence/ uncertainty	Source
				Results of ocular examinations in SERENA-6 demonstrated preserved ocular structure and function.	
Bradycardia	Overall incidence, Grouped term (PTs: bradycardia, sinus bradycardia)	SAS, N=155 Total: 12 (7.7%) G1: 6 (3.9%) G2: 6 (3.9%) G3: 0	SAS, N=155 Total: 0	• Bradycardia is a known ADR of camizestrant. A dose-dependent heart rate reduction is observed whether in camizestrant monotherapy or in combination. In SERENA-6, all instances were in sinus rhythm with the majority asymptomatic. Four patients had dose reduction of camizestrant due to bradycardia AE and 6 patients had treatment interruption of camizestrant due to bradycardia AE. There were no treatment discontinuations due to bradycardia.	See Table 14.3.2.5.2, Table 14.3.2.9.2, Table 14.3.2.10.2 Table 14.3.5.1.2 SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1
QTc Prolongation	Incidence in ribociclib combination arms	SAS, N=23 Total: 2 (8.7%) G1: 1 (4.3%) G2: 0 G3: 1 (4.3%)	SAS, N=23 Total: 2 (8.7%) G1: 2 (8.7%) G2: 0	• Ribociclib is associated with concentration-dependent prolongation of the QT interval (KISQALI SmPC). Pooled data from Phase III MONALEESA-2, MONALEESA-7, MONALEESA-3 combinations of ribociclib plus AI or fulvestrant showed 1.4% had >500 ms post-baseline QTcF value, and 5.8% had >60 ms increase from baseline. • QT prolongation is a potential risk for camizestrant. There is no evidence that camizestrant causes clinically significant QT prolongation in camizestrant clinical trials to date. Bradycardia associated with camizestrant may result in an artifactually increased QT interval, under-corrected by the Fridericia correction method. The cardiac QTcI study for camizestrant in the 75 mg dose cohort excluded a mean 10 ms increase in QTc interval, with the largest mean change from baseline 6.2 ms at 1hr post dose. Bradycardia is an independent risk factor for QT prolongation. • QT prolongation was reported in 6 patients overall in SERENA-6 and in 4 patients in combination with ribociclib, which was balanced across arms. It led to ribociclib dose reduction in 1 patient dosed with camizestrant + ribociclib (no dose reduction in AI + ribociclib patients). QT prolongation led to dose interruption of ribociclib in 2 patients in the camizestrant arm compared to no patients in the AI arm. None of the QT prolongation AEs led to discontinuation of ribociclib.	See Table 14.3.2.5.2, Table 14.3.2.9.2, Table 14.3.2.10.2, Table 14.3.5.1.2 SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1
Neutropenia ≥ Grade 3	Overall incidence for individual PTs:	SAS; N = 155	SAS; N = 155		See IEMT 000093 Table 2b

表 A1　申請適応症の患者集団でのカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）投与の Effects Table

Effect	Short description	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor	AI + CDK4/6 inhibitor	Strength of evidence/ uncertainty	Source
	Neutropenia,	N (%) [EAIR] ≥ G3: 36 (23.2) [31.3]	N (%) [EAIR] ≥ G3: 26 (16.8) [30.0]	• Neutropenia is an expected ADR for palbociclib, ribociclib and abemaciclib (very common for all). Neutropenia, neutropenic sepsis and infections are neither identified nor potential risks of camizestrant. • Neutropenia and Neutrophil count decreased were higher numerically in the camizestrant arm, but comparable across arms when adjusted for exposure. Laboratory neutrophil values were also comparable across arms, prior to adjustment for exposure. • Neutropenia (all grade) led to CDK4/6i dose reduction in 6 patients in the camizestrant arm compared to 7 patients in the AI arm, and neutrophil count decreased (all grade) led to dose reduction in 8 patients in the camizestrant arm compared to 7 in the AI arm. • Neutropenia led to dose interruption of CDK4/6i in 31 patients in the camizestrant arm compared to 18 patients in the AI arm, and neutrophil count decreased led to dose interruption of CDK4/6i in 20 patients in the camizestrant arm compared to 23 patients in the AI arm. • No patients in either arm discontinued CDK4/6i due to neutropenia or neutrophil count decreased AEs.	Table 14.3.2.9.2, Table 14.3.2.10.2 Table 14.3.5.1.2, Table 14.3.7.1.7 SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1
	Neutrophil count decreased	≥ G3: 35 (22.6) [28.6]	≥ G3: 27 (17.4) [32.4]		
ILD/ Pneumonitis	Overall incidence	SAS, N=155 Total: 2 (1.3%) G1: 2 (1.3%) G2: 0	SAS, N=155 Total: 0	• ILD/pneumonitis is an expected ADR (common) for all three CDK4/6i (palbociclib, ribociclib and abemaciclib). ILD/pneumonitis is neither a known nor a potential risk of camizestrant, however is a clinically meaningful risk of CDK4/6 inhibitors. This was therefore selected as a key risk, despite the low incidence and low severity of events in the camizestrant + CDK4/6i arm. • No patients dose reduced, dose interrupted or discontinued CDK4/6i due to ILD/pneumonitis.	See Table 14.3.2.5.2, Table 14.3.2.9.2, Table 14.3.2.10.2 Table 14.3.5.1.2, SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1

第 2 部　CTD の概要

一般名：カミゼストラント

版番号：■

2.5　臨床に関する概括評価　補遺
カミゼストラント

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
本概括評価補遺の位置づけ 4
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 緒言 5
2.5.1.1.1 本邦において予定される効能又は効果、用法及び用量 5
2.5.1.2 科学的背景 5
2.5.1.2.1 本邦における HR+/HER2-進行乳癌 5
2.5.1.2.2 本邦における現在の治療選択肢及び医療上のアンメットニーズ 5
2.5.1.3 臨床開発プログラム 5
2.5.1.3.1 本申請に含めた臨床開発プログラム及び臨床エビデンスの概略 5
2.5.1.3.2 本申請に関わる本邦における規制当局によるこれまでの助言 6
2.5.1.3.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 6
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 6
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 6
2.5.4 有効性の概括評価 6
2.5.4.1 SERENA-6 試験の試験デザイン 6
2.5.4.2 SERENA-6 試験における日本人対象集団 7
2.5.4.2.1 患者の内訳 7
2.5.4.2.2 治験実施計画書からの逸脱 8
2.5.4.2.3 解析対象集団 9
2.5.4.2.4 ベースライン時の患者特性 9
2.5.4.2.4.1 人口統計学的特性及びベースライン特性 9
2.5.4.2.4.2 ベースラインの疾患特性 11
2.5.4.2.5 日本人集団における試験対象患者の結論 11
2.5.4.3 SERENA-6 試験における日本人集団の有効性の評価 12
2.5.4.3.1 主要評価項目：治験責任（分担）医師評価による PFS 12
2.5.4.3.2 副次評価項目 13
2.5.4.3.2.1 PFS2 13
2.5.4.3.2.2 OS 15
2.5.4.3.3 日本人集団における有効性の結論 15
2.5.5 安全性の概括評価 15
2.5.5.1 SERENA-6 試験における日本人集団の曝露状況 15
2.5.5.2 SERENA-6 試験における日本人集団の有害事象の評価 17
2.5.5.2.1 カテゴリー別の有害事象の概要 17
2.5.5.2.2 最もよく見られる有害事象 18
2.5.5.2.3 注目すべき有害事象 20
2.5.5.2.4 重篤な有害事象 21

2.5.5.3　日本人集団における安全性の結論 21
2.5.6　日本人集団におけるベネフィットとリスクに関する結論 21
2.5.7　参考文献 21

表目次

表 1　本申請における効能又は効果、用法及び用量（案） 5
表 2　治験実施計画書からの重大な逸脱（日本人集団、FAS） 9
表 3　解析対象集団（日本人集団） 9
表 4　人口統計学的特性（日本人集団、FAS） 10
表 5　ベースライン特性（日本人集団、FAS） 10
表 6　治験責任（分担）医師評価による PFS（日本人集団、FAS） 12
表 7　ランダム化から 2 回目の進行又は死亡までの期間（PFS2）（日本人集団、FAS） 14
表 8　曝露期間（日本人集団、安全性解析対象集団） 16
表 9　有害事象の概要（日本人集団、安全性解析対象集団） 18
表 10　最もよく見られた基本語別の有害事象（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（日本人集団、安全性解析対象集団） 19
表 11　カテゴリー及び基本語別の注目すべき有害事象（日本人集団、安全性解析対象集団） 20

図目次

図 1　患者の内訳（日本人集団） 8
図 2　RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線（日本人集団、FAS） 13
図 3　ランダム化から 2 回目の進行又は死亡までの期間（PFS2）の Kaplan-Meier 曲線（日本人集団、FAS） 15

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明（英語）	用語の説明（日本語）
AI	Aromatase inhibitors	アロマターゼ阻害薬
AKT	Serine/threonine specific protein kinase	セリン／スレオニンプロテインキナーゼ
CDK4/6	Cyclin-dependent kinase 4/6	サイクリン依存性キナーゼ 4/6
CI	Confidence interval	信頼区間
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
ctDNA	Circulating tumour DNA	血中循環腫瘍デオキシリボ核酸（DNA）
DCO	Data cut-off	データカットオフ
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
ESR1	Estrogen receptor alpha gene	エストロゲン受容体 α 遺伝子
*ESR1*m	Estrogen receptor alpha gene mutation	エストロゲン受容体 α 遺伝子変異
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HER2-	Human epidermal growth factor receptor 2 negative	ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性
HR+	Hormone receptor positive	ホルモン受容体陽性
LH-RH	Luteinizing hormone releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
OS	Overall survival	全生存期間
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PFS2	Second progression-free survival	2 回目の進行又は死亡までの期間
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha	ホスファチジルイノシトール-4,5-ビスリン酸 3 キナーゼ触媒サブユニット α
PTEN	Phosphatase and tensin homolog	－
QoL	Quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン

本概括評価補遺の位置づけ

本概括評価補遺（以下「本補遺」とする）は、SERENA-6 試験（D8534C00001 試験）に参加した日本人集団（合計 20 例）から得られた結果の概要を記載し、2.5.1.1.1 項の表 1 に示す申請効能・効果及び申請用法・用量にて使用するカミゼストラントの本邦における医薬品製造販売承認申請を補足するものである。

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　緒言

2.5.1.1.1　本邦において予定される効能又は効果、用法及び用量

本申請における効能又は効果、用法及び用量（案）を表 1 に示す。

表 1　本申請における効能又は効果、用法及び用量（案）

効能又は効果	*ESR1* 遺伝子変異陽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。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。

2.5.1.2　科学的背景

2.5.1.2.1　本邦における HR+/HER2-進行乳癌

HR+/HER2-進行乳癌については、本概括評価本体の 2.5.1.2.1 項を参照のこと。

本邦における 2020 年の乳癌の新規罹患数は 92,153 人と報告されている（NCC 2020）。また、2023 年の乳癌による女性の死亡者数は 15,629 人と報告されており、女性の癌による死亡原因の第 4 位であった（NCC 2023）。

2.5.1.2.2　本邦における現在の治療選択肢及び医療上のアンメットニーズ

本邦では、閉経後 HR+/HER2-転移・再発乳癌に対する一次内分泌療法としては AI と CDK4/6 阻害薬の併用療法が強く推奨されており、閉経前（又は男性）HR+/HER2-転移・再発乳癌に対しては LH-RH アゴニストを追加した AI+CDK4/6 阻害薬の併用療法が推奨されている。その他の治療選択肢としては、閉経後女性患者に対してはフルベストラント単剤又は AI 単剤、閉経前女性患者又は男性患者に対しては LH-RH アゴニストとタモキシフェンの併用療法又は LH-RH アゴニストと AI の併用療法等が挙げられる（日本乳癌学会 2022）。

一次内分泌療法として AI+CDK4/6 阻害薬を投与した場合の二次内分泌療法として最適な治療法は確立していない（日本乳癌学会 2022）。治療選択肢としては、未使用の内分泌療法、エキセメスタンとエベロリムスの併用療法、*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異を 1 つ以上有する患者ではカピバセルチブとフルベストラントの併用療法等が考慮される。一次内分泌療法として AI 単剤を使用した場合の二次内分泌療法としては、フルベストラント+CDK4/6 阻害薬の併用療法が強く推奨されている（日本乳癌学会 2022）。また、内分泌療法抵抗性となった場合の治療選択肢は化学療法となる。

医療上のアンメットニーズについては、本概括評価本体の 2.5.1.2.3 項と同様である。

2.5.1.3　臨床開発プログラム

2.5.1.3.1　本申請に含めた臨床開発プログラム及び臨床エビデンスの概略

本邦で申請する臨床データパッケージでは、SERENA-6 試験、国内第 I 相試験（D8530C00006 試験）、及び SERENA-1 試験（パート A～D、パート G 及び H、パート K 及び H）を評価資料と

し、SERENA-2 試験、中国第 I 相試験（D8530C00007 試験）、SERENA-3 試験、D8532C00003 試験、D8532C00006 試験、D8532C00002 試験、D8530C00004 試験、及び D8532C00005 試験を参考資料として提出する。

各試験の詳細は、2.7.6 項及び CSR を参照のこと。

2.5.1.3.2　本申請に関わる本邦における規制当局によるこれまでの助言

SERENA-6 試験の開始に際し、カミゼストラントの[redacted]相談（[redacted]）（受付日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、受付番号：[redacted]）を実施し、1) [redacted]、並びに 2) [redacted]及び 3) [redacted]について相談を行い、助言を得た。治験相談記録の写しを、第 1 部 13.2.1 項に添付した。

更に、SERENA-6 試験の結果に基づき、カミゼストラントの医薬品製造販売承認申請に際し、[redacted]相談（[redacted]）（受付日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、受付番号：[redacted]）を実施し、1) [redacted]、及び 2) [redacted]について相談を行い、助言を得た。治験相談記録の写しを、第 1 部 13.2.2 項に添付した。

2.5.1.3.3　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

本邦では、更に適用された規制要件として、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年 3 月 27 日公布の厚生省令第 28 号）、同省令の一部を改正する省令及び関連する通知が該当する。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本概括評価本体の 2.5.2 項への追加事項はない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

本概括評価本体の 2.5.3 項への追加事項はない。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　SERENA-6 試験の試験デザイン

本概括評価本体の 2.5.4.1.3 項に SERENA-6 試験の対象集団において PFS 及び PFS2 が延長することの臨床的意義について、以下の記載を追加する。

HR+/HER2-進行乳癌における一次治療として、内分泌療法+CDK4/6 阻害薬の併用療法が標準療法として確立しているが、多くの患者では治療抵抗性が発現し、病勢進行する。内分泌療法+CDK4/6 阻害薬による一次治療で病勢進行が確認された後の最適な二次治療は確立されていないのが現状である。内分泌療法の選択肢がなくなると、最終的には抗体薬物複合体を含む化学療法が治療選択肢となる（Moy et al 2022）が、病勢進行と化学療法の使用は QoL の低下と関連している（Giuliano et al 2019）。

AI+CDK4/6 阻害薬に対する主要な耐性機序の一つは、*ESR1*m の獲得である（Rinaldi et al 2020）。一次治療である AI+CDK4/6 阻害薬の併用療法実施後は約 40%の患者で *ESR1*m が検出される。*ESR1*m の患者に対する有効な治療法がなく、これらの患者の予後は不良である（Turner et

al 2020、Turner et al 2023）。現在、CDK4/6 阻害薬治療後の *ESR1*m を標的として承認されている薬剤は elacestrant のみである（本邦未承認）。その治療効果は限定的であり、elacestrant の PFS 中央値は 3.8 カ月である（Elacestrant 欧州製品概要、Shah M et al 2024）。更に、AI+CDK4/6 阻害薬の併用療法において、病勢進行後にフルベストラントと併用して CDK4/6 阻害薬（同一又は異なる CDK4/6 阻害薬）を継続するという概念が様々な研究で検討されている。結果は様々であり、*ESR1*m 患者における PFS の延長は限定的であった（Mayer et al 2024、Kalinsky et al 2023、Kalinsky et al 2024）。これらの治療法のいずれも OS の延長には至っていない。

CDK4/6 阻害薬併用の内分泌療法後の有効性が限られていること、また多くの患者が内分泌療法に抵抗性を示すことを考慮すると、一次治療における病勢進行前に、使用中の内分泌療法に対する抵抗性に対処する治療によりベネフィットが得られる可能性のある患者を早期に特定することに対し大きなアンメットニーズがある。CDK4/6 阻害薬併用の一次治療を実施中の患者において、*ESR1*m 発現時に内分泌療法をカミゼストラントに早期に切り替えることで、最終的に臨床的な病勢進行及び QoL の低下につながる治療に対する耐性化を抑制・遅延させることができ、一次治療のベネフィットを長期化できる可能性がある。一次治療のベネフィットが得られる期間を延長することは、患者の転帰の改善につながり、重要な医療ニーズへの対応となる。

以上より、SERENA-6 試験の対象集団において PFS 及び PFS2 を延長することは、一次治療のベネフィットを延長し腫瘍増悪までの期間を延長させることにより、病勢進行に伴う臨床症状の悪化及び化学療法の使用開始を遅らせ、患者の QoL 維持が期待できることから臨床的意義があると考えられる。

2.5.4.2　SERENA-6 試験における日本人対象集団

SERENA-6 試験における日本人集団のデータの解釈、及び全体集団と日本人集団の一貫性の評価は、事前に計画した PFS の中間解析（DCO1：2024 年 11 月 28 日）時点のデータに基づく。なお、日本人集団とは、本邦の実施医療機関で組み入れられた患者からなる集団と定義した。日本人集団における全解析結果は、第 5 部 3.5.4.3 項に示す。

日本は SERENA-6 試験に参加しており、全体集団 315 例中、日本人集団は 20 例（6.3%）であった。日本人集団の患者数が少ないため（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 11 例、AI+CDK4/6 阻害薬群 9 例）、投与群間で有効性及び安全性を評価することは困難である。また、日本人集団では内分泌療法との併用で ribociclib の投与を受けた患者はいなかったが、全体集団では約 15%の患者が ribociclib の投与を受けていた。したがって、全体集団と日本人集団を比較する際には、全ての結果及びその解釈に注意が必要である。

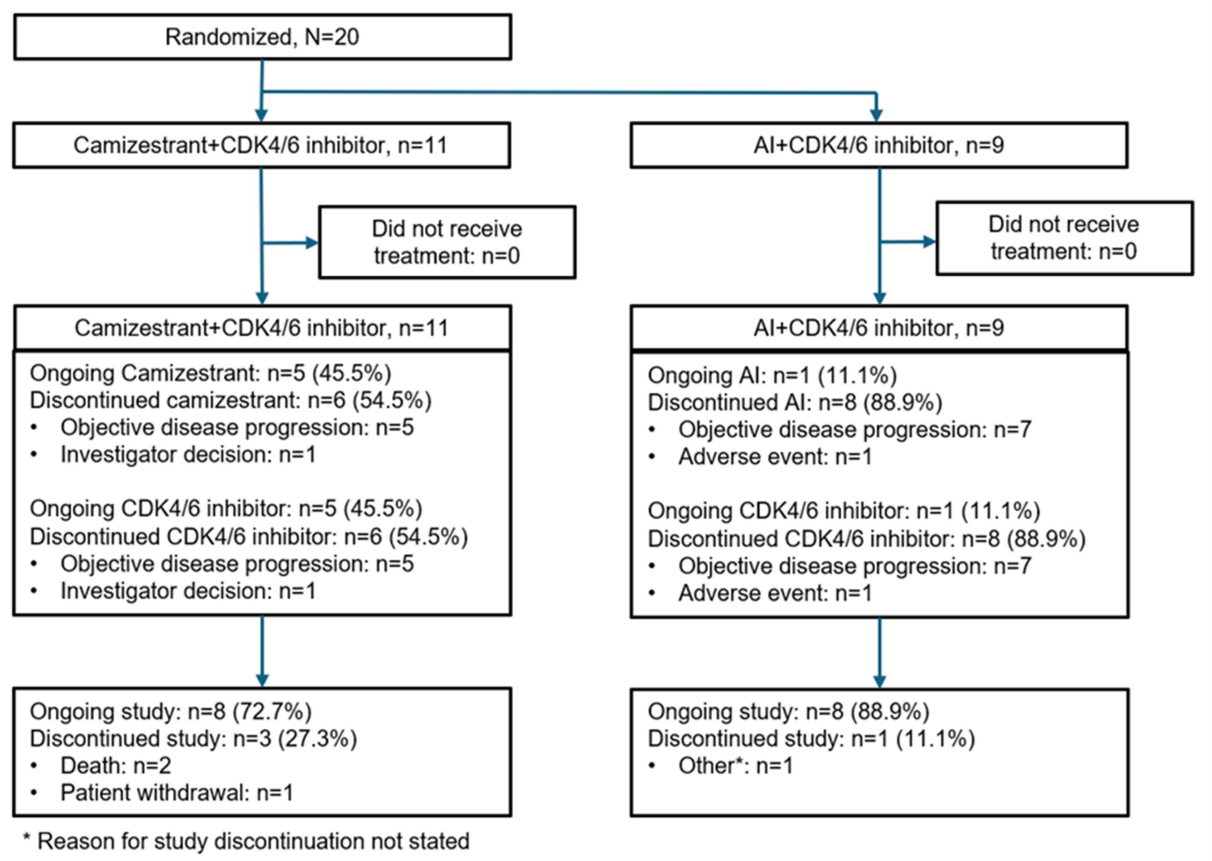
2.5.4.2.1　患者の内訳

本邦での登録開始日（最初の患者の同意取得日）は 20■ 年 ■ 月 ■ 日であり、最初の患者がランダム化された日は 20■ 年 ■ 月 ■ 日であった。日本の実施医療機関でスクリーニングを受けた患者 180 例のうち、2 例がスクリーニング不適格、178 例がステップ 1 に適格と判断された。ステップ 1 に適格と判断された患者のうち 28 例が *ESR1*m 陽性であり、22 例がステップ 2 に移行し、そのうち 20 例がカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（11 例）又は AI+CDK4/6 阻害薬群（9 例）にランダム化された。*ESR1*m が検出された後にステップ 1 を中止した患者（6 例）で最も多かった理由は、ランダム化基準を満たさなかったため（3 例）であった（SERENA-6 Japan Subset Outputs Table 14.1.1.J1 参照）。

DCO1 時点で治験薬投与を継続していた患者の割合は、AI+CDK4/6 阻害薬群（11.1%［1 例］）と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（45.5%［5 例］）で高かった。

両投与群で最もよく見られた治験薬投与の中止理由は客観的な病勢進行であったが、対象疾患が増悪した患者の割合は、AI+CDK4/6 阻害薬群（77.8%［7 例］）と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（45.5%［5 例］）で低かった。また、CDK4/6 阻害薬の投与を中止した患者の割合は、AI+CDK4/6 阻害薬群（88.9%［8 例］）と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（54.5%［6 例］）で低かった（SERENA-6 Japan Subset Outputs Table 14.1.1.J1 参照）。

図 1　　患者の内訳（日本人集団）



Source: see Table 14.1.1.J1, SERENA-6 Japan Subset Outputs Module 5.3.5.4

2.5.4.2.2　　治験実施計画書からの逸脱

日本人集団において、治験実施計画書からの重大な逸脱が報告された患者は 1 例（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 0 例、AI+CDK4/6 阻害薬群 1 例）であり、当該逸脱は、治験薬に関する逸脱であった（表 2）。

表 2　　治験実施計画書からの重大な逸脱（日本人集団、FAS）

	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor N = 11 n (%)	AI + CDK4/6 inhibitor N = 9 n (%)	Total N = 20 n (%)
Patients with at least one important protocol deviation	0	1 (11.1)	1 (5.0)
Investigational product deviation	0	1 (11.1)	1 (5.0)

Source: see Table 14.1.5.J1, SERENA-6 Japan Subset Outputs Module 5.3.5.4

2.5.4.2.3　解析対象集団

日本人集団では、ランダム化された全患者 20 例（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 11 例、AI+CDK4/6 阻害薬群 9 例）が FAS に含まれた。ランダム化された全患者（20 例）がいずれかの治験薬の投与を受けており、安全解析対象集団に含まれた（表 3）。

表 3　　解析対象集団（日本人集団）

	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor n	AI + CDK4/6 inhibitor n	Total n
Enrolled analysis set	-	-	178
Full analysis set	11	9	20
Safety set	11	9	20
Excluded from Safety set	0	0	0
Pharmacokinetic set	11	0	11
Excluded from Pharmacokinetic set	0	9	9
No PK sample available	0	9	9

Source: see Table 14.1.6J1, SERENA-6 Japan Subset Outputs Module 5.3.5.4

2.5.4.2.4　ベースライン時の患者特性

2.5.4.2.4.1　人口統計学的特性及びベースライン特性

日本人集団では全患者がアジア人女性であり、ヒスパニック系及びラテン系の患者は含まれなかった。年齢の中央値は 63.5 歳（範囲 4[redacted]～7[redacted] 歳）であり、55 歳以上 65 歳未満と 65 歳以上 75 歳未満の患者はともに 40.0%（8/20 例）であった。大多数の患者で ECOG performance status が 0 であった（80.0%［16/20 例］）。

日本人集団における人口統計学的特性及びベースライン特性は、ECOG performance status が 0 の患者の割合が全体集団と比較して日本人集団で数値的に高かった（日本人集団 80.0%［16/20 例］、全体集団 65.1%［205/315 例］）ことを除いて、全体集団と概ね一貫していた。

日本人集団における人口統計学的特性及びベースライン特性は、投与群間で均衡がとれていた。

表 4 人口統計学的特性（日本人集団、FAS）

	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor	AI + CDK4/6 inhibitor	Total
	N = 11	N = 9	N = 20
Age (years) [a]			
Mean (SD)	59.5 (9.8)	64.7 (9.5)	61.8 (9.8)
Median (Min, Max)	63.0 (40, 74)	66.0 (44, 73)	63.5 (40, 74)
Age group (years) n (%)			
< 45	1 (9.1)	1 (11.1)	2 (10.0)
≥ 45 to < 55	2 (18.2)	0	2 (10.0)
≥ 55 to < 65	5 (45.5)	3 (33.3)	8 (40.0)
≥ 65 to < 75	3 (27.3)	5 (55.6)	8 (40.0)
≥ 75	0	0	0
Sex n (%)			
Male	0	0	0
Female	11 (100)	9 (100)	20 (100)
Race n (%)			
Asian	11 (100)	9 (100)	20 (100)
Ethnicity n (%)			
Not Hispanic or Latino	11 (100)	9 (100)	20 (100)

[a] Age is calculated at the time of randomisation from date of birth.
This table includes all patients from STEP 2 (Randomisation, Treatment Phase and Follow-up) phase.
Source: see Table 14.1.7.1.J1, SERENA-6 Japan Subset Outputs Module 5.3.5.4

表 5 ベースライン特性（日本人集団、FAS）

	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor	AI + CDK4/6 inhibitor	Total
	N = 11	N = 9	N = 20
Height (cm)			
Mean (SD)	155.52 (4.23)	156.89 (6.53)	156.14 (5.28)
Median (Min, Max)	154.70 (147.9, 163.0)	156.20 (146.1, 166.0)	155.75 (146.1, 166.0)
Weight (kg)			
Mean (SD)	62.87 (12.60)	58.56 (10.50)	60.93 (11.61)
Median (Min, Max)	62.30 (46.0, 84.0)	62.90 (44.5, 75.0)	62.60 (44.5, 84.0)
Weight group (kg) n (%)			
< 50	2 (18.2)	2 (22.2)	4 (20.0)
≥ 50 to < 70	6 (54.5)	6 (66.7)	12 (60.0)
≥ 70 to ≤ 90	3 (27.3)	1 (11.1)	4 (20.0)
> 90	0	0	0
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	26.05 (5.30)	23.67 (3.07)	24.98 (4.50)

表 5　　ベースライン特性（日本人集団、FAS）

	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor	AI + CDK4/6 inhibitor	Total
	N = 11	N = 9	N = 20
Median (Min, Max)	26.20 (17.3, 32.5)	23.62 (18.9, 27.5)	23.63 (17.3, 32.5)
Menopausal status n (%)			
Male or pre- or peri-menopausal female	2 (18.2)	1 (11.1)	3 (15.0)
Post-menopausal female	9 (81.8)	8 (88.9)	17 (85.0)
ECOG performance status at baseline n (%)			
(0) Fully active	9 (81.8)	7 (77.8)	16 (80.0)
(1) Restricted in physically strenuous activity	2 (18.2)	2 (22.2)	4 (20.0)

Source: see Table 14.1.8.1.J1, SERENA-6 Japan Subset Outputs Module 5.3.5.4

2.5.4.2.4.2　ベースラインの疾患特性

日本人集団では、AI+CDK4/6 阻害薬の投与開始からランダム化までの期間を除き、ランダム化時に IRT（自動応答技術）に入力された患者層別因子と、ランダム化時に eCRF で収集された患者層別因子との間に差はなかった。

初回 ctDNA 検査で *ESR1*m が検出された患者の割合は、AI+CDK4/6 阻害薬群（33.3%［3 例］）と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（72.7%［8 例］）で高かった（SERENA-6 Japan Subset Outputs Table 14.1.11.2.J1 参照）。

非内臓病変を有する患者の割合は、両投与群で概ね同程度であった（カミゼストラント +CDK4/6 阻害薬群 63.6%［7 例］及び AI+CDK4/6 阻害薬群 55.6%［5 例］、以下同順）（SERENA-6 Japan Subset Outputs Table 14.1.11.2.J1 参照）。

ランダム化の 18 カ月以上前から AI+CDK4/6 阻害薬による治療を受けていた患者の割合は、両投与群でほぼ同程度であった（IRT の記録：72.7%［8 例］及び 88.9%［8 例］、eCRF の記録：81.8%［9 例］及び 88.9%［8 例］、SERENA-6 Japan Subset Outputs Table 14.1.12.J1 参照）。

ランダム化前に投与されていた CDK4/6 阻害薬の種類は、投与群間でほぼ同様であった（パルボシクリブ：72.7%［8 例］及び 88.9%［8 例］、アベマシクリブ：27.3%［3 例］及び 11.1%［1 例］）（SERENA-6 Japan Subset Outputs Table 14.1.13.J1 参照）。

日本人集団におけるベースラインの疾患特性は、*ESR1*m の検出タイミングを除き、投与群間で均衡がとれていた。

2.5.4.2.5　日本人集団における試験対象患者の結論

全体として、本試験でランダム化された日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、両投与群で概ね一致していた。これらは全体集団とも概ね一貫していた。人口統計学的特性及び疾患特性データの一部のパラメータに（ECOG performance status 及び *ESR1*m 検出タイミング等）、日本人集団での投与群間、又は日本人集団と全体集団との間の差が認められたが、データの解釈に影響を及ぼすような明確な差は認められなかった。

2.5.4.3　SERENA-6 試験における日本人集団の有効性の評価

2.5.4.3.1　主要評価項目：治験責任（分担）医師評価による PFS

DCO1 時点で、PFS イベントは 14 件（イベント発現割合 70%）であり、AI+CDK4/6 阻害薬群（8 件／9 例［88.9%］）と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（6 件／11 例［54.5%］）で少なかった。

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬は、AI+CDK4/6 阻害薬と比較して、病勢進行又は死亡のリスクを 71%低下させた（ハザード比：0.29、95% CI：0.08～0.93）。

ランダム化（治療の切替え）時点からの PFS 中央値は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 19.35 カ月、AI+CDK4/6 阻害薬群で 9.26 カ月であった。

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では、無増悪生存割合が比較的高く、6 カ月時点で 81.8%（95% CI：44.7～95.1）及び 12 カ月時点で 71.6%（95% CI：35.0～89.9）であった。これに対して AI+CDK4/6 阻害薬群では、6 カ月時点で 66.7%（95% CI：28.2～87.8）及び 12 カ月時点で 44.4%（95% CI：13.6～71.9）であった。

BICR 評価による PFS の補足的解析の結果は（ハザード比：0.30、95% CI：0.06～1.17）、治験責任（分担）医師評価による PFS と一貫しており、治験責任（分担）医師による評価の質及び信頼性を支持するものであった（SERENA-6 Japan Subset Outputs Figure 14.2.1.4.J1 参照）。

日本人集団の患者数及びイベント数が少なかったため 95% CI が広かったものの、日本人集団でのカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群の PFS のハザード比の点推定値は全体集団での結果と一貫していた。このことから、AI+CDK4/6 阻害薬と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬は、日本人集団おいても全体集団と同様に病勢進行又は死亡のリスクを低下させることが示された。

表 6　治験責任（分担）医師評価による PFS（日本人集団、FAS）

	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor	AI + CDK4/6 inhibitor
	N = 11	N = 9
Event [a], n (%)	6 (54.5)	8 (88.9)
RECIST progression	6 (54.5)	8 (88.9)
Target lesions [b]	2 (18.2)	1 (11.1)
Non target lesions [b]	0	4 (44.4)
New lesions [b]	4 (36.4)	5 (55.6)
Death in absence of progression	0	0
Censored observations, n (%)	5 (45.5)	1 (11.1)
Censored at Day 1	0	0
Censored RECIST progression or death [c]	0	0
Progression-free [d]	5 (45.5)	1 (11.1)
Progression-free at time of the analysis	5 (45.5)	1 (11.1)
Median PFS (95% CI), months [e,f]	**19.35 (4.34, NC)**	**9.26 (1.68, 17.05)**
HR (95% CI; 99.99% CI); nominal p-value [g]	**0.29 (0.08, 0.93; 0.01, 3.05); 0.03420**	
Progression-free survival rate (95% CI), %		
At 6 months	81.8 (44.7, 95.1)	66.7 (28.2, 87.8)

表 6　　治験責任（分担）医師評価による PFS（日本人集団、FAS）

	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor	AI + CDK4/6 inhibitor
	N = 11	N = 9
At 12 months	71.6 (35.0, 89.9)	44.4 (13.6, 71.9)
At 24 months	44.7 (12.3, 73.5)	0 (NC, NC)

[a] Includes progression events that occur within 2 visits of last evaluable assessment.

[b] Target lesions, non-target and new lesions are not necessarily mutually exclusive categories.

[c] RECIST progression or death event occurred 2 or more consecutive missed visits after last RECIST assessment.

[d] Progression-free at time of analysis. Prematurely censored if patient has not progressed and the latest scan prior to DCO was more than one scheduled tumour assessment interval plus 2 weeks prior to the DCO date.

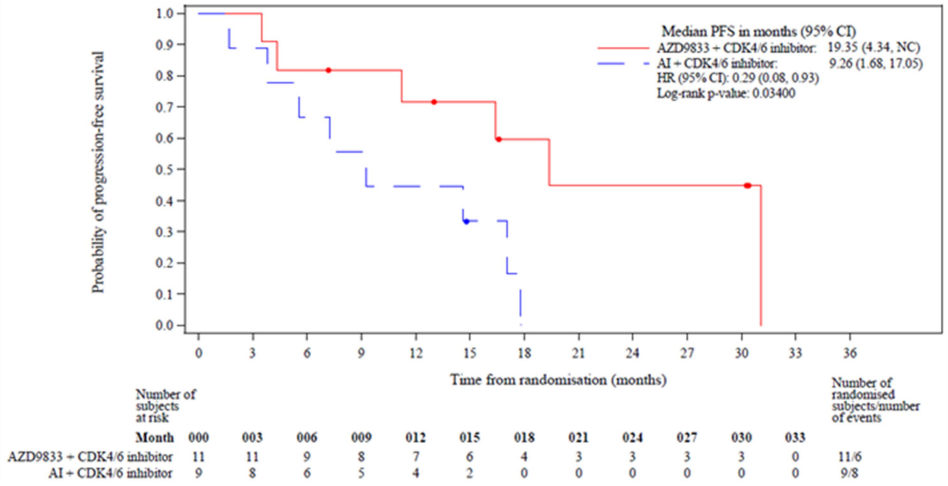
[e] The calculation is based on the Kaplan-Meier technique.

[f] The CI for progression-free survival is derived based on Brookmeyer-Crowley method.

[g] The hazard ratio and its CI are estimated using an unstratified cox proportional hazards model. A hazard ratio < 1 favours camizestrant + CDK4/6 inhibitor. The nominal p-value is based on the unstratified log-rank test.

Source: see Table 14.2.1.1.J1, SERENA-6 Japan Subset Outputs Module 5.3.5.4

図 2　　RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線（日本人集団、FAS）



Dots represent censored observations. 2-sided nominal p-value.

Source: see Figure 14.2.1.2.J1, SERENA-6 Japan Subset Outputs Module 5.3.5.4

2.5.4.3.2　副次評価項目

2.5.4.3.2.1　PFS2

日本人集団での PFS2 イベントの発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 27.3%、AI+CDK4/6 阻害薬群で 55.6%であった。

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬は、AI+CDK4/6 阻害薬と比較して、後治療開始後の 2 回目の病勢進行又は死亡のリスクを 72%低下させた（ハザード比：0.28、95% CI：0.04～1.31）。この結果は、PFS 延長のベネフィットが後治療開始後も持続し、早期切替えの有効性を更に実証するものであった。

日本人集団の患者数及びイベント数が少なかったため 95% CI が広かったものの、日本人集団でのカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群の PFS2 のハザード比の点推定値は全体集団での結果と一貫していた。したがって、全体集団で認められた AI+CDK4/6 阻害薬と比較したカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬での PFS2 の延長が、日本人集団においても示された。

表 7　　ランダム化から 2 回目の進行又は死亡までの期間（PFS2）（日本人集団、FAS）

	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor	AI + CDK4/6 inhibitor
	N = 11	N = 9
Event, n (%)	3 (27.3)	5 (55.6)
Progression	3 (27.3)	5 (55.6)
Clinical progression	2 (18.2)	2 (22.2)
Objective radiological progression RECIST v1.1	1 (9.1)	5 (55.6)
Unequivocal radiological progression	2 (18.2)	2 (22.2)
Death without progression	0	0
Censored observations, n (%)	8 (72.7)	4 (44.4)
No first progression in absence of death	5 (45.5)	1 (11.1)
No subsequent therapy after first progression in absence of death	1 (9.1)	1 (11.1)
No PFS2 event (second progression or death) and started subsequent therapy after first progression	2 (18.2)	2 (22.2)
Median PFS2 (95% CI), months [a,b]	**35.52 (22.31, NC)**	**21.42 (4.44, NC)**
HR (95% CI; 99.99% CI); nominal p-value [c]	**0.28 (0.04, 1.31; 0.00, 6.43); 0.10688**	
Second progression free survival rate (95% CI), % [a,b]		
At 6 months	100 (100, 100)	77.8 (36.5, 93.9)
At 12 months	90.9 (50.8, 98.7)	66.7 (28.2, 87.8)
At 24 months	68.2 (16.3, 92.2)	35.6 (6.2, 68.1)
Number of patients who did not receive a first subsequent therapy within 8 weeks of PFS event, n (%)	0	0

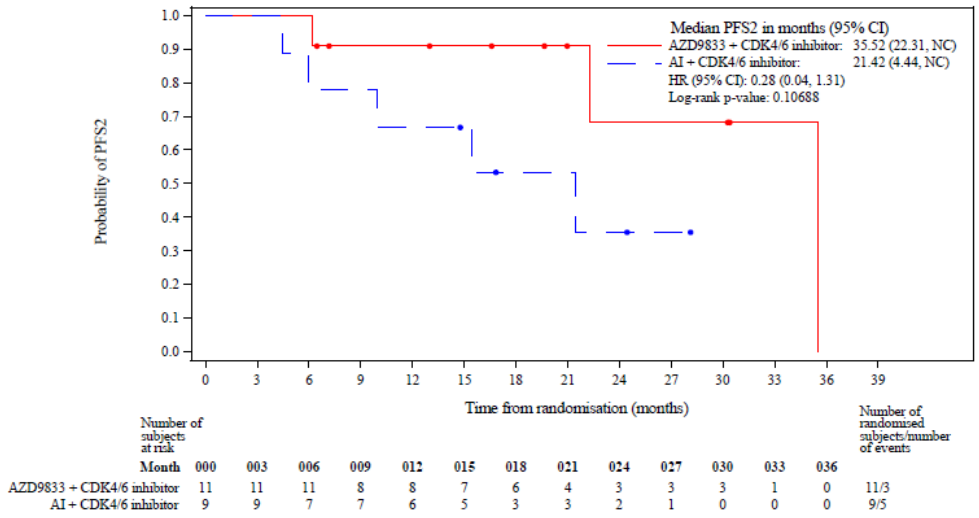
[a] The calculation is based on the Kaplan-Meier technique.

[b] The confidence interval for second progression-free survival is derived based on Brookmeyer-Crowley method.

[c] The hazard ratio and its confidence interval are estimated using an unstratified Cox proportional hazards model. The same patient may have more than one type of progression event. A hazard ratio < 1 favours camizestrant + CDK4/6 inhibitor. The nominal p-value is based on the unstratified log-rank test.

Source: see Table 14.2.2.1.J1, SERENA-6 Japan Subset Outputs Module 5.3.5.4

図 3　　ランダム化から 2 回目の進行又は死亡までの期間（PFS2）の Kaplan-Meier 曲線（日本人集団、FAS）



Dots represent censored observations. 2-sided nominal p-value.
Source: see Figure 14.2.2.2.J1, SERENA-6 Japan Subset Outputs Module 5.3.5.4

2.5.4.3.2.2　OS

DCO1 時点で、日本人集団に認められた OS イベントは、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群での 2 件のみであり、AI+CDK4/6 阻害薬群では認められなかった。そのため、当該 DCO で日本人集団の投与群間における OS を比較することはできなかった。カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群の 2 例の死因は対象疾患によるものであり、いずれもランダム化から 12～15 カ月の間に認められた（SERENA-6 Japan Subset Outputs Table 14.2.3.1.J1、Figure 14.2.3.2.J1、及び Table 14.3.3.1.1.J1 参照）。

2.5.4.3.3　日本人集団における有効性の結論

日本人集団の患者数は限られているものの、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群において PFS 及び PFS2 の延長が認められた。これらの結果は、全体集団の結果と概ね一貫していたことが示された。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　SERENA-6 試験における日本人集団の曝露状況

日本人集団では、PFS が延長していることと一致して、総投与期間（中央値）は AI（7.36 カ月）と比較してカミゼストラントで長く（16.53 カ月）、CDK4/6 阻害薬の総投与期間（中央値）は、AI+CDK4/6 阻害薬群（7.13 カ月）と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（16.53 カ月）で長かった（表 8）。これらの結果は全体集団と一貫していた。

更に、カミゼストラントの総投与期間と実投与期間はほぼ同じであり（いずれも中央値は 16.53 カ月）、投与中断期間が短いことが示された。

全体集団と同様に、これらのデータは、日本人集団におけるカミゼストラント併用療法の良好な忍容性プロファイルを示唆している。

表 8 曝露期間（日本人集団、安全性解析対象集団）

	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor N = 11	AI + CDK4/6 inhibitor N = 9
Total (or intended) exposure of camizestrant/AI (months)		
n	11	9
Mean (SD)	16.94 (9.92)	8.99 (5.56)
Median (Min, Max)	16.53 (3.7, 32.9)	7.36 (1.9, 17.9)
Actual exposure of camizestrant/AI (months)		
n	11	9
Mean (SD)	16.83 (9.87)	8.91 (5.45)
Median (Min, Max)	16.53 (3.6, 32.9)	7.33 (1.9, 17.4)
Total (or intended) exposure of CDK4/6 inhibitor (months)		
n	11	9
Mean (SD)	16.82 (9.96)	8.81 (5.59)
Median (Min, Max)	16.53 (3.5, 32.9)	7.13 (1.6, 17.9)
Actual exposure of CDK4/6 inhibitor (months)		
n	11	9
Mean (SD)	16.41 (9.95)	8.52 (5.50)
Median (Min, Max)	16.53 (3.4, 32.9)	6.87 (1.6, 16.9)
Total (or intended) exposure of LHRH agonist (months)		
n	2	1
Mean (SD)	9.48 (6.90)	13.37 (NC)
Median (Min, Max)	9.48 (4.6, 14.4)	13.37 (13.4, 13.4)
Actual exposure of LHRH agonist (months)		
n	2	1
Mean (SD)	9.48 (6.90)	13.37 (NC)
Median (Min, Max)	9.48 (4.6, 14.4)	13.37 (13.4, 13.4)
Total (or intended) exposure of palbociclib (months)		
n	8	8
Mean (SD)	16.62 (9.42)	9.45 (5.62)
Median (Min, Max)	16.56 (3.5, 32.9)	8.05 (1.6, 17.9)
Actual exposure of palbociclib (months)		
n	8	8
Mean (SD)	16.05 (9.37)	9.11 (5.56)
Median (Min, Max)	14.92 (3.4, 32.9)	7.92 (1.6, 16.9)
Total (or intended) exposure of abemaciclib (months)		
n	3	1
Mean (SD)	17.38 (13.62)	3.75 (NC)
Median (Min, Max)	16.53 (4.2, 31.4)	3.75 (3.7, 3.7)
Actual exposure of abemaciclib (months)		

表 8 曝露期間（日本人集団、安全性解析対象集団）

	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor N = 11	AI + CDK4/6 inhibitor N = 9
n	3	1
Mean (SD)	17.38 (13.62)	3.75 (NC)
Median (Min, Max)	16.53 (4.2, 31.4)	3.75 (3.7, 3.7)

For camizestrant, AI and CDK4/6 inhibitor: Total (or intended) exposure (months) = (min (date of last dose date where dose > 0 mg, date of death, date of DCO) - first dose date +1)/(365.25/12). Actual exposure = intended exposure - total duration of dose interruptions, where the total duration of dose interruption is defined as any length of time where the patient has not taken any of the planned doses. Total exposure (months) of LHRH agonists = (min (date of last dose date + 27, date of death, date of DCO) - first dose date +1)/(365.25/12). Actual exposure of LHRH agonists = intended exposure - total duration of dose interruptions. The total duration of dose interruptions in days is calculated as number of doses of LHRH agonist missed x 28.

No patients in the Japan subset received ribociclib.

Source: see Table 14.3.1.1.J1, SERENA-6 Japan Subset Outputs Module 5.3.5.4

2.5.5.2 SERENA-6 試験における日本人集団の有害事象の評価

AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で投与期間（中央値）が長いことから、投与群間の患者における有害事象発現割合の数値的な不均衡の解釈には注意が必要である。

2.5.5.2.1 カテゴリー別の有害事象の概要

DCO1 時点で、有害事象は日本人集団の大半で報告され、発現割合は投与群間で同程度であった（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 100%［11 例］ vs AI+CDK4/6 阻害薬群 88.9%［8 例］、以下同順）。

治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で高く、カミゼストラント／AI に関連すると判断された有害事象は、54.5%（6 例） vs 22.2%（2 例）、CDK4/6 阻害薬に関連すると判断された有害事象は、72.7%（8 例） vs 55.6%（5 例）、いずれかの治験薬に関連すると判断された有害事象は、81.8%（9 例） vs 66.7%（6 例）であった。

有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で低かった（27.3%［3 例］ vs 55.6%［5 例］）。

重篤な有害事象は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では認められず、AI+CDK4/6 阻害薬群の 2 例（22.2%）で報告された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では認められず、AI+CDK4/6 阻害薬群の 1 例（11.1%）で報告された。

カミゼストラント／AI の投与中断に至った有害事象の発現割合は、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で高かったものの（27.3%［3 例］ vs 0%［0 例］）、その他の治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった。

日本人集団におけるカテゴリー別の有害事象の発現割合は、全体集団と概ね一貫しており、安全性に懸念を生じさせるような明確な差は認められなかった。

表 9　　有害事象の概要（日本人集団、安全性解析対象集団）

	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor N = 11 n (%)	AI + CDK4/6 inhibitor N = 9 n (%)
Number of patients receiving at least one dose of CDK4/6 inhibitor	11 (100)	9 (100)
Number of patients receiving at least one dose of LHRH agonist	2 (18.2)	1 (11.1)
Any AE	11 (100)	8 (88.9)
Any AE possibly related to camizestrant/AI [a]	6 (54.5)	2 (22.2)
Any AE possibly related to CDK4/6 inhibitor [a]	8 (72.7)	5 (55.6)
Any AE possibly related to LHRH agonist [a]	0	0
Any AE possibly related to any IP [a]	9 (81.8)	6 (66.7)
Any AE possibly related to both IPs [a]	2 (18.2)	1 (11.1)
Any AE of ≥ CTCAE grade 3 [b]	3 (27.3)	5 (55.6)
Any AE of ≥ CTCAE grade 3, possibly related to camizestrant/AI [a,b]	0	0
Any AE of ≥ CTCAE grade 3, possibly related to CDK4/6 inhibitor [a,b]	3 (27.3)	4 (44.4)
Any SAE with outcome of death	0	0
Any SAE	0	2 (22.2)
Any SAE possibly related to camizestrant/AI [a]	0	1 (11.1)
Any SAE possibly related to CDK4/6 inhibitor [a]	0	1 (11.1)
Any AE leading to discontinuation of camizestrant/AI	0	1 (11.1)
Any AE leading to discontinuation of CDK4/6 inhibitor	0	1 (11.1)
Any AE leading to discontinuation of LHRH agonist	0	0
Any AE leading to dose interruption of camizestrant/AI	3 (27.3)	0
Any AE leading to dose interruption of CDK4/6 inhibitor	4 (36.4)	3 (33.3)
Any AE leading to dose interruption of LHRH agonist	0	0
Any AE leading to dose reduction of camizestrant/AI	0	0
Any AE leading to dose reduction of CDK4/6 inhibitor	1 (9.1)	2 (22.2)

[a] Possibly related is defined as reasonable possibility that the AE was caused by treatment, as assessed by investigator.

[b] Grade 3: severe, Grade 4: life-threatening, Grade 5: fatal.

Percentages are based on N, apart from adverse events involving CDK4/6 inhibitor or LHRH respectively, where the percentages are based on the number of patients receiving at least one dose of CDK4/6 inhibitor or LHRH respectively.

Patients with multiple occurrences in the same category are counted once per category regardless of the number of occurrences.

Source: see Table 14.3.2.1.J1, SERENA-6 Japan Subset Outputs Module 5.3.5.4

2.5.5.2.2　　最もよく見られる有害事象

日本人集団で最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）を表 10 に示す。

DCO1 時点で最もよく見られた因果関係を問わない有害事象は（発現割合 25%以上）、倦怠感（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 27.3%［3 例］ vs AI+CDK4/6 阻害薬群 11.1%［1 例］、以下同順）及び好中球数減少（18.2%［2 例］ vs 33.3%［3 例］）であった。

投与群間で発現割合に 15%を超える差が認められた有害事象は、倦怠感（27.3%［3 例］ vs 11.1%［1 例］）、好中球数減少（18.2%［2 例］ vs 33.3%［3 例］）、並びに関節痛、便秘、造影剤アレルギー、呼吸困難、麦粒腫、上咽頭炎、光視症、口内炎、回転性めまい、及び硝子体浮遊物（各 18.2%［2 例］ vs 0%［0 例］）であった。

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群において、全体集団と比較して発現割合が 15%を超えて高かった有害事象（因果関係を問わない）は、倦怠感（日本人集団 27.3% vs 全体集団 2.6%、以下同順）、造影剤アレルギー（18.2% vs 1.9%）、回転性めまい（18.2% vs 1.9%）、及び麦粒腫（18.2% vs 1.3%）であった。日本人集団で報告されたこれらの事象はいずれも非重篤であり、重症度は CTCAE グレード 1 又は 2 であった。

全体集団と同様に、SERENA-6 試験の日本人集団で最もよく見られた有害事象は、これまでのカミゼストラントの臨床経験及び CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ及びアベマシクリブ）の既知の安全性プロファイルと一貫していた。

表 10 最もよく見られた基本語別の有害事象（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（日本人集団、安全性解析対象集団）

Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor N = 11 n (%)	AI + CDK4/6 inhibitor N = 9 n (%)
Patients with any AE	11 (100)	8 (88.9)
倦怠感	3 (27.3)	1 (11.1)
好中球数減少	2 (18.2)	3 (33.3)
発熱	2 (18.2)	1 (11.1)
関節痛	2 (18.2)	0
便秘	2 (18.2)	0
造影剤アレルギー	2 (18.2)	0
呼吸困難	2 (18.2)	0
麦粒腫	2 (18.2)	0
上咽頭炎	2 (18.2)	0
光視症	2 (18.2)	0
口内炎	2 (18.2)	0
回転性めまい	2 (18.2)	0
硝子体浮遊物	2 (18.2)	0
頭痛	1 (9.1)	2 (22.2)
高血圧	1 (9.1)	2 (22.2)
悪心	1 (9.1)	2 (22.2)
発疹	1 (9.1)	2 (22.2)

The table includes adverse events with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including 28 days following the date of last dose of IP and prior to the start of any subsequent cancer therapy.

Patients with multiple occurrences are counted once per preferred term regardless of the number of occurrences.
Table is sorted by descending frequency in the camizestrant + CDK4/6 inhibitor group and descending frequency in the AI + CDK4/6 inhibitor group.
Source: see Table 14.3.2.4J1, SERENA-6 Japan Subset Outputs Module 5.3.5.4

2.5.5.2.3　注目すべき有害事象

視覚への影響及び徐脈事象は、カミゼストラントでは副作用として特定されており、更なるリスク評価のため、注目すべき有害事象に分類された。日本人集団での注目すべき有害事象の要約を表 11 に示す。

視覚への影響

視覚への影響（グループ化用語として光視症、霧視、視力障害、複視、羞明、視覚保続、及びグレアを含む）の日本人集団での発現割合は、AI+CDK4/6 阻害薬群（11.1%［1 例］）と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（36.4%［4 例］）で高かった（表 11）。全体集団と同様に（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 31.6%［49 例］ vs AI+CDK4/6 阻害薬群 16.1%［25 例］）、日本人集団で認められた視覚への影響はいずれも CTCAE グレード 1 であり、視覚への影響により治験薬の投与を中止した患者、投与を中断した患者、又は減量した患者はいなかった。視覚への影響は概して治験薬の初回投与後早期に発現した（発現までの期間の中央値：カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 10.0 日 vs AI+CDK4/6 阻害薬群 2.0 日）（SERENA-6 Japan Subset Outputs Table 14.3.6.2.J1 参照）。

徐脈事象

日本人集団では、徐脈事象（徐脈及び洞性徐脈を含むグループ化用語）は報告されなかった。

表 11　カテゴリー及び基本語別の注目すべき有害事象（日本人集団、安全性解析対象集団）

AESI category Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor N = 11 n (%)	AI + CDK4/6 inhibitor N = 9 n (%)
視覚への影響（グループ化用語）	**4 (36.4)**	**1 (11.1)**
光視症	2 (18.2)	0
霧視	1 (9.1)	1 (11.1)
視覚保続	1 (9.1)	0

The table includes adverse events of special interest with an onset date or that worsen on or after the date of first dose of IP up to and including 28 days following the date of last dose of IP and prior to the start of any subsequent cancer therapy.
Patients with multiple occurrences are counted once per category regardless of the number of occurrences.
Table is sorted by descending frequency in the camizestrant + CDK4/6 inhibitor group and descending frequency in the AI + CDK4/6 inhibitor group.
Source: see Table 14.3.6.1J1, SERENA-6 Japan Subset Outputs Module 5.3.5.4

2.5.5.2.4　重篤な有害事象

日本人集団において、重篤な有害事象はカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では認められず、AI+CDK4/6 阻害薬群の 2 例（22.2%）に報告された（表 9）。AI+CDK4/6 阻害薬群の 1 例（11.1%）は、重篤な有害事象である肺炎のためにカミゼストラント／AI の投与を中止した（SERENA-6 Japan Subset Outputs Table 14.3.4.1.J1 参照）。

2.5.5.3　日本人集団における安全性の結論

全体集団と一貫して、日本人集団におけるカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の全般的な安全性プロファイルは、これまでのカミゼストラントの臨床経験及び各 CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ及びアベマシクリブ）の既知の安全性プロファイルと同様であった。SERENA-6 試験の結果から、日本人集団特有の新たな安全性の懸念事項は認められなかった。

2.5.6　日本人集団におけるベネフィットとリスクに関する結論

SERENA-6 試験における日本人集団の主な有効性の結果及び全体集団との比較から、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬による治療は、全体集団で示された結果と同様に日本人集団においても有効であると考えられた。

SERENA-6 試験における日本人集団の主な安全性の結果及び全体集団との比較から、日本人集団特有の安全性の懸念事項や新たな安全性のリスクは特定されなかった。日本人患者でのカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の忍容性は良好であり、管理可能であることが示された。

SERENA-6 試験の有効性及び安全性データは、全体集団と同様に、内分泌療法による一次治療中に *ESR1*m が検出され、病勢進行が認められていないホルモン受容体（HR）陽性／ヒト上皮成長因子受容体 2（HER2）陰性の局所進行又は転移乳癌を有する日本人患者において、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬への切替えに関する良好なベネフィット・リスクプロファイルを支持するものであった。

2.5.7　参考文献

Elacestrant 欧州製品概要

Orsendu: EPAR – Product information. Summary of Product Information. Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orserdu-epar-product-information_en.pdf.

Giuliano et al 2019

Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in post-menopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol. 2019;20(10):1360-9.

Kalinsky et al 2023

Kalinsky K, Accordino MK, Chiuzan C, Mundi PS, Sakach E, Sathe C, et al. Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: MAINTAIN Trial. J Clin Oncol. 2023;41:4004-13.

Kalinsky et al 2024

Kalinsky K, Bianchini G, Hamilton E, Graff SL, Hwa Park KH, Jeselsohn R, et al. Abemaciclib Plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer After Progression on CDK4/6 Inhibition: Results From the Phase III postMONARCH Trial. J Clin Oncol. 42:17_suppl, LBA1001-LBA1001.

Mayer et al 2024

Mayer EL, Ren Y, Wagle N, Mahtani R, Ma C, DeMichele A, et al. PACE: A Randomized Phase II Study of Fulvestrant, Palbociclib, and Avelumab After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor and Aromatase Inhibitor for Hormone Receptor–Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor–Negative Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2024;42:2050-60.

Moy et al 2022

Moy B, Rumble RB, Carey LA; Chemotherapy and Targeted Therapy for HER2-Negative Metastatic Breast Cancer that is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor–Negative Expert Panel. Chemotherapy and Targeted Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That Is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol. 2022;40(26):3088-90.

NCC 2020

国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）、全国がん罹患データ（2016 年～2021 年）、https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/14_breast.html#anchor1（閲覧日：2025 年 5 月 26 日）

NCC 2023

国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）、新基準人口：全国がん死亡データ（1979 年～2023 年）、
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/14_breast.html#anchor1（閲覧日：2025 年 5 月 26 日）

Rinaldi et al 2020

Rinaldi J et al. The genomic landscape of metastatic breast cancer: Insights from 11,000 tumors. PLoS One. 2020;15(5):e0231999.

Shah M et al 2024

Shah M, Lingam H, Gao X, Gittleman H, Fiero MH, Krol D, et al. US Food and Drug Administration Approval Summary:Elacestrant for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, ESR1-Mutated Advanced or Metastatic Breast Cancer. 2024;42(10):1193-201.

Turner et al 2020

Turner NC, Swift C, Kilburn L, Fribbens C, Beaney M, Garcia-Murillas I, et al. ESR1 mutations and overall survival on fulvestrant versus exemestane in advanced Hormone Receptor-Positive breast cancer: A combined analysis of the Phase III SoFEA and EFECT Trials. Clin Cancer Res 2020b;26(19):5172-7.

Turner et al 2023

Turner N, Huang-Bartlett C, Kalinsky K, Cristofanilli M, Bianchini G, Chia S, Bidard FC. Design of SERENA-6, a phase III switching trial of camizestrant in ESR1-mutant breast cancer during first-line treatment. Future Oncology. 2023;19(8):559-73.

日本乳癌学会 2022
乳癌診療ガイドライン 2022 年版、日本乳癌学会、https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/（閲覧日：2025 年 5 月 26 日）