第 2 部　CTD の概要

一般名：カミゼストラント

版番号：[redacted]

2.6.1　緒言
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 3
2.6.1.1　緒言 4
2.6.1.2　効能・効果（案）及び用法・用量（案） 6
2.6.1.2.1　効能又は効果（案） 6
2.6.1.2.2　用法及び用量（案） 6
2.6.1.3　参考文献 6

図目次

図 1　カミゼストラントの化学構造式 6

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
ADME	Absorption, distribution, metabolism and elimination：吸収、分布、代謝及び排泄
AI	Auto injector：アロマターゼ阻害薬
CDK4/6 阻害薬	Cyclin-dependent protein kinases 4/6 inhibitor：サイクリン依存性キナーゼ 4/6 阻害薬
ctDNA	Circulating tumor deoxyribonucleic acid：血中循環腫瘍デオキシリボ核酸
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
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 alpha
ERE	Estrogen Response Element：エストロゲン応答配列
ESR1	Estrogen receptor alpha gene：エストロゲン受容体 α 遺伝子
*ESR1*m	Mutations in the *ESR1* gene：*ESR1* 変異
*ESR1*wt	Wild type *ESR1*：野生型 *ESR1*
EU-27	European Union (EU) which consists of 27 countries：欧州連合（EU）加盟 27 カ国
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HR	Hormone receptor：ホルモン受容体
ICH	International Council for Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
LBD	Ligand binding domain：リガンド結合ドメイン
LH-RH	Luteinizing hormone-releasing hormone：黄体形成ホルモン放出ホルモン
mPFS	Median progression-free survival：無増悪生存期間の中央値
ngSERD	Next generation oral selective estrogen receptor degrader：次世代経口選択的エストロゲン受容体分解薬
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
PDX	Patient derived xenograft：患者由来異種移植
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
RB1	Retinoblastoma 1
SERD	Selective estrogen receptor degrader：選択的エストロゲン受容体分解薬
SERM	Selective estrogen receptor modulators：選択的エストロゲン受容体モジュレーター
UGT	Uridine di-phospho-glucuronosyl transferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

2.6.1.1　緒言

カミゼストラント（別名：AZD9833 及び AZ14066724）は、次世代経口選択的エストロゲン受容体分解薬（ngSERD）かつ完全エストロゲン受容体（ER）拮抗薬であり、ホルモン受容体（HR）陽性乳癌の治療薬として開発中である。今回の製造販売承認申請は、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性乳癌患者（ICH S9 患者集団）を対象に提案された適応症を裏付けるものである。

乳癌は世界で 2 番目に発現割合の高い癌であり、全癌症例の 11.6%を占め、女性の癌では最も頻度が高い。2022 年において世界で新たに乳癌と診断された患者数は 230 万人を超えている（Bray et al 2024）。EU-27 によると、2022 年には新たに約 375,000 人の女性が乳癌と診断されており、女性の癌全体の約 29%を占めた（ECIS 2023、Ferlay et al 2024）。2025 年に米国では、新たに 319,750 人が乳癌と診断され、乳癌を原因とする死亡者数は 42,680 人と推定される（Siegel et al 2025）。乳癌と診断された患者の約 70%は、HR 陽性（ER 陽性及び／又はプロゲステロン受容体（PR）陽性）、HER2 陰性乳癌であり（American Cancer Society 2019-2020）、男女ともにこのサブタイプが最も多い。

エストロゲン受容体 α（Erα）はステロイドホルモン受容体であり、広義の核内ホルモン受容体スーパーファミリーに属する。リガンドであるエストラジオールが結合すると、受容体の立体構造に変化が生じ、二量体化及び核への移行を引き起こす。ここで、PR、TFF1 及び GREB1 等の標的遺伝子のプロモーター及び／又はエンハンサー領域にあるエストロゲン応答配列（ERE）に結合する。ERE に結合すると、ER は転写因子として作用し、コアクチベーター又は抑制因子を動員して転写を修飾し、増殖、分化、生存等の細胞プロセスを調節する（Fuentes and Silveyra 2019、Lin et al 2004、Tsai and O'Malley 1994）。

エストロゲン及び ER は乳癌の発症機序に重要な役割を果たすことから、ERα を乳癌に対する薬剤の標的とすることは十分確立されており、内分泌療法が HR 陽性／HER2 陰性乳癌治療の中心となっている。内分泌治療薬には、アロマターゼ阻害薬（AI）、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）及び選択的エストロゲン受容体分解薬（SERD）がある（Hernando et al 2021、Patel and Bihani 2018）。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でエストロゲン合成を阻害し、ER の活性化を抑制する。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。フルベストラントや elacestrant 等の SERD も ER と拮抗するが、更に、プロテアソーム依存性の受容体の分解も誘導することから、AI 及び SERM に対する耐性機序が克服される可能性がある。

サイクリン D1-サイクリン依存性キナーゼ 4/6（CDK4/6）-RB1 経路は、G1/S 細胞周期チェックポイントをコントロールすることで細胞増殖を調節する。乳癌ではこの軸経路の調節不全が重要な役割を果たすことが示されており、乳癌の最大 50%でサイクリン D1 の過剰発現が認められる。更に、ER 陽性乳癌細胞では、サイクリン D1 の持続的な発現及び RB リン酸化が内分泌抵抗性の発現と関連している（Hamilton and Infante 2016、Thangavel et al 2011、Finn et al 2016、Miller et al 2011）。CDK4/6 阻害薬であるパルボシクリブは、ルミナル型の ER 陽性乳癌細胞株の増殖を選択的に阻害し、CDK4/6 阻害薬を内分泌療法に上乗せすると併用効果が得られることが、非臨床試験により示されている（Finn et al 2009、Ladd et al 2016、Wardell et al 2015）。

より最近では、アベマシクリブ、パルボシクリブ又は ribociclib 等の CDK4/6 阻害薬を併用することで無増悪生存期間の中央値（mPFS）が延長し、未治療及び治療歴を有する HR 陽性／HER2 陰性進行乳癌における内分泌療法の有効性が高まることが示されており（Gao et al 2020）、このような乳癌に対する内分泌療法と CDK4/6 阻害薬の併用は一次標準治療と考えられている。残念ながら、最終的にほとんどの患者で疾患進行が認められる。一般的な耐性機序は、ERα をコード

する遺伝子 *ESR1* の活性化変異（*ESR1*m）の発現である（Rinaldi et al 2020）。ERα のリガンド結合ドメイン（LBD）においてこのような点突然変異が生じると、ERα の構成的（エストロゲン非依存性）活性化を生じるアゴニスト構造が促進される（Harrod et al 2022、Lawson et al 2023、Toy et al 2017）。AI と CDK4/6 阻害薬による一次治療の終了時におよそ 17%から 35%の患者で ctDNA 中に *ESR1*m が検出されている（Bidard et al 2019、Goetz et al 2020、O'Leary et al 2018）。実臨床データでも、1 年を超えて AI と CDK4/6 阻害薬による治療を受けた患者の約 50%で、病勢進行後に *ESR1*m が検出されることが示唆されている（Chaudhary et al 2024）。

フルベストラントは AI と比較して優れた臨床効果が実証され、二次及び三次治療で疾患進行後に最も多く用いられる単独治療薬であるものの、経口投与時のバイオアベイラビリティが不良であり、1 か月に 1 回筋肉内投与であるため、その有効性が限定されている可能性がある（Robertson 2007、Robertson et al 2016）。経口 SERM/SERD ハイブリッドである elacestrant は、1 種類以上の内分泌療法後に疾患進行が認められた ER 陽性、HER2 陰性、*ESR1*m 陽性の進行乳癌患者に対して承認された唯一の新規内分泌治療薬である。しかし、その治療効果は高くなく、フルベストラントの mPFS は 1.9 か月であったのに対し、elacestrant の mPFS は 3.8 か月であった（Bidard et al 2022）。このため、治療転帰の改善及び一次治療期間の延長を可能とする、優れた有効性を示す新規内分泌治療薬に対するアンメットニーズがある。

カミゼストラントは強力な ngSERD であり、ER に対する完全拮抗薬である。非臨床試験では、野生型 *ESR1*（*ERS1*wt）又は *ESR1*m を有する、各種 ER 陽性乳癌 PDX マウスモデルにおいて、フルベストラントとの比較により優れた *in vivo* 単独投与活性が広範に認められ、CDK4/6 阻害薬との併用で活性を示した（Lawson et al 2023、Scott et al 2020）。第 II 相 SERENA-2 試験では、内分泌療法既治療の閉経後 ER 陽性局所進行又は転移性乳癌患者に 75 mg 又は 150 mg のカミゼストラントを投与した結果、フルベストラントと比べて PFS の有意な延長が認められた（Oliveira et al 2024）。これらのデータから、カミゼストラントが *ESR1*wt 腫瘍及び *ESR1*m 腫瘍に対して活性を示し、CDK4/6 阻害薬との併用で内分泌療法のバックボーンとなり得ることが示唆される。

マウス、ラット及びイヌを用いた *in vivo* 試験では、各試験で同一の投与製剤を使用し、カミゼストラントのトキシコキネティクス、並びに吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）を評価した。血漿蛋白結合、各動物種での代謝反応、シトクロム P450（CYP）及びウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）との相互作用、トランスポーターとの相互作用、並びに代謝表現型の決定を目的とした *in vitro* 試験も多数実施された。

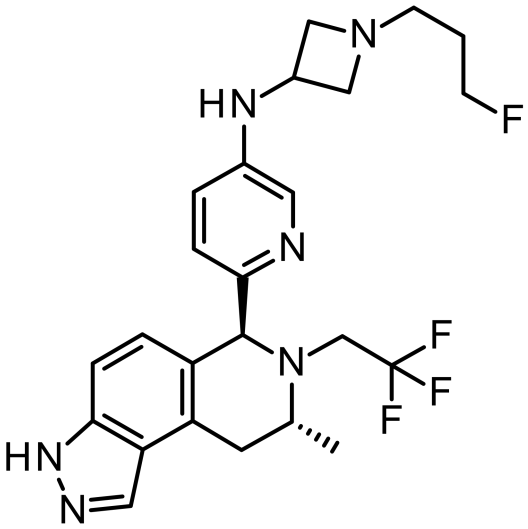
ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験（ラットは最長 6 か月間、イヌは最長 9 か月間）でカミゼストラントの毒性について評価した。今後実施される可能性があるがん原性試験で用いる用量の選択のためのラット 3 か月間試験を実施した。実施中の 6 か月間のトランスジェニックマウス試験で用いる用量の選択の参考とするためのマウスを用いた試験（14 日間及び 6 週間）が完了済みである。これらの試験は本製造販売承認申請には必須ではないが、ICH S9 ガイドラインが適用されない患者集団への適応に必要なものである。更に、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験（ラット 6 か月間毒性試験における雄受胎能の評価、ラットの出生前及び出生後の評価を含む胚・胎児発生の評価、並びに雌ラットの受胎能及び初期胚発生の評価）、並びに *in vitro* 光毒性試験を実施した。心拍数減少及び視覚への影響の機序を検討する試験が完了している。不純物の安全性評価を目的として、ラット 1 か月間試験を実施した。一連の試験パッケージには、本製造販売承認申請に必須ではない試験も含まれるが、将来的な ICH S9 ガイドラインが適用されない患者集団への適応をサポートするために立案された。

カミゼストラントは、一連の安全性薬理試験、副次的薬理試験及び心臓イオンチャネルスクリーニング試験においても評価された。

主要な非臨床安全性試験は全て、経済協力開発機構（OECD）の加盟国において、OECD テストガイドライン及び医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）の原則、並びに医薬品規制調和国際会議（ICH）の関連するガイドラインに従って実施した。

ここに示した非臨床試験のデータは、HR 陽性 HER2 陰性の局所進行又は転移性乳癌患者を対象として申請する適応症におけるカミゼストラントの使用を裏付けるものである。

図 1　　カミゼストラントの化学構造式



2.6.1.2　　効能・効果（案）及び用法・用量（案）

本剤の本邦での医薬品製造販売承認申請における効能・効果（案）及び用法・用量（案）は以下のとおりである。

2.6.1.2.1　　効能又は効果（案）

ESR1 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌

2.6.1.2.2　　用法及び用量（案）

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。

2.6.1.3　　参考文献

American Cancer Society 2019-2020

American Cancer Society. American Cancer Society: Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. Atlanta: American Cancer Society, Inc, 2019 2019-2020. Available from: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf.

Bidard et al 2019

Bidard FC, Callens C, Pistilli B, Dalenc F, de La Motte Rouge T, Sabatier R, et al. Emergence of ESR1 mutation in cell-free DNA during first line aromatase inhibitor and palbociclib: an exploratory analysis of the PADA-1 trial. Ann Oncol. 2019;30:v105-v106.

Bidard et al 2022

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.

Bray et al 2024

Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74:229-63.

Chaudhary et al 2024

Chaudhary N, Chibly AM, Collier A, Martinalbo J, Perez-Moreno P, Moore HM, et al. CDK4/6i-treated HR+/HER2- breast cancer tumors show higher ESR1 mutation prevalence and more altered genomic landscape. NPJ Breast Cancer. 2024;10:15.

ECIS 2023

European Cancer Information System. European Union: Breast cancer burden in the EU. ECIS. 2023. Available from: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/2024-01/jrc_Breast_cancer_2022_Oct_2023.pdf

Ferlay et al 2024

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024. Available from: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/940-european-union-27-fact-sheet.pdf

Finn et al 2009

Finn RS, Dering J, Conklin D, Kalous O, Cohen DJ, Desai AJ, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. Breast Cancer Res. 2009;11:R77.

Finn et al 2016

Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. Breast Cancer Res. 2016;18:17.

Fuentes and Silveyra 2019

Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. Adv Protein Chem Struct Biol. 2019;116:135-70.

Gao et al 2020

Gao JJ, Cheng J, Bloomquist E, Sanchez J, Wedam SB, Singh H, 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;21:250-60.

Goetz et al 2020

Goetz MP, Hamilton EP, Campone M, Hurvitz SA, Cortes J, Johnston SRD, et al. Acquired genomic alterations in circulating tumor DNA from patients receiving abemaciclib alone or in combination with endocrine therapy. American Society of Clinical Oncology; 2020.

Hamilton and Infante 2016

Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. Cancer Treat Rev. 2016;45:129-38.

Harrod et al 2022

Harrod A, Lai CF, Goldsbrough I, Simmons GM, Oppermans N, Santos DB, et al. Genome engineering for estrogen receptor mutations reveals differential responses to anti-estrogens and new prognostic gene signatures for breast cancer. Oncogene. 2022;41:4905-15.

Hernando et al 2021

Hernando C, Ortega-Morillo B, Tapia M, Moragón S, Martínez MT, Eroles P, et al. Oral selective estrogen receptor degraders (SERDs) as a novel breast cancer therapy: present and future from a clinical perspective. Int J Mol Sci. 2021;22.

Ladd et al 2016

Ladd B, Mazzola AM, Bihani T, Lai Z, Bradford J, Collins M, et al. Effective combination therapies in preclinical endocrine resistant breast cancer models harboring ER mutations. Oncotarget. 2016;7:54120-36.

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.

Lin et al 2004

Lin CY, Ström A, Vega VB, Kong SL, Yeo AL, Thomsen JS, et al. Discovery of estrogen receptor alpha target genes and response elements in breast tumor cells. Genome Biol. 2004;5:R66.

Miller et al 2011

Miller TW, Balko JM, Fox EM, Ghazoui Z, Dunbier AK, Anderson H, et al. ERα-dependent E2F transcription can mediate resistance to estrogen deprivation in human breast cancer. Cancer Discov. 2011;1:338-51.

O'Leary et al 2018

O'Leary B, Cutts RJ, Liu Y, Hrebien S, Huang X, Fenwick K, et al. The genetic landscape and clonal evolution of breast cancer resistance to palbociclib plus fulvestrant in the PALOMA-3 trial. Cancer Discov. 2018;8:1390-403.

Oliveira et al 2024

Oliveira M, Pominchuk D, Nowecki Z, Hamilton E, Kulyaba Y, Andabekov T, et al. Camizestrant, a next-generation oral SERD, versus fulvestrant in post-menopausal women with oestrogen receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (SERENA-2): a multi-dose, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2024;25:1424-39.

Patel and Bihani 2018

Patel HK, Bihani T. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. Pharmacol Ther. 2018;186:1-24.

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:e0231999.

Robertson 2007

Robertson JF. Fulvestrant (Faslodex) -- how to make a good drug better. Oncologist. 2007;12:774-84.

Robertson et al 2016

Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2016;388:2997-3005.

Scott et al 2020

Scott JS, Moss TA, Balazs A, Barlaam B, Breed J, Carbajo RJ, et al. Discovery of AZD9833, a potent and orally bioavailable selective estrogen receptor degrader and antagonist. J Med Chem. 2020;63:14530-59.

Siegel et al 2025

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

Thangavel et al 2011

Thangavel C, Dean JL, Ertel A, Knudsen KE, Aldaz CM, Witkiewicz AK, et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. Endocr Relat Cancer. 2011;18:333-45.

Toy et al 2017

Toy W, Weir H, Razavi P, Lawson M, Goeppert AU, Mazzola AM, et al. Activating ESR1 mutations differentially affect the efficacy of ER antagonists. Cancer Discov. 2017;7:277-87.

Tsai and O'Malley 1994

Tsai MJ, O'Malley BW. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. Annu Rev Biochem. 1994;63:451-86.

Wardell et al 2015

Wardell SE, Ellis MJ, Alley HM, Eisele K, VanArsdale T, Dann SG, et al. Efficacy of SERD/SERM hybrid-CDK4/6 inhibitor combinations in models of endocrine therapy-resistant breast cancer. Clin Cancer Res. 2015;21:5121-30.

第 2 部　CTD の概要

一般名：カミゼストラント

版番号：■

2.6.2　薬理試験の概要文
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 7
2.6.2.1 まとめ 10
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 15
2.6.2.2.1 *In vitro* 試験 15
2.6.2.2.1.1 核内ホルモン受容体結合（試験 Pharmacology Report 01） 15
2.6.2.2.1.2 ERα の分解（試験 Pharmacology Report 02） 16
2.6.2.2.1.3 ER 拮抗作用（試験 Pharmacology Report 02） 20
2.6.2.2.1.4 ER 活性化作用（試験 Pharmacology Report 02） 23
2.6.2.2.1.5 広範な種類の核内ホルモン受容体に対するカミゼストラントの *in vitro* 活性（試験 ONC9833-012） 24
2.6.2.2.1.6 細胞増殖抑制作用（試験 Pharmacology Report 02） 26
2.6.2.2.1.7 最も一般的で臨床的に重要な *ESR1*m を発現する MCF7 細胞におけるカミゼストラントの抗増殖活性（試験 ONC9833-013） 26
2.6.2.2.1.8 ER 陽性乳癌細胞株におけるカミゼストラントと CDK4/6 阻害薬（アベマシクリブ、パルボシクリブ又は Ribociclib）の併用活性（試験 ONC9833-010 及び試験 ONC9833-011） 29
2.6.2.2.1.8.1 CDK4/6 阻害薬と併用した場合のカミゼストラントの抗増殖活性 29
2.6.2.2.1.8.2 カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬の併用が ER 経路に関連するバイオマーカー及び細胞周期プロファイルの調節に及ぼす影響 32
2.6.2.2.2 *In vivo* 試験 35
2.6.2.2.2.1 CTC174（D538G *ESR1*m）PDX モデルにおけるカミゼストラント単独投与の薬力学及び薬物動態（試験 ONC9833-014） 35
2.6.2.2.2.2 MCF7（*ESR1*wt）異種移植モデルにおけるカミゼストラント単独投与の薬力学的及び薬物動態的効果（試験 ONC9833-014） 36
2.6.2.2.2.3 異種移植及び PDX モデルにおけるカミゼストラント単独投与の抗腫瘍効果及び薬力学的応答（試験 Pharmacology Report 03 及び試験 ONC9833-006） 37
2.6.2.2.2.4 追加の PDX モデルにおけるカミゼストラント 10 mg/kg 単独投与の抗腫瘍効果（試験 Pharmacology Report 04） 49
2.6.2.2.2.5 子宮活性化作用（試験 Pharmacology Report 06） 51
2.6.2.2.2.6 広範な種類の ER 陽性 PDX モデルにおけるカミゼストラントの単独投与による抗腫瘍効果（試験 ONC9833-007） 52
2.6.2.2.2.7 CDK4/6 阻害薬（アベマシクリブ、パルボシクリブ又は ribociclib）と併用したときのカミゼストラントの有効性 55
2.6.2.2.2.7.1 カミゼストラントとパルボシクリブの併用（試験 Pharmacology Report 05） 55
2.6.2.2.2.7.2 カミゼストラントとアベマシクリブの併用（試験 ONC9833-002） 56
2.6.2.2.2.7.3 一連の ER 陽性乳癌 PDX モデルにおけるアベマシクリブ、パルボシクリブ又は ribociclib と併用したときのカミゼストラントの有効性（ONC9833-008） 57
2.6.2.2.2.7.4 ER 陽性 MCF7 異種移植モデルにおけるカミゼストラント単独投与及び ribociclib との併用による *in vivo* 用量反応（試験 ONC9833-016） 64

2.6.2.2.2.8　カミゼストラントのグルクロン酸抱合代謝物の *in vitro* 細胞活性　（試験 ONC9833-003 及び試験 ONC9833-009）　68
2.6.2.3　副次的薬理試験　70
2.6.2.3.1　放射リガンド結合、酵素活性及び機能アッセイにおける選択性スクリーニング（試験 4110SV）　70
2.6.2.3.2　心臓イオンチャネル電気生理学的アッセイにおける選択性スクリーニング（試験 4428SV）　71
2.6.2.4　安全性薬理試験　71
2.6.2.4.1　神経系　72
2.6.2.4.1.1　ラット Irwin 変法スクリーニング（試験 614889）　72
2.6.2.4.2　心血管系　72
2.6.2.4.2.1　hERG カリウムチャネルに対する作用（試験 781812）　72
2.6.2.4.2.2　ヒト誘導多能性幹細胞由来心筋細胞の *in vitro* 活動電位持続時間に対する効果（試験 CBL0108）　72
2.6.2.4.2.3　ラット単回投与テレメトリー（試験 BE001764-09）　72
2.6.2.4.2.4　ラット反復投与テレメトリー（試験 BE001764-27）　73
2.6.2.4.2.5　イヌ心血管系テレメトリー（試験 614522）　73
2.6.2.4.2.6　イヌを用いた探索的心血管系試験（試験 616053 及び試験 510439）　74
2.6.2.4.3　呼吸器系　77
2.6.2.4.3.1　ラットの呼吸機能（試験 614894）　77
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験　77
2.6.2.6　考察及び結論　77
2.6.2.6.1　効力を裏付ける試験　77
2.6.2.6.2　副次的薬理試験及び安全性薬理試験　78
2.6.2.7　図表　81
2.6.2.8　参考文献　81

表目次

表 1　カミゼストラントに関する薬理試験の要約　13
表 2　核内ホルモン受容体リガンド結合ドメインに対するカミゼストラントの結合能　15
表 3　MCF7 細胞における AZD9833（100 nM）による ERα 分解速度（重元素標識 ER ペプチドの消失半減期）（n=2）　19
表 4　既存の拮抗薬を参照として用いたアッセイにおける拮抗薬アッセイ結果の要約　25
表 5　逆作動薬アッセイ結果の要約　26
表 6　ER 陽性及び ER 陰性細胞株におけるカミゼストラントの抗増殖能　26

表 7　*ESR1*wt 又は広範囲で最も一般的で臨床的に重要な *ESR1*m を発現している MCF7 細胞におけるカミゼストラントの抗増殖作用 IC_{50} 値 27
表 8　MCF7 及び T47D 細胞における CDK4/6 阻害薬の抗増殖活性 30
表 9　MCF7 腫瘍異種移植モデルにおける有効性及び統計結果の要約 38
表 10　MCF7 Y537S 腫瘍異種移植モデルにおける有効性及び統計結果の要約 40
表 11　CTC174 D538G *ESR1*m PDX モデルにおける有効性及び統計結果の要約 42
表 12　HBXF079_LTED *ESR1*wt PDX モデルにおける有効性及び統計結果の要約 44
表 13　一連の ER 陽性 PDX モデル 28 種類におけるカミゼストラントの腫瘍増殖抑制率に関する要約データ及び統計結果 53
表 14　一連の ER 陽性進行乳癌 PDX モデルを対象に単独投与又は併用投与したカミゼストラント又は CDK4/6 阻害薬（アベマシクリブ、パルボシクリブ若しくは ribociclib）における TGI の要約データ及び統計結果 60
表 15　単独投与又は ribociclib との併用によるカミゼストラントの抗腫瘍効果及び統計結果 64
表 16　21 日間投与後の MCF7 異種移植腫瘍における薬力学的変化（PR 及び pRB（S807/811））の要約 67
表 17　MCF7 ER 分解免疫蛍光アッセイにおけるカミゼストラント又は AZ14191353 の効力 69
表 18　MCF7 ERα 分解 HTRF アッセイにおけるカミゼストラント又は AZ14484678 の効力 70
表 19　*In vitro* 放射リガンド結合アッセイ及び機能アッセイにおけるカミゼストラントの影響 71
表 20　カミゼストラントのイヌ心血管系テレメトリーの試験デザイン 73
表 21　イヌテレメトリー試験における心血管系パラメータへのカミゼストラントの影響 74
表 22　イヌにおいて心拍数を上昇させるようデザインされた一連の介入に対するカミゼストラント誘発性の心拍数低下が認められるときの変時作用反応（試験 616053 と試験 510439 のデータ統合） 75

図目次

図 1　カミゼストラントによる ERα 分解の誘導と MCF7 細胞における PR 発現の非増加 17
図 2　一連の ER 陽性細胞株における 100 nM のカミゼストラント又は 100 nM のフルベストラントによる ERα 分解誘導 18
図 3　MCF7 細胞におけるカミゼストラントによる溶媒処理細胞（n=2）と比較した ERα 分解速度の増加 19

図 4　プロテアソーム阻害薬 MG132 によるカミゼストラント誘発性 ERα ダウンレギュレーションの抑制 20
図 5　カミゼストラントによる親 MCF7 及び Y537S ERα MCF7 細胞における ER 依存性 PR 発現の拮抗 21
図 6　エストラジオール又はカミゼストラント処理後の ER 活性シグネチャーにおける遺伝子の正規化遺伝子発現を示すヒートマップ 22
図 7　カミゼストラントによる全トランスクリプトームレベルにおけるエストラジオール誘発性遺伝子発現変化の回復 23
図 8　Ishikawa 細胞におけるカミゼストラントの ER 活性化能 24
図 9　*ESR1*wt 又は幅広く最も一般的で臨床的に重要な *ESR1*m を発現する MCF7 細胞におけるカミゼストラントの抗増殖活性 29
図 10　ER 陽性乳癌細胞株において CDK4/6 阻害薬と 10 nM カミゼストラントの併用による抗増殖活性の増強 31
図 11　カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬が ER 及び CDK4/6 経路バイオマーカーに及ぼす影響を示すウェスタンブロット解析 33
図 12　MCF7 細胞における細胞周期プロファイルに対するカミゼストラント及び CDK4/6 阻害薬の影響 34
図 13　NSG 雌マウスを用いた CTC174（D538G *ESR1*m）PDX モデルにおけるカミゼストラント単回経口投与後の ERα 分解の用量反応及び経時変化 36
図 14　雄 SCID マウスを用いた MCF7 異種移植モデルにおいて、3 用量のカミゼストラントを 1 日 1 回を経口投与したときの PR 減少の用量反応及び経時変化 .. 37
図 15　MCF7 腫瘍異種移植モデルにおけるカミゼストラント単独投与の抗腫瘍効果 .. 38
図 16　カミゼストラントの最終投与から 24 時間後の MCF7 腫瘍異種移植モデルにおける相対的 PR 蛋白発現量 39
図 17　MCF7 Y537S 腫瘍異種移植モデルにおけるカミゼストラント単独投与の抗腫瘍効果 40
図 18　カミゼストラントの最終投与から 24 時間後の MCF7 Y537S 腫瘍異種移植モデルにおける相対的 PR 発現量 41
図 19　CTC174 D538G *ESR1*mPDX 腫瘍モデルにおけるカミゼストラント単独投与の抗腫瘍効果 42
図 20　CTC174 D538G *ESR1*m PDX モデルにおけるカミゼストラント最終投与の 4 及び 24 時間後の相対的 ERα 発現量 43
図 21　HBXF079_LTED *ESR1*wt PDX モデルにおけるカミゼストラント単独投与の抗腫瘍効果 44
図 22　HBXF079_LTED *ESR1*wt PDX モデルにおけるカミゼストラント最終投与後 4 及び 24 時間の相対的 ERα 蛋白発現量 45
図 23　CTC174 腫瘍 PDX モデルにおいてカミゼストラントにより観察及びモデル化された ERα 分解 46

図 24　CTC174 PDX モデルにおける遊離型血漿中濃度とカミゼストラントによる ERα 分解との数理モデル由来の定常状態相関性 47
図 25　CTC174 PDX 腫瘍モデルにおけるカミゼストラントの抗腫瘍効果の観察データ及びモデル化データ 48
図 26　カミゼストラントの CTC174 モデルに適合した ER による腫瘍増殖抑制率の定常状態シミュレーション 49
図 27　PDX モデル HBXF079_LTED（*ESR1*wt）、CTG1211（D538G *ESR1*m）及び ST941（Y537S *ESR1*m）におけるカミゼストラントの腫瘍増殖抑制 50
図 28　患者由来異種移植モデル CTG1211 におけるカミゼストラントによる ERα 分解及び PR ダウンレギュレーション 51
図 29　幼若ラットの子宮重量に対するカミゼストラントの影響 52
図 30　一連の ER 陽性乳癌 PDX モデル 28 種類において、溶媒対照と比較したカミゼストラント 10 mg/kg の腫瘍増殖率（%）を示すウォーターフォールプロット 53
図 31　CTC174 及び HBXF079_LTED 腫瘍 PDX モデルにおけるカミゼストラントとパルボシクリブ併用の優れた抗腫瘍効果（単独投与との比較） 56
図 32　カミゼストラントとアベマシクリブの併用による ER 陽性 ST3632 PDX 腫瘍モデルにおける有意な腫瘍増殖抑制 57
図 33　一連の ER 陽性進行乳癌 PDX モデルを用いてカミゼストラント又は CDK4/6 阻害薬（アベマシクリブ、パルボシクリブ若しくは ribociclib）の単独投与及び併用投与後における腫瘍増殖抑制のヒートマップ 59
図 34　カミゼストラント単独投与と比較したモデルに適合した増殖率の推定変化 63
図 35　MCF7 腫瘍異種移植モデルにおけるカミゼストラント単独投与及び ribociclib との併用による抗腫瘍効果 65
図 36　単独投与、又は ribociclib 37.5 若しくは 75 mg/kg との併用によるカミゼストラントの抗腫瘍効果とカミゼストラント遊離型血漿中濃度との相関 66
図 37　カミゼストラント又は ribociclib を単独又は併用で用量を増量しながら 21 日間投与後の ER 陽性 MCF7 異種移植モデルにおける薬力学的バイオマーカーの調節 67
図 38　免疫蛍光アッセイを用いた MCF7 細胞におけるカミゼストラント又は AZ14191353 による 24 時間処理後の ERα 分解 69
図 39　HTRF アッセイを用いた MCF7 細胞におけるカミゼストラント又は AZ14484678 による 24 時間処理後の ERα 分解 70

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
AI	Aromatase inhibitor：アロマターゼ阻害薬
APC	Atrial premature complex：心房期外収縮
APD	Action potential duration：活動電位持続時間
AR	Androgen receptor：アンドロゲン受容体
$AUC_{(0\text{-}t)}$	Area under plasma concentration-time curve from time zero to t hours：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_{ss}	Area under 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
bpm	Beats per minute：拍／分
C_0	Estimated plasma concentrations at time 0：時間 0 における推定血漿中濃度
CDK4/6	Cyclin-dependent kinases 4/6：サイクリン依存性キナーゼ 4/6
CDK4/6i	Cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitor：サイクリン依存性キナーゼ 4/6 阻害薬
CDx	Companion diagnostic：コンパニオン診断薬
CI	Confidence interval：信頼区間
C_{max}	Maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
$C_{max, ss}$	Maximum plasma concentration at steady-state：定常状態における最高血漿中濃度
CTG	CellTiter-Glo®
DBD	DNA-binding domain：DNA 結合ドメイン
DMSO	Dimethyl sulfoxide：ジメチルスルホキシド
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
dP/dt+	Index of left ventricular contractility：左室収縮能の指標
DRF	Dose range finding：用量設定
E	Efficacy：有効性
EC_{50}	Concentration causing half maximal effect：50%有効濃度
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 alpha
ERβ	Estrogen receptor beta：エストロゲン受容体 beta
ER+/-	ER positive/negative：ER 陽性／ER 陰性
ESR1	Estrogen receptor alpha gene：エストロゲン受容体 alpha 遺伝子
*ESR1*m	Mutations in the *ESR1* gene：*ESR1* 変異
*ESR1*wt	Wilde-type *ESR1* gene：野生型 *ESR1*
FCS	Fluorescence correlation spectroscopy：蛍光相関分光法
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HCN チャネル	Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide‑gated (HCN) channels：過分極活性化環状ヌクレオチド依存性（HCN）チャネル

略語及び専門用語	用語の説明
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2：ヒト上皮成長因子受容体 2
hERG	Human ether-a-go-go related gene：ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
hr (h)	Hours：時間
HR	Heart rate：心拍数
HR 陽性	Hormone receptor positive：ホルモン受容体陽性
HTRF	Homogenous time-resolved fluorescence：ホモジニアス時間分解蛍光
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
IV	Intravenous administration：静脈内投与
Kg	Kilogram：キログラム
K_i	Inhibition constant：阻害定数
L	Litre：リットル
LBD	Ligand binding domain：リガンド結合ドメイン
MCF7	Michigan Cancer Foundation-7 breast cancer cell line：Michigan Cancer Foundation-7 乳癌細胞株
mg	Milligram：ミリグラム
N	Normality：規定度
n (#)	Number：例数
NA (N/A)	Not applicable：該当せず
n/a	Not applicable、Not analysed：該当せず、解析せず
nd	Not determined：検出せず
ngSERD	Next generation oral selective estrogen receptor degrader：次世代経口選択的エストロゲン受容体分解薬
NHR	Nuclear hormone receptor：核内ホルモン受容体
nM	Nanomolar：ナノモル
NOEL	No observed effect level：無作用量
NS (ns)	Not significant：統計学的有意差なし
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide：脳性 Na 利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
OECD	Organisation of Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
PBR	Palbociclib resistant model (generated preclinically)：パルボシクリブ耐性モデル（前臨床で生成）
PD	Pharmacodynamic：薬力学
PDX	Patient derived xenograft：患者由来異種移植（片）
pIC_{50}	Negative logged of IC_{50}：IC_{50} の負の対数
PK	Pharmacokinetic：薬物動態
PK/PD	Pharmacokinetic/pharmacodynamic：薬物動態／薬力学
PR	Progesterone receptor：プロゲステロン受容体
PR 間隔	ECG interval measured from the beginning of the P wave to the beginning of the QRS complex：心電図における P 波の開始から QRS 波の開始までの間隔

略語及び専門用語	用語の説明
pRB	Phosphorylated RB：リン酸化 RB
QA	ECG interval between the Q wave and the onset of the systolic blood pressure signal.：心電図における Q 波から収縮期血圧信号の開始までの間隔。
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 波の終了までの間隔
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 波の開始から T 波の終了までの間隔
QTca	Heart rate corrected QT interval：心拍数で補正した QT 間隔
RB	Rb gene：RB 遺伝子
RNA	Ribonucleic acid：リボ核酸
RR 間隔	The time between corresponding points on 2 consecutive R waves on ECG：心電図上連続する 2 つの R 波間の間隔
RTV	Relative tumour volume：相対腫瘍体積
SD	Standard deviation：標準偏差
SE	Standard error：標準誤差
SERD	Selective estrogen receptor degrader：選択的エストロゲン受容体分解薬
SILAC	Stable isotope labelling with amino acids in culture：細胞培養中のアミノ酸を用いた安定同位体標識
SRB	Sulforhodamine B：スルホローダミン B
$t_{1/2}$	Half life：終末相の消失半減期
TAD	Time after dose：最終投与後の時間
t_{max}	Time of occurrence of maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
TGI	Tumor growth inhibition：腫瘍増殖抑制
WT	Wild type：野生型
μM	Micromolar：マイクロモル
μg	Microgram：マイクログラム

2.6.2.1　まとめ

カミゼストラント（別名：AZD9833 及び AZ14066724）は、次世代経口選択的エストロゲン受容体分解薬（ngSERD）であり、エストロゲン受容体（ER）に対する完全拮抗薬である。カミゼストラントはエストロゲン受容体 α（ERα）のリガンド結合ドメインへの結合においてエストラジオールと競合し、野生型 ERα 及び臨床的に重要な変異を含む ERα の両方の活性に拮抗し、ER を活性化させることなく ERα のプロテアソーム依存性分解を引き起こす。

今回の製造販売承認申請は、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性乳癌患者（ICH S9 患者集団）を対象に提案された適応症を裏付けるものである。

カミゼストラントは、広範な薬効薬理試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験で評価されている。これらの試験の一覧を表 1 に示し、概要を以下に示す。

なお、特筆しない限り、ヒトにおけるカミゼストラント曝露量（AUC_{ss}、$C_{max, ss}$）は全体集団解析による値を使用した。

<u>効力を裏付ける試験</u>

- 生化学的リガンド置換アッセイにおいて、カミゼストラントは野生型 ERα リガンド結合ドメインに IC_{50} 値 0.0024 μM で結合し、エストロゲン受容体 β（ERβ）に IC_{50} 値 0.0113 μM で結合した。2 つの密接に関連する核内ホルモン受容体（NHR）であるアンドロゲン受容体（AR）及びプロゲステロン受容体（PR）に対する結合強度は 1000 分の 1 未満であった。
- カミゼストラントは MCF7 細胞において ERα を分解し、IC_{50} 値は 0.2 nM であった。ERα 分解の程度は、9 種類の ER 陽性細胞株にわたってフルベストラントと同程度であることが示された。DMSO 処理を行った MCF7 細胞における ERα 蛋白質発現の半減期は 2.5～3.9 時間であり、これは 100 nM のカミゼストラント存在下では 0.5～0.7 時間に短縮した。プロテアソーム阻害薬の添加により ERα の分解が阻害されたことから、カミゼストラントはプロテアソーム依存性機序により ERα を分解することが確認された。
- カミゼストラントは ERα 分解を誘導するだけでなく、アゴニスト活性のない完全 ER 拮抗薬である。カミゼストラントは MCF7 細胞においてエストラジオール誘発性 PR 蛋白質発現を弱め、IC_{50} 値は 0.3 nM であった。全トランスクリプトームレベルで、100 nM のカミゼストラントは、3 種類の ER 陽性細胞株において、全てのエストラジオール誘発性遺伝子発現の変化を完全に元に戻した。カミゼストラントは、MCF7 乳癌細胞株及び子宮内膜癌細胞株 Ishikawa において、それぞれ 300 nM 及び 100 nM の濃度まで、ER（PR 発現の誘導なし）を作動させなかった。
- 広範な種類の NHR を発現するレポーター細胞株の場合、カミゼストラントは非常に低いアンタゴニスト活性を示し（阻害率 25%未満）、試験したその他いずれの受容体にもアゴニストとしても機能しなかった。
- カミゼストラントは 4 種類の ER 陽性乳癌細胞株の増殖を抑制し、nM 未満の活性であった（IC_{50} 値は 0.3～0.8 nM）。2 種類の ER 陰性細胞株におけるカミゼストラントの増殖抑制強度は、1000 分の 1 未満であった。

- 生化学的リガンド置換アッセイにおいて、カミゼストラントは、幅広く臨床的に重要なERα をコードする遺伝子である *ESR1* 変異（*ESR1*m）（Y537N、Y537C、S463P、D538G、Y537S 及び E380Q）を含む ERα のリガンド結合ドメイン（LBD）に結合し、蛍光 ER リガンドである fluormone^{TM} ES2 と置換したところ、IC_{50} 値の範囲は 0.0020～0.0137 μM であった。
- カミゼストラントは *ESR1*m に対しても広範な細胞活性を示した。それは最も一般的な 11 種類の *ESR1*m のうち 10 種類を発現させる使用可能な MCF7 モデル（D538G、Y537S、E380Q、Y537N/C/D、L536H/P/R 及び S463P。V422del モデルは技術的な理由から利用できなかった。）で、カミゼストラントは増殖を抑制し、IC_{50} 値の範囲は 0.15～8.71 nM であった。
- カミゼストラントとサイクリン依存性キナーゼ 4/6（CDK4/6）阻害薬（アベマシクリブ、パルボシクリブ又は ribociclib）の併用は、MCF7 及び T47D 細胞の増殖を減少させた。細胞増殖抑制に伴い、RB S780 のリン酸化減少が認められ、G1 期停止が促進された。
- ヒト細胞株異種移植及び患者由来異種移植（PDX）腫瘍モデルを用いた PK/PD 試験では、カミゼストラントの 1 日 1 回経口投与により、ERα 又は PR 蛋白質発現量が用量依存的及び時間依存的に低下した。より長期の有効性試験では、PDX モデルや臨床的に重要な *ESR1*m（Y537S 及び D538G）を有するモデルを含む ER 陽性乳癌モデルで、カミゼストラントの投与により用量依存的な腫瘍増殖抑制が認められた。抗腫瘍効果は ERα 及び PR 発現量の減少と相関していた。
- ラット子宮 *in vivo* アッセイにおいて、カミゼストラントでは子宮重量が溶媒対照と比較し有意に減少し、子宮肥大作用がないことが示された。
- カミゼストラントは広範な種類の ER 陽性乳癌 PDX モデルにおいて顕著な抗腫瘍効果をもたらし、場合によっては縮小を誘導した。活性は野生型 *ESR1*（*ESR1*wt）及び *ESR1*m 腫瘍（Y537S、D538G 及び E380Q）で認められた。それは、過去に内分泌療法と CDK4/6 阻害薬の併用投与を受けたことがある患者のモデルにおいて、そして前臨床的に生成された獲得性パルボシクリブ耐性モデルにおいて認められた。
- カミゼストラントとアベマシクリブ、パルボシクリブ又は ribociclib の併用は、*ESR1*m の状態又は CDK4/6 阻害薬への曝露歴にかかわらず、対象とした 8 種類の ER 陽性進行乳癌 PDX モデルにおいて有意な抗腫瘍効果をもたらした。
- 全ての PDX モデル及び投与群において個々の動物の腫瘍増殖率をモデル化したところ、CDK4/6 阻害薬との併用によって、PDX パネルにおけるカミゼストラントの有効性が向上し、CDK4/6 阻害薬と併用したカミゼストラントの有効性は CDK4/6 阻害薬の選択による影響を受けないことが示された。
- ヒト血漿中の主要な薬物関連循環代謝産物は、N-グルクロン酸抱合体 M4（AZ14191353）と酸代謝物の N-グルクロン酸抱合体 M14（AZ14484678）であった。いずれも ERα 分解の点において、活性が低いか不活性代謝物であることが示された。

<u>副次的薬理試験及び安全性薬理試験</u>

- 一連の種々の *in vitro* 放射リガンド結合、酵素、機能及び電気生理学的アッセイ（心臓イオンチャネルを含む）において、カミゼストラントは主要標的 ERα 又は ERβ に対す

る活性の 100 倍以内の活性（規定した K_i 値、IC_{50} 値又は EC_{50} 値）を示さなかった。GLP に準拠した hERG アッセイでは、カミゼストラントの IC_{50} 値は 20.7 μM であった。

- ラット単回投与心血管系テレメトリー試験では、カミゼストラントを 200 mg/kg の用量で経口投与したとき、血圧上昇、QT 間隔延長及び心拍数減少が認められた。NOEL は 25 mg/kg であった。ラット反復投与テレメトリー試験では、75 mg/kg/日で投与したとき、心拍数減少が認められた。
- イヌ 7 日間反復投与心血管系テレメトリー試験では、カミゼストラントを 10 mg/kg/日の用量で経口投与したとき、左室パラメータ（左室収縮能の指標として dP/dt+を含む）の増加、収縮期血圧上昇、脈圧上昇及び QTca 間隔延長（心拍数で補正した QT 間隔）が認められた。10 mg/kg/日の投与により、拡張期血圧低下、心拍数減少及び PR 間隔短縮も認められた。心血管系に対するこれらの影響は徐々に大きくなり、概して 5 日目又は 7 日目に最大の変化が認められ、可逆性が確認された。イヌ 4 例中 1 例で心房期外収縮（APC）も認められた。3 mg/kg の単回投与では、心血管系への影響は認められなかった。
- カミゼストラントにより心拍数減少を誘発したイヌでは、一定期間の運動により心拍数が増加し、増加の程度は溶媒単独投与で認められたのと同程度であった。カミゼストラントで心拍数減少を誘発したイヌでは、アトロピン又はグリコピロニウム臭化物の急速静注後及びイソプレナリンの 10 分間点滴静注後に心拍数が増加したものの、その増加の程度は溶媒投与動物での反応に比べ小さかった。カミゼストラント反復投与を中止 4 日後にグリコピロニウム臭化物を静注したときの心拍数反応は、グリコピロニウム臭化物単独投与後の反応と概ね同程度であった。
- イヌにカミゼストラントを 20 mg/kg の用量で 6 日間反復経口投与し、カミゼストラントの最終投与 5 時間後にアトロピン 100 μg/kg を静脈内投与したところ、一般状態の変化（運動失調、振戦、異常歩行、四肢硬直、浅速呼吸、横臥、興奮、消化器症状、粘膜乾燥等）が認められたが、これらの変化は投与 3 日後までに概ね回復した。カミゼストラントを 20 mg/kg/日の用量で反復投与して 24 時間後又はカミゼストラントを 10 mg/kg/日の用量で反復投与して 2 時間後にアトロピン 100 μg/kg を静脈内投与した場合には、このような一般状態の変化は認められなかった。カミゼストラントを 20 mg/kg/日の用量で 6 日間反復投与後、カミゼストラントの最終投与 2 時間後にグリコピロニウム臭化物 30 μg/kg を静脈内投与したとき、忍容性があり、認められたのは軽度の活動性低下、口内や歯茎の乾燥、若干の振戦及び過剰な舐め行動であった。これらの一般状態の変化は、アトロピン及びグリコピロニウム臭化物の薬理作用である抗コリン作用に関連すると考えられた。
- カミゼストラントは、Irwin 変法による観察及び全身プレチスモグラフィーを用いたラットにおける試験で、200 mg/kg まで単回投与しても神経系又は呼吸器系に影響を及ぼさなかった。

これらの試験の結果は、HR 陽性 HER2 陰性の局所進行又は転移性乳癌患者（ICH S9 患者集団）を対象とし提案された適応症における承認申請を支持している。

表 1　　カミゼストラントに関する薬理試験の要約

Type of study	Test system	Method of administration	Study Number
Primary pharmacodynamics			
Binding potency of AZD9833 against nuclear hormone receptors	Receptor LBDs and ligands	In vitro	Pharmacology Report 01
In vitro cellular pharmacology and mechanism of action of AZD9833	Human cancer cell lines	In vitro	Pharmacology Report 02
AZD9833 in vivo anti-tumour and pharmacodynamic dose response	Human xenograft and PDX models in mice	In vivo, oral	Pharmacology Report 03
AZD9833 in vivo efficacy in ER+ breast cancer patient derived xenografts	Human PDX models in mice	In vivo, oral	Pharmacology Report 04
Combinatorial efficacy of AZD9833 and palbociclib in ER+ breast cancer patient derived xenografts	Human PDX models in mice	In vivo, oral	Pharmacology Report 05
Effect of AZD9833 on juvenile rat uterine weight	Juvenile rats	In vivo, oral	Pharmacology Report 06
Combinatorial efficacy of camizestrant (AZD9833) and abemaciclib in ER+ breast cancer patient derived xenograft	Human PDX models in mice	In vivo, oral	ONC9833-002
In vitro cellular potency of AZ14191353 a glucuronide metabolite of camizestrant (AZD9833)	Human cancer cell lines	In vitro	ONC9833-003
Efficacy, pharmacodynamics and pharmacokinetics of camizestrant in HBXF079-LTED PDX model	Human PDX models in mice	In vivo, oral	ONC9833-006
Monotherapy anti-tumour efficacy of camizestrant in a panel of ER+ BC PDX models	Human PDX models in mice	In vivo, oral	ONC9833-007
Combinatorial anti-tumour efficacy of camizestrant and CDK4/6 inhibitors (palbociclib, ribociclib and abemaciclib) in a panel of ER+ breast cancer PDX models	Human PDX models in mice	In vivo, oral	ONC9833-008
In vitro cellular potency of AZ14484678 (M14) a glucuronide metabolite of camizestrant (AZD9833)	Human cancer cell lines	In vitro	ONC9833-009

表 1　　カミゼストラントに関する薬理試験の要約

Type of study	Test system	Method of administration	Study Number
Anti-proliferative activity of camizestrant in combination with CDK4/6i (palbociclib, ribociclib or abemaciclib) in ER+ breast cancer cell lines	Human cancer cell lines	In vitro	ONC9833-010
Exploring the effect of camizestrant plus CDK4/6i (palbociclib, ribociclib or abemaciclib) on the expression of pathway biomarkers downstream of ER and CDK4/6	Human cancer cell lines	In vitro	ONC9833-011
Characterisation of camizestrant activity against a panel of nuclear receptors using the commercial reporter assays available at [redacted]	Human cancer cell lines	In vitro	ONC9833-012
Profiling the activity of camizestrant against MCF-7 cells expressing a panel of clinically relevant ESR1 mutations	Human cancer cell lines	In vitro	ONC9833-013
Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Camizestrant in CTC174 and MCF7	Human xenograft and PDX models in mice	In vivo, oral	ONC9833-014
Combinatorial anti-tumour efficacy and pharmacodynamics of camizestrant and ribociclib in the MCF7 xenograft model	Human xenograft model in mice	In vivo, oral	ONC9833-016
Translational PK/PD for AZD9833	Human xenograft and PDX models in mice	In vivo, oral	ONC9833-017
Secondary pharmacodynamics			
Radioligand binding, functional and enzyme assays	Receptors, enzymes, ion channels and transporters	In vitro	4110SV
Electrophysiological assays	Cardiac ion channels	In vitro	4428SV
Safety pharmacology			
Nervous System	Conscious rat	In vivo, oral	614889 [a]
Cardiovascular System	hERG ion channel	In vitro	781812 [a]
Cardiovascular System	Human cardiomyocytes	In vitro	CBL0108
Cardiovascular System	Conscious rat telemetry	In vivo, oral	BE001764-09
Cardiovascular System	Conscious rat telemetry	In vivo, oral	BE001764-27
Cardiovascular System	Conscious dog telemetry	In vivo, oral	614522 [a]

表 1　　カミゼストラントに関する薬理試験の要約

Type of study	Test system	Method of administration	Study Number
Cardiovascular System	Investigative conscious dog telemetry	In vivo, oral	616053
Cardiovascular System	Investigative conscious dog jacketed telemetry	In vivo, oral	510439
Respiratory System	Conscious rat	In vivo, oral	614894 [a]

[a] 主要な非臨床安全性試験は、OECD 加盟国において、OECD テストガイドライン及び医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）の原則、並びに医薬品規制調和国際会議（ICH）の関連するガイドラインに従って実施した。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

カミゼストラントは ngSERD あり、ER に対する完全拮抗薬である。非臨床 *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験において、ER 陽性細胞株で強力かつ選択的な ERα 分解及び ER 拮抗作用を示した。カミゼストラントは、*ESR1*wt 及び *ESR1*m モデルを含む広範な ER 陽性細胞株及び PDX モデルで腫瘍増殖を阻害し、CDK4/6 阻害薬との併用により抗腫瘍効果の増強を示した。非臨床薬理試験プログラムで得られた主な所見について、以下に要約する。

2.6.2.2.1　*In vitro* 試験

2.6.2.2.1.1　核内ホルモン受容体結合（試験 Pharmacology Report 01）

単離ヒト ERα 又は ERβ の LBD と蛍光小分子 ER リガンド（Fluormone™ ES2）を用いた LanthaScreen TR-FRET 競合結合アッセイでカミゼストラントの ER 結合能を測定した。カミゼストラントは、IC_{50} 値 0.0024 μM で ERα から、IC_{50} 値 0.0113 μM で ERβ から、ER リガンドを置換した。カミゼストラントについて、幅広く臨床的に重要な *ESR1*m を有する ERα との競合的結合能も評価した。カミゼストラントは、ERα LBD 変異株（Y537N、Y537C、S463P、D538G、Y537S 及び E380Q）から ER リガンドを置換し、IC_{50} 値はそれぞれ、0.0020、0.0022、0.0029、0.0067、0.0136 及び 0.0137 μM であった（表 2）。一方、2 つの密接に関連する NHR である AR 及び PR との競合的結合に関する効力は、1000 分の 1 未満であった。

表 2　　核内ホルモン受容体リガンド結合ドメインに対するカミゼストラントの結合能

Assay	IC_{50} [μM]	
	GeoMean	95% CI (lower – upper)
WT ERα binding (IT24102)	0.0024	0.0014 - 0.0044
D538G ERα binding (IT24103)	0.0067	0.0027 - 0.0167
S463P ERα binding (IT24104)	0.0029	0.0013 - 0.0065
Y537S ERα binding (IT24105)	0.0136	0.0102 - 0.0181
Y537C ERα binding (IT24809)	0.0022	0.0014 - 0.0035
Y537N ERα binding (IT24810)	0.0020	0.0008 - 0.0052
E380Q ERα binding (IT27877)	0.0137	0.0068 - 0.0272
AR binding (IT27112)	>100	N/A

Assay	IC_{50} [μM]	
	GeoMean	95% CI (lower – upper)
PR binding (IT27113)	59.79	42.47 - 84.17
ERβ binding (IT27114)	0.0113	0.0045 - 0.0284

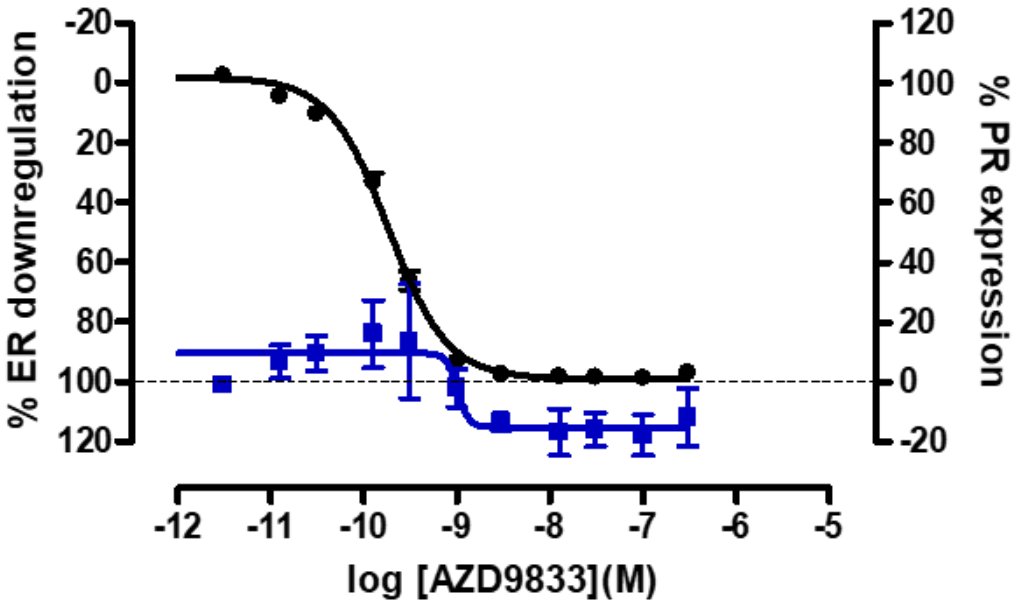
本データは、カミゼストラントが ERα 及び ERβ の LBD、並びに臨床的に重要な点突然変異を含む ERα から ER リガンドを強力に置換することを示すが、PR や AR 等、他の NHR への結合に対し選択性（1000 倍超）を示している。

2.6.2.2.1.2　ERα の分解（試験 Pharmacology Report 02）

エストラジオール非存在下で増殖させた ER 陽性乳癌細胞株 MCF7 において、カミゼストラントの処理が ERα 発現に及ぼす影響を評価した。カミゼストラントは ERα 発現量を濃度依存的に低下させ、IC_{50} 値は 0.2 nM であり、ERα 分解の最大値はフルベストラントと同程度であった（図 1）。MCF7 細胞及び更に 8 種類の ERα 発現細胞株において、カミゼストラントによる ERα 分解レベルをウェスタンブロット法により評価した。分解率は溶媒処理細胞における ERα 分解率%及び 100 nM のフルベストラントによって誘導される ERα の分解率 100%を基準として正規化した。全ての細胞株において、MCF7 細胞で最大の ERα 分解を引き起こす濃度である 100 nM のカミゼストラント（図 1）は、ERα 発現量を約 100%低下させ、これは同程度の濃度のフルベストラントと同様の効果である（図 2）。MCF7 細胞において、同条件で ERβ 及び AR の分解は認められなかった（試験 Pharmacology Report 02 参照）。

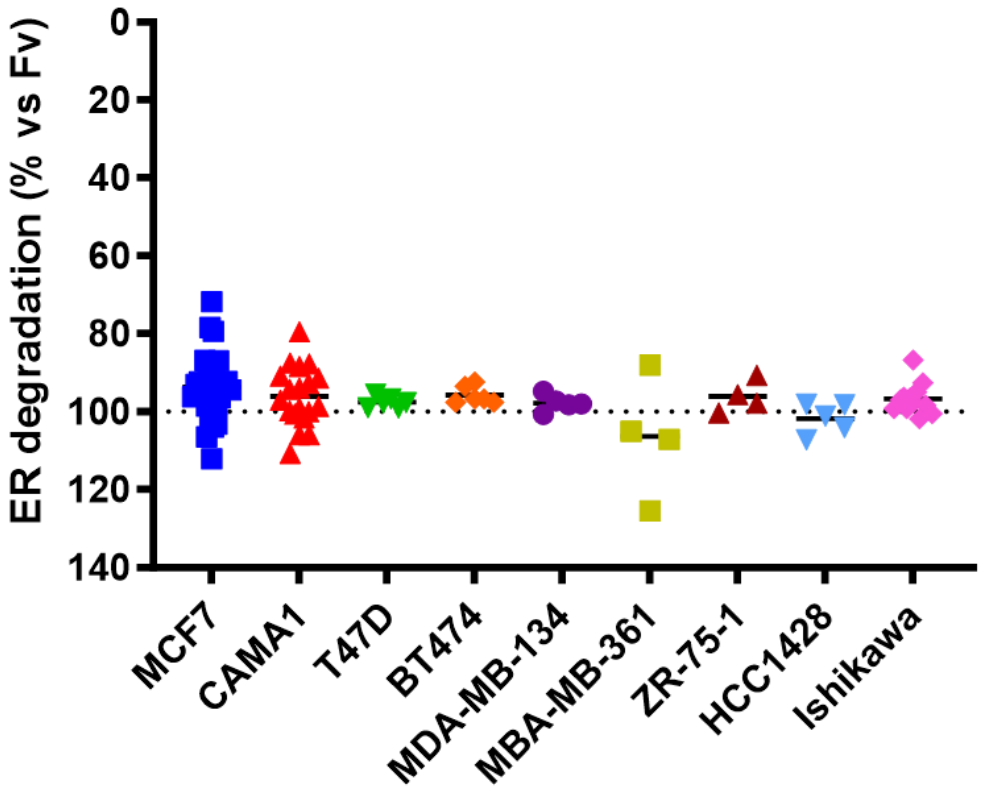
これらのデータは、カミゼストラントが ERα を強力かつ選択的に分解し、幅広い種類の ER 陽性細胞株において ERα を分解する可能性があることを裏付けている。

図 1　　カミゼストラントによる ERα 分解の誘導と MCF7 細胞における PR 発現の非増加



エストラジオールの非存在下で培養した細胞を、指示濃度のカミゼストラントで 24 時間処理し、免疫蛍光法により ERα 及び PR 発現を測定した。ER ダウンレギュレーション（黒色の記号及び線）を溶媒対照（0%）及び 100 nM のフルベストラント処理（100%、点線）との比較で示した。PR 発現（青色の記号及び線）は溶媒対照（0%、点線）及び 0.1 nM のエストラジオール処理（100%）に対して示した。データは、それぞれ 2 回繰り返し実施した 13～17 回の独立した試験から得られた平均値 ± SEM を表す。

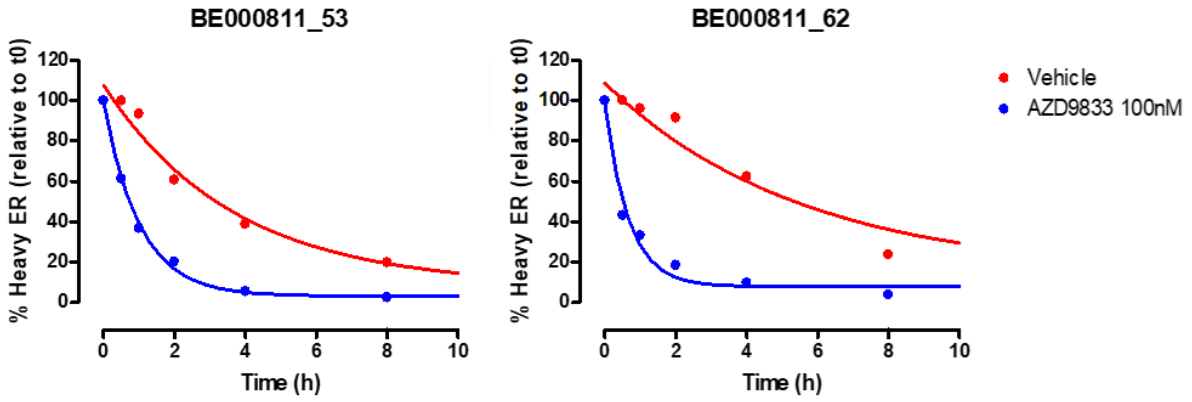
図 2　　一連の ER 陽性細胞株における 100 nM のカミゼストラント又は 100 nM のフルベストラントによる ERα 分解誘導



ER 陽性細胞を、DMSO 溶媒対照、100 nM の AZD9833 又は 100 nM のフルベストラントで 48 時間処理した。ERα 発現量は、ウェスタンブロット法により測定した。カミゼストラントによる ERα 分解率は溶媒処理細胞における ERα 分解率 0%、100 nM のフルベストラントによって誘導される ERα 分解率（100%、点線）を基準として正規化した。データポイントは個々の結果を表し、黒線は平均値を表す。

カミゼストラントによる ERα 発現量の低下は ERα の分解増加によるものであることを確認するために、DMSO 及び 100 nM のカミゼストラントの存在下、MCF7 細胞における ERα 蛋白質発現の消失半減期を、培養中のアミノ酸による安定同位体標識を用いて評価した（SILAC 法）。2 回の独立した試験で算出された ERα の消失半減期は、DMSO 存在下で 2.54 時間及び 3.86 時間、カミゼストラント存在下で 0.70 時間及び 0.46 時間であった。これは、カミゼストラントが ERα の分解速度を上昇させることを示している（図 3、表 3）。更に、プロテアソーム阻害薬である MG132 を添加することにより、カミゼストラントが MCF7 細胞における ERα の分解を防ぐことができ、カミゼストラント誘発性の ERα 分解がプロテアソームを介することと一致している（図 4）。試験 Pharmacology Report 02 参照。

図 3　　MCF7 細胞におけるカミゼストラントによる溶媒処理細胞（n=2）と比較した ERα 分解速度の増加

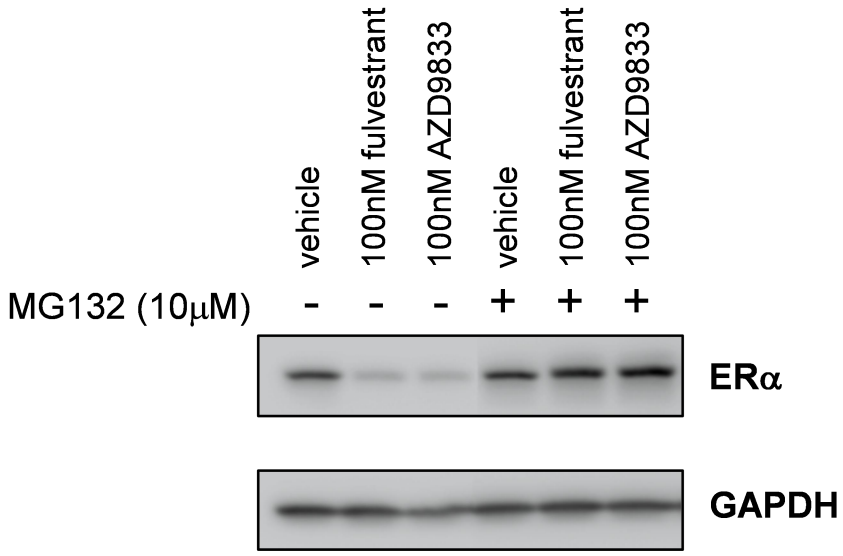


MCF7 細胞を $^{13}C_6{}^{15}N_4$ L-アルギニン（重元素含有培地）の存在下、72 時間を超えて増殖させた。培地を、非標識 L-アルギニン及び DMSO 溶媒対照又は 100 nM の AZD9833（カミゼストラント）を含む培地に置換した。培地置換及び免疫沈降法による ERα の濃縮後、指示された時間に検体を採取した。0 時間に対する重元素含有 L-アルギニンを含む ERα ペプチドの割合を質量分析により測定し、消失半減期を算出した。2 回の独立した試験から得られたデータを示す。

表 3　　MCF7 細胞における AZD9833（100 nM）による ERα 分解速度（重元素標識 ER ペプチドの消失半減期）（n=2）

BioELN Reference Number	ERα $t_{1/2}$ (h) - Vehicle	ERα $t_{1/2}$ (h) - 100 nM AZD9833
BE000811_53	2.54	0.70
BE000811_62	3.86	0.46

図 4　　プロテアソーム阻害薬 MG132 によるカミゼストラント誘発性 ERα ダウンレギュレーションの抑制

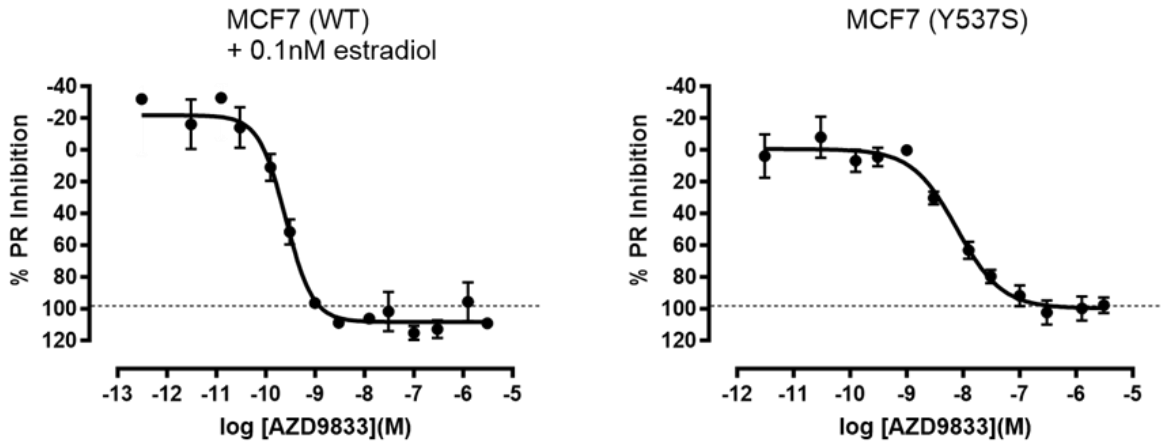


MCF7 細胞を 10 μM の MG132 存在下又は非存在下で 1 時間増殖させた。その後、DMSO 溶媒、100 nM のフルベストラント又は 100 nM のカミゼストラントを添加し、更に 5 時間増殖を継続した。ERα 発現及び GAPDH 発現（ローディングコントロール）をウェスタンブロット法により評価した。

2.6.2.2.1.3　　ER 拮抗作用（試験 Pharmacology Report 02）

2 つの異なるエンドポイントを用いて、カミゼストラントの ER 活性に対する拮抗作用を評価した。最初のアッセイでは、免疫蛍光法エンドポイントを用いて ERα により発現が直接調節される蛋白質である PR 蛋白質発現量を測定した。野生型 ERα を発現し、エストラジオールの存在下で増殖させた MCF7 細胞、又は活性型の ERα を有し臨床的に重要な Y537S *ESR1*m を発現するように遺伝子操作された MCF7（Y537S）細胞を、広範な濃度のカミゼストラントで 24 時間処理した。カミゼストラントは PR 発現を阻害し、MCF7 細胞における IC_{50} 値は 0.3 nM、Y537S ERα MCF7 細胞における IC_{50} 値は 7.7 nM であった。いずれの場合も、認められた最大の PR ダウンレギュレーションは、100 nM のフルベストラントでされたダウンレギュレーションと同程度であった（図 5）。

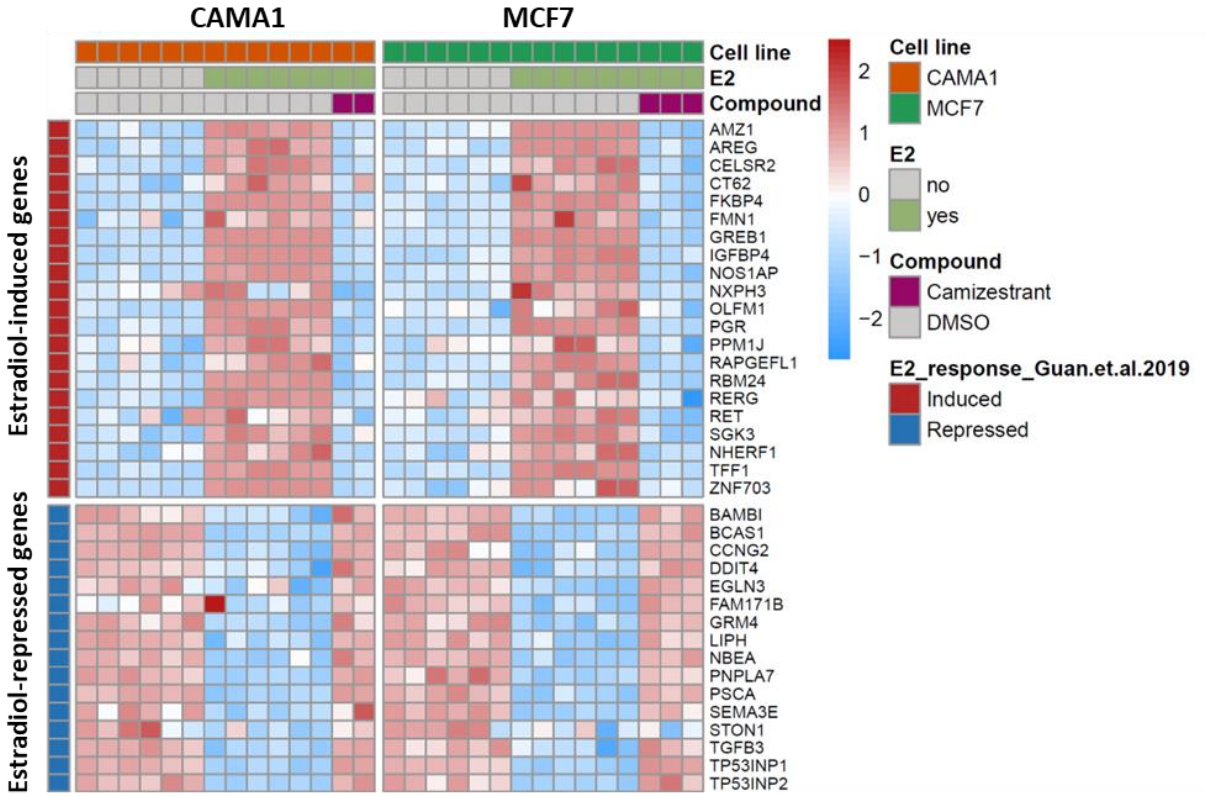
図 5　　カミゼストラントによる親 MCF7 及び Y537S ERα MCF7 細胞における ER 依存性 PR 発現の拮抗



細胞を 0.1 nM のエストラジオール（MCF7 WT）の存在下又はエストラジオールを添加しない培地（MCF7 Y537S）において、指示濃度のカミゼストラントで 24 時間処理した。免疫蛍光法により PR 発現を測定した。溶媒対照（0%）及び 100 nM のフルベストラント処理（100%、点線）と比較して PR 阻害率を算出した。データは 5 回の独立した試験（MCF7 WT）及び 4 回の独立した試験（MCF7 Y537S）から得られた平均値 ± SEM を表す。

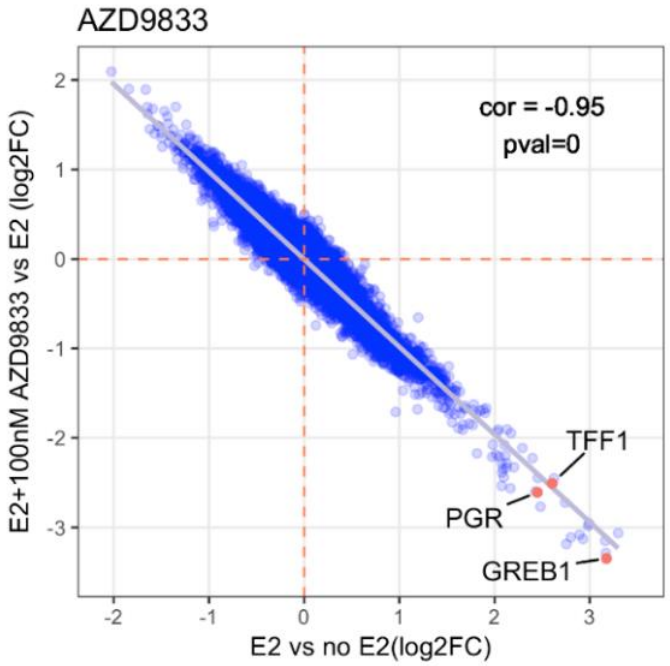
2 番目のアッセイでは、全般的な RNA プロファイリングを用いて、3 種類の ER 陽性乳癌細胞株における遺伝子発現に対するカミゼストラントの効果を測定した。MCF7、CAMA1 又は BT474c 細胞を、DMSO、1 nM のエストラジオール又は 1 nM のエストラジオールと 100 nM カミゼストラントで 24 時間処理した。初めに、一般的なエストラジオール誘発性遺伝子及びエストラジオール抑制遺伝子（Guan et al 2019）の中核セットの発現を、MCF7 及び CAMA1 細胞において評価し、ヒートマップで表示した（図 6）。カミゼストラントは、エストラジオールによって発現が増加した ER 調節遺伝子全て（PGR、TFF1、GREB1 等の遺伝子を含む）の発現を減少させた。同様にカミゼストラントは、エストラジオールによって発現が減少した遺伝子全ての発現を増加させた。本データは、MCF7 及び CAMA1 細胞において、全てのエストラジオール誘発性遺伝子発現の変化を、カミゼストラントが元に戻すことを示した。次に、3 種類の ER 陽性乳癌細胞株全てにおける全トランスクリプトームレベルでの遺伝子発現変化を分析した（図 7）。DMSO と比較したエストラジオールによる遺伝子発現の log2 倍変化を、エストラジオール単独と比較したエストラジオール+カミゼストラントによる発現の log2 倍変化に対してプロットした。この相関プロットは更に、エストラジオールによる全ての遺伝子発現の変化が、カミゼストラントの添加により元に戻ることを示している。カミゼストラントはエストラジオールによって調節されない遺伝子を調節しなかった。これらのデータは、カミゼストラントが選択的かつ完全な ER 拮抗薬であることを示している。

図 6　　エストラジオール又はカミゼストラント処理後の ER 活性シグネチャーにおける遺伝子の正規化遺伝子発現を示すヒートマップ



MCF7 又は CAMA1 細胞を DMSO、1 nM のエストラジオール（E2）、又は 1 nM のエストラジオールと 100 nM のカミゼストラントで 24 時間処理した。RNA 発現は RNA シーケンシングによって評価した。データは、ER 活性シグネチャーにおける遺伝子の対数正規化遺伝子発現の Z スコアを示す（Guan et al 2019）。

図 7　　カミゼストラントによる全トランスクリプトームレベルにおけるエストラジオール誘発性遺伝子発現変化の回復

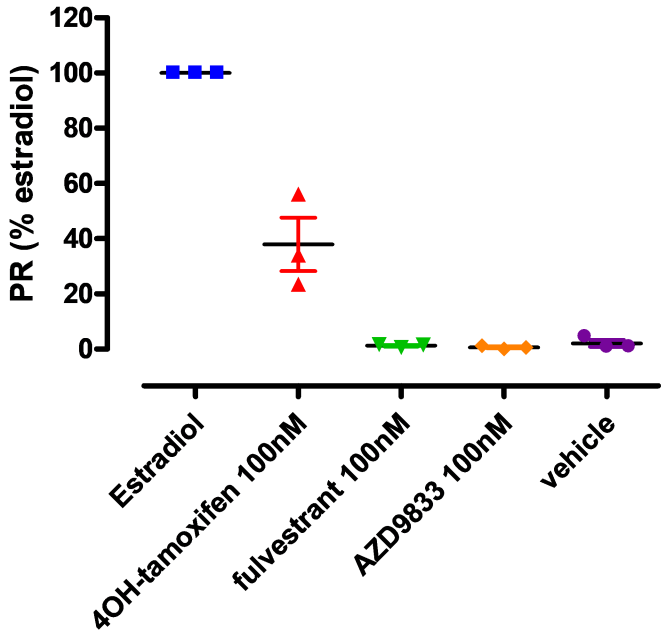


MCF7、CAMA1 及び BT474 ER 陽性乳癌細胞を、図 6 に記載のように処理し、RNA シーケンシングによって遺伝子発現を測定した。エストラジオール非処理と比較したときのエストラジオール処理（x 軸）、及びエストラジオール単独と比較したときのエストラジオール存在下でのカミゼストラント処理（y 軸）における遺伝子発現の log2 倍変化（log2FC）を算出した。データは、それぞれ 3 回の独立した試験で得られた、3 種類全ての細胞株における平均遺伝子発現変化を表している。最適な近似直線は線形回帰によって求められ、相関係数（cor）及び P 値（pval）はピアソンの積率相関検定によって算出された。既知の ER 調節遺伝子である PGR、TFF1 及び GREB1 をハイライトした。

2.6.2.2.1.4　ER 活性化作用（試験 Pharmacology Report 02）

2 種類の ER 陽性細胞株である乳癌細胞株 MCF7 及び子宮内膜癌細胞株 Ishikawa を用いてカミゼストラントの ER 活性化作用を評価し、カミゼストラントが ER に完全に拮抗し、タモキシフェンのように部分的活性化作用を示さないことを確認した。子宮内膜癌細胞株 Ishikawa は、*in vitro* で子宮肥大作用の可能性を評価するため一般的に使用されている。細胞をエストラジオールの非存在下で培養し、指示通り 24 時間又は 48 時間にわたってカミゼストラントに曝露した後、ER 転写活性マーカーとして PR 発現量を測定した。免疫蛍光法エンドポイントを介して評価したところ、MCF7 細胞ではカミゼストラントによる PR 発現量の増加は認められなかった（図 1）。同様に、Ishikawa 細胞では、カミゼストラントによる PR 発現量の増加は認められず、PR 発現量は既知の刺激薬であるエストラジオールに反応して観察された発現量に対して 1%未満であった。これは、100 nM の 4-ヒドロキシタモキシフェンでは部分的活性化作用（PR 発現 38%）が誘導されたのとは対照的である（図 8）。

図 8　　Ishikawa 細胞におけるカミゼストラントの ER 活性化能



エストラジオール非存在下で増殖させた Ishikawa 細胞を、10 又は 100 nM のエストラジオール、100 nM の 4-ヒドロキシタモキシフェン、100 nM のフルベストラント、100 nM のカミゼストラント又は DMSO 溶媒対照で 48 時間処理した。PR 発現量はウェスタンブロット法により測定し、エストラジオール誘発性の PR 発現に対して正規化された。データポイントは個々の試験を表し、バーは平均値 ± SEM を表す。

まとめると、2.6.2.2.1.3 項及び 2.6.2.2.1.4 項のデータは、乳癌及び子宮内膜癌細胞株において、カミゼストラントによりエストラジオール誘発性遺伝子発現の変化が完全に元に戻り、ER 活性化能を示さず、カミゼストラントは強力かつ完全な ER 拮抗薬であることを示している。

2.6.2.2.1.5　広範な種類の核内ホルモン受容体に対するカミゼストラントの *in vitro* 活性（試験 ONC9833-012）

ERα は NHR スーパーファミリーに属し、LBD を含むそのコア構造ドメインに高度の相同性を持つ。カミゼストラントが ER に選択的に拮抗し、他の NHR ファミリーメンバーに拮抗しないことを確認するために、29 種類の NHR 及び 3 種類の非核内受容体を発現する一連のレポーター細胞株を使用した。各種アッセイで使用されるレポーター細胞は、内在性受容体又は内在性 DNA 結合ドメイン（DBD）を酵母 Gal4 DBD に置換したキメラ受容体のいずれかを発現する。レポーター遺伝子であるホタルルシフェラーゼは、上流の受容体特異的遺伝子応答エレメント又は Gal4 上流の活性化配列と機能的に結合しており、各受容体の活性を測定することができる。拮抗薬アッセイでは、細胞を 1 μM のカミゼストラント存在下で参照として用いた作動薬とともに 22～24 時間培養した。逆作動薬アッセイでは、カミゼストラントのみを追加した。各アッセイでは、いくつかのウェルに必要に応じて参照拮抗薬又は逆作動薬を作用させ、アッセイの陽性対照として作用させた。

カミゼストラントは ERα 及び ERβ に効果的に拮抗し、それぞれ 88.2%及び 94.7%の阻害率をもたらした（表 4）。幅広い種類の逆作動薬アッセイ及び拮抗薬アッセイにおいて、カミゼストラントは検討したその他の受容体に対してわずかな活性（絶対阻害率 25%未満）を示した（表 4、表 5）。重要な点として、いずれの逆作動薬／拮抗薬アッセイでも細胞の生存率はカミゼストラントの影響を受けなかったことから、ERα 及び ERβ で観察された発光の減少は、処理が介在する細胞数の減少によるものではないことが示された。

本アッセイを作動薬モード（作動薬非添加の培地）で実行し、カミゼストラントが受容体を活性化させるかどうかを検討することもできる。カミゼストラントは全てのアッセイにおいて、参照アゴニストと比較して 2%未満の活性化作用を誘発した（試験 ONC9833-012 参照）。したがって、ER を除き、カミゼストラントは他の NHR に拮抗せず、検討したいずれの受容体に対してもアゴニストとして機能しない。

表 4　　既存の拮抗薬を参照として用いたアッセイにおける拮抗薬アッセイ結果の要約

Receptor	% Inhibition		% Live Cells
	Reference	Camizestrant	
AhR	87.0	0.0	104
AR	88.0	-1.1	107
CAR3	67.0	21.2	102
ERα	89.0	88.2	103
ERβ	90.0	94.7	95
FXR	99.0	17.6	97
GR	96.0	6.2	97
LXRα	99.0	1.8	100
LXRβ	99.0	4.5	94
MR	71.0	2.9	96
PGR	99.0	8.8	101
PPARδ	99.0	-0.5	97
PPARγ	98.0	11.2	94
RARα	99.0	21.3	99
RARβ	86.0	9.5	101
RARγ	95.0	7.7	98
RXRα	98.0	17.0	98
RXRβ	96.0	-8.0	101
RXRγ	96.0	14.8	97
AhR	87.0	0.0	104
CAR2	N/A	15.5	94.0
NF-kB	N/A	-14.8	103.0
Nrf2	N/A	-23.3	91.0
PPARα	N/A	2.6	100.0
PXR	N/A	1.2	97.0
TRα	N/A	-3.7	98.0
TRβ	N/A	-7.9	97.0
VDR	N/A	1.1	97.0

表 5　　逆作動薬アッセイ結果の要約

Receptor	% Reduction		% Live Cells
	Reference	Camizestrant	
CAR1	81.0	4.0	99.0
ERRγ	99.0	2.7	99.1
LRH-1	94.0	21.8	99.2
RORα	81.0	23.2	99.0
RORγ	100.0	0.8	99.0

2.6.2.2.1.6　細胞増殖抑制作用（試験 Pharmacology Report 02）

カミゼストラントが ER 陽性乳癌細胞株の増殖を抑制するかどうかを検討するため、MCF7、CAMA1、T47D 及び HCC1428 細胞を用いて増殖アッセイを実施した。いずれの場合もカミゼストラントは nM 未満の効力で細胞増殖を抑制した（IC_{50} 値は 0.3～0.8 nM、pIC_{50} 値は表 6 に示す）。また、2 種類の ER 陰性細胞株、具体的には Calu-6（肺癌）及び A375（黒色腫）の増殖に対するカミゼストラントの影響も評価した。検討した全ての ER 陽性細胞株と比較し、ER 陰性細胞株におけるカミゼストラントの増殖抑制強度は、1000 分の 1 未満であった（表 6）。試験 Pharmacology Report 02 参照。

表 6　　ER 陽性及び ER 陰性細胞株におけるカミゼストラントの抗増殖能

Cell Line (type)	Mean pIC_{50}	SEM (n)
MCF7 (ER+ breast cancer)	9.10	0.12 (3)
CAMA1 (ER+ breast cancer)	9.10	0.11 (3)
T47D (ER+ breast cancer)	9.52	0.09 (3)
HCC1428 (ER+ breast cancer)	9.54	0.16 (3)
Calu-6 (ER- lung cancer)	< 4.84	N/A (3)
A375 (ER- melanoma)	< 4.76	N/A (4)

2.6.2.2.1.7　最も一般的で臨床的に重要な *ESR1*m を発現する MCF7 細胞におけるカミゼストラントの抗増殖活性（試験 ONC9833-013）

ERα をコードする遺伝子である *ESR1*m は、HR 陽性／HER2 陰性進行乳癌に対する一次標準治療と考えられているアロマターゼ阻害薬（AI）と CDK4/6 阻害薬の併用に対する獲得耐性の要因であることが多い。SERENA-6 試験では、HR 陽性転移性乳癌で生じる最も一般的な 11 種類の *ESR1*m のうち、Guardant360 CDx（Guardant Health）アッセイを使用して 1 つ以上が検出された場合に（Rinaldi et al 2020）、*ESR1*m 陽性とみなされる。これらの変異は全て、LBD でみられる機能獲得型変異であり、エストラジオールが存在しない状況下でも ER が自発的に活性化することを示している（Toy et al 2017）。

カミゼストラントはこれまでに、より一般的な *ESR1*m のいくつかを含む ERα に結合することが示されている（変異 ERα に対する効力は野生型 ERα の効力の 10 倍以内であった）（2.6.2.2.1.1 項）。この解析を拡大し、カミゼストラントが *ESR1*m 発現細胞の増殖を抑制できることを確認するため、CRISPR-Cas9 を介したゲノム編集により、最も一般的な 11 種類の *ESR1*m（D538G、Y537S、E380Q、Y537N/C/D、L536H/P/R、S463P 及び V422del）を発現するクローン

性同系 MCF7 細胞の包括的パネルを作成した。生成されたクローンは、各変異についてヘテロ接合体又はホモ接合体であった。技術的な理由により、V422del 変異を発現するクローンはこの方法を用いて生成することはできなかった。

使用可能な 10 種類の *ESR1*m を発現する細胞は、*ESR1*wt 細胞と比較してエストラジオールの非存在下で増殖が促進された。エストラジオール非依存性増殖の程度は、これまでに報告されたように変異間で異なり（Harrod et al 2022、Toy et al 2017）、また異なるクローンにおいても同様であった（試験 ONC9833-013 参照）。

親 MCF7 細胞（MCF7 Luc 又は MCF7 PE）又は *ESR1*m を保有する MCF7 細胞を 6 日間、カミゼストラントで処理し、広範囲の *ESR1*m に対するカミゼストラントの抗増殖活性を測定した。カミゼストラントは親 MCF7 細胞の増殖を抑制し、平均 IC_{50} 値は 0.08 nM であった。10 種類の異なる *ESR1*m を発現する MCF7 細胞におけるカミゼストラントの効力は 0.15～8.71 nM であった（表 7）。カミゼストラントがヒトにおいて有効な標的カバー率を達成するかどうかを検討するため、FCS 中の蛋白結合について補正した各変異クローンに対する抗増殖作用 IC_{50} 値をプロットした。その後、母集団薬物動態モデル（Modelling Analysis Report MS-2025-01 参照）を用いて、カミゼストラント単剤を 75 mg 1 日 1 回の用法・用量で投与したときの定常状態における平均血漿中濃度を予測し、蛋白結合率に基づき遊離型として平均血漿中濃度を算出した（図 9）。この解析では、75 mg の 1 日 1 回投与で臨床的に達成されたカミゼストラントの曝露量が、検討した全ての *ESR1*m MCF7 細胞クローンに対する細胞増殖阻害の IC_{50} 値を上回るカバー率を示している。

表 7　　*ESR1*wt 又は広範囲で最も一般的で臨床的に重要な *ESR1*m を発現している MCF7 細胞におけるカミゼストラントの抗増殖作用 IC_{50} 値

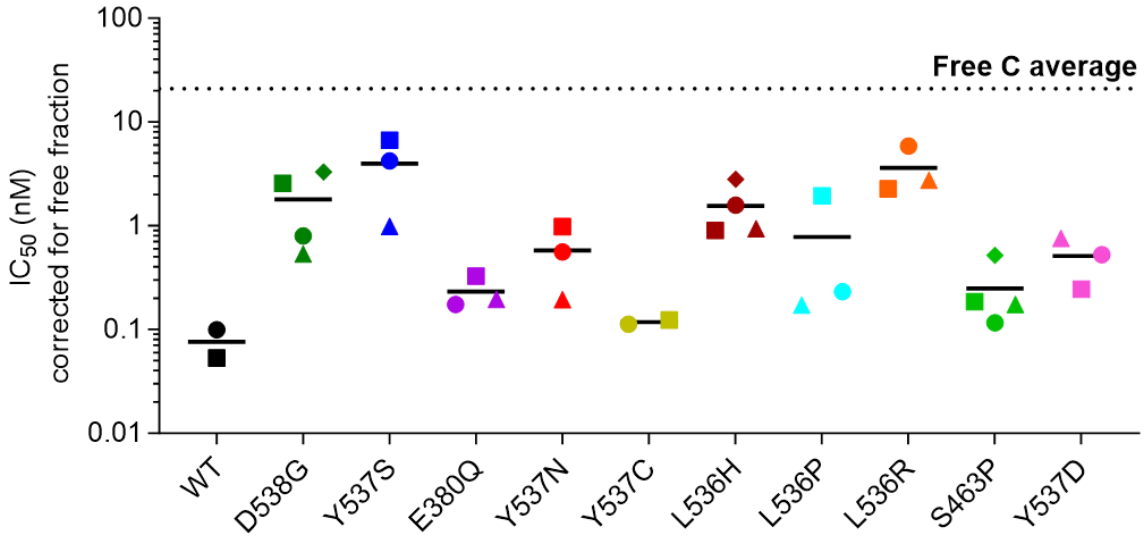
ESR1 status	Cell line name	Mean individual cell line IC_{50} (nM)	Mean IC_{50} per mutation (nM)
WT	Parental MCF-7 Luc	0.13	0.08
WT	Parental MCF-7 PE	0.06	
Mut (D538G)	CL1	1.04	1.79
Mut (D538G)	CL2	3.32	
Mut (D538G)	CL3	0.70	
Mut (D538G)	CL4	4.31	
Mut (Y537S)	CL1	5.48	3.95
Mut (Y537S)	CL2	8.71	
Mut (Y537S)	CL3	1.29	
Mut (E380Q)	1A4	0.18	0.23
Mut (E380Q)	1D6	0.34	
Mut (E380Q)	2B3 [a]	0.20	
Mut (Y537N)	CL1	0.73	0.62
Mut (Y537N)	CL2	1.27	
Mut (Y537N)	CL3	0.25	
Mut (Y537C)	CL1	0.15	0.15
Mut (Y537C)	CL2	0.16	
Mut (L536H)	2.2 [a]	2.06	1.81
Mut (L536H)	2.5	1.17	
Mut (L536H)	4.2	1.22	
Mut (L536H)	4.5	3.65	

表 7　　*ESR1*wt 又は広範囲で最も一般的で臨床的に重要な *ESR1*m を発現している MCF7 細胞におけるカミゼストラントの抗増殖作用 IC_{50} 値

ESR1 status	Cell line name	Mean individual cell line IC_{50} (nM)	Mean IC_{50} per mutation (nM)
Mut (L536P)	2D2	0.30	0.55
Mut (L536P)	2D5	2.52	
Mut (L536P)	3B4	0.22	
Mut (L536R)	CL1	7.63	4.32
Mut (L536R)	CL2	2.95	
Mut (L536R)	CL3	3.58	
Mut (S463P)	1D2 [a]	0.15	0.27
Mut (S463P)	2D2	0.24	
Mut (S463P)	2D5	0.23	
Mut (S463P)	A4	0.67	
Mut (Y537D)	1.15	0.69	0.60
Mut (Y537D)	1.16 [a]	0.32	
Mut (Y537D)	3.6	0.99	

[a]　ホモ接合変異クローンその他の全ての ER 変異クローン細胞株はヘテロ接合体である。野生型又は変異型（Mut）ERα を発現している MCF7 細胞をカミゼストラントで 6 日間処理した。細胞数は SRB アッセイを用いて推定した。ただし、E380Q 変異株及びそれぞれの親対照（MCF7 PE）は CTG アッセイを用いて測定した。E380Q 以外の全ての変異株の親細胞は MCF7 Luc であった。IC_{50} 推定値は 1～7 回の技術的反復の幾何平均であり、各変異は 2～4 個の細胞クローンで表される。

図 9　　*ESR1*wt 又は幅広く最も一般的で臨床的に重要な *ESR1*m を発現する MCF7 細胞におけるカミゼストラントの抗増殖活性



野生型又は変異型 ERα を発現している MCF7 細胞をカミゼストラントで 6 日間処理し、抗増殖活性（IC_{50}）を測定した。細胞生存率は SRB アッセイを用いて推定した。ただし、E380Q 変異株（紫色の記号）及びそれぞれの親対照（黒色の四角）は CTG アッセイを用いて測定した。データポイントは、各 *ESR1*m 細胞クローンに対する IC_{50} 値（又は、2 回以上反復測定をした場合は IC_{50} 値の幾何平均）を示す。バーは、その *ESR1*m に対する全クローンの IC_{50} 値の幾何平均全体を示す。黒丸は、E380Q 以外の全ての変異クローンについて、MCF7 親細胞におけるカミゼストラントの平均効力を示す。点線は、popPK 集団薬物動態モデルに基づき、カミゼストラント単剤を 75 mg 1 日 1 回の用法・用量で投与した患者の定常状態における遊離型血漿中濃度の平均値を表している（Free C average）。

2.6.2.2.1.8　ER 陽性乳癌細胞株におけるカミゼストラントと CDK4/6 阻害薬（アベマシクリブ、パルボシクリブ又は Ribociclib）の併用活性（試験 ONC9833-010 及び試験 ONC9833-011）

2.6.2.2.1.8.1　CDK4/6 阻害薬と併用した場合のカミゼストラントの抗増殖活性

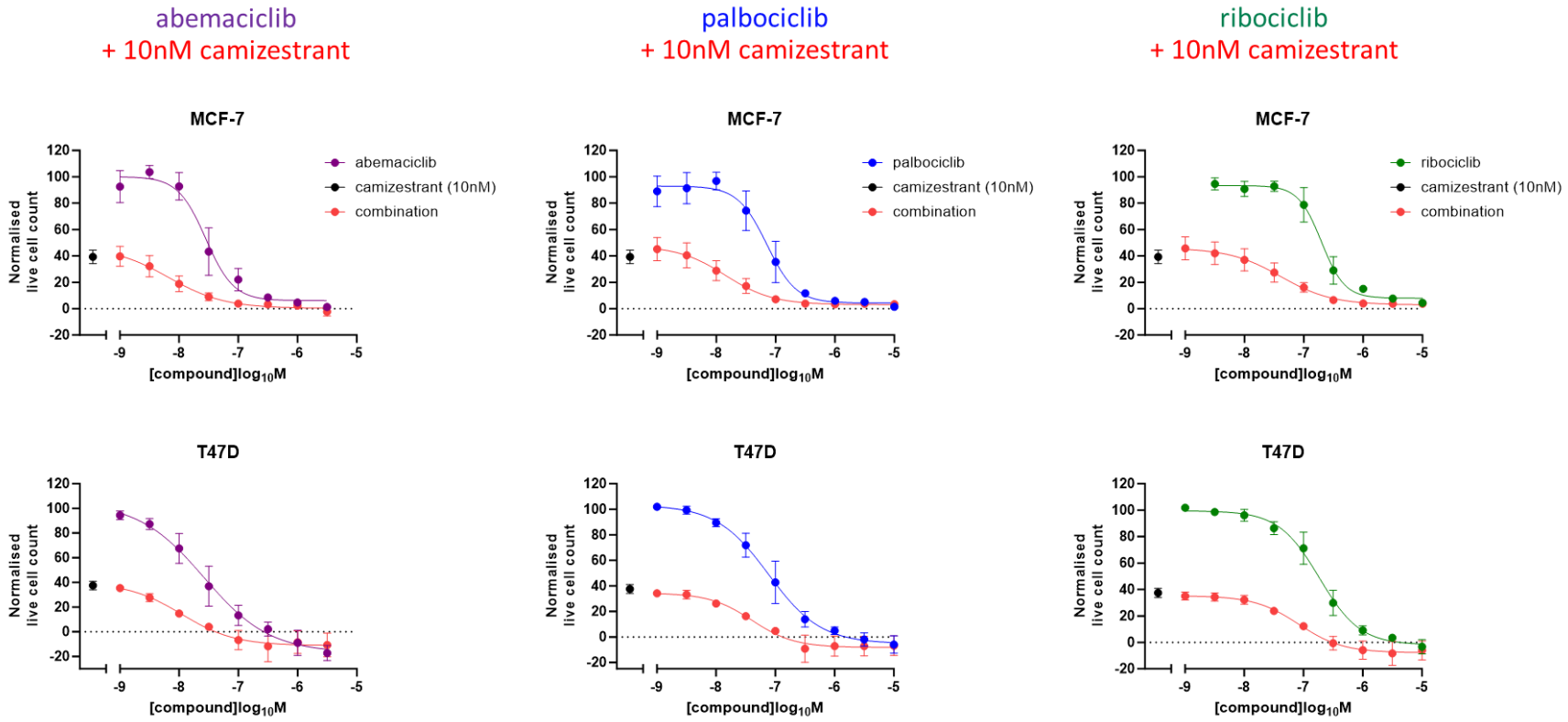
カミゼストラントが CDK4/6 阻害薬の活性を増強させるかどうかを検討するため、2 種類の ER 陽性乳癌細胞株である MCF7 及び T47D を一定用量のカミゼストラント（10 nM）の存在下又は非存在下で、アベマシクリブ、パルボシクリブ又は ribociclib の濃度を段階的に上げて曝露させた。6 日間の処理後、各処理レジメン後の生細胞数を評価した。

これら 3 種類の CDK4/6 阻害薬は全て、MCF7 及び T47D 細胞の増殖を濃度依存的に抑制し、IC_{50} 値の範囲は 23～208 nM であった（表 8、図 10）。カミゼストラント（10 nM）は、単独処理で細胞増殖を部分的に抑制し、CDK4/6 阻害薬の濃度を段階的に増やして添加すると細胞は増殖しなくなった（増殖率 0%；図 10）。3 種類全ての CDK4/6 阻害薬で、広範な濃度において、カミゼストラント存在下で抗増殖活性の増強が認められたことから、カミゼストラントを一連の CDK4/6 阻害薬と併用することで ER 陽性乳癌細胞株における抗腫瘍活性を増強することが可能であることが示された。

表 8　　MCF7 及び T47D 細胞における CDK4/6 阻害薬の抗増殖活性

Cell Line	Compound	Mean IC_{50} (nM)	95% CI (n)
MCF7	abemaciclib	30.8	6.8 to 139.2 (3)
	palbociclib	65.6	18.8 to 228.5 (3)
	ribociclib	207.8	50.4 to 856.5 (3)
T47D	abemaciclib	22.9	1.6 to 321.7 (3)
	palbociclib	73.0	8.9 to 598.5 (3)
	ribociclib	173.7	51.2 to 589.0 (3)

図 10　　ER 陽性乳癌細胞株において CDK4/6 阻害薬と 10 nM カミゼストラントの併用による抗増殖活性の増強



ER 陽性細胞を、カミゼストラント単一濃度（10 nM、黒丸）の存在下又は非存在下で、指示濃度の CDK4/6 阻害薬で 6 日間処理した。生細胞数は Sytox Green アッセイを用いて推定し、投与日の未処理対照（0）及び処理後 6 日目の未処理対照（100）を基準にして正規化した。データポイントは、3 回繰り返し実施した 3 回の独立した試験の平均値 ± SEM を表す。

2.6.2.2.1.8.2　カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬の併用が ER 経路に関連するバイオマーカー及び細胞周期プロファイルの調節に及ぼす影響

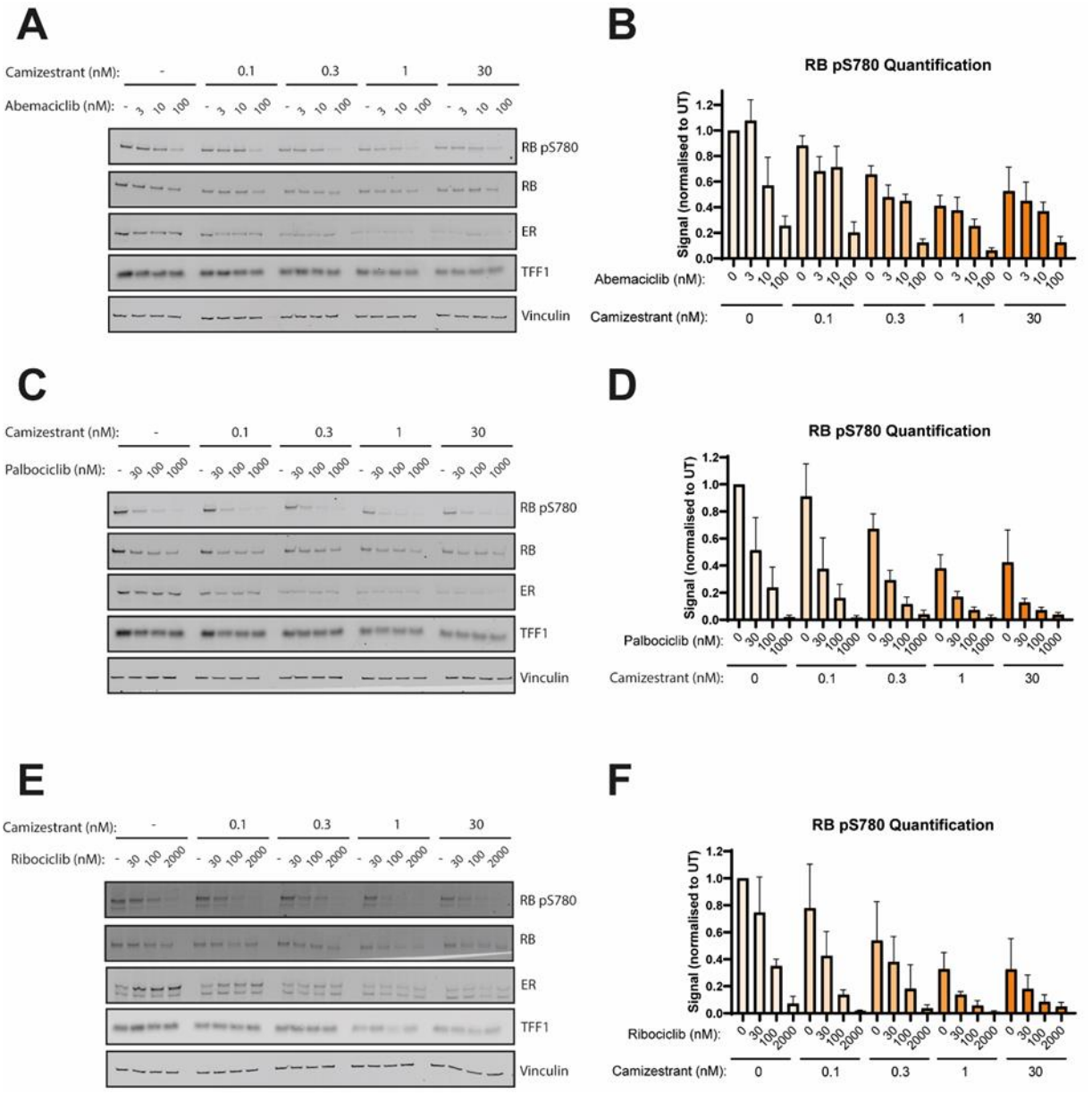
カミゼストラントとアベマシクリブ、パルボシクリブ又は ribociclib との併用の作用機序を探索するため、ER 及び CDK4/6 の経路バイオマーカーの調節及び細胞周期プロファイルを、単独又は併用処理後に測定した。ER 及び CDK4/6 の経路バイオマーカーの調節をウェスタンブロット法により評価し、細胞周期解析にはエチニルデオキシウリジンと DNA 染色に続きフローサイトメトリーを実施した。

カミゼストラント単独処理では、ERα が用量依存的に分解され、ER 調節遺伝子である TFF1 蛋白質発現量が減少した。この作用はアベマシクリブ、パルボシクリブ又は ribociclib の存在下で維持されたことから（図 11）、CDK4/6 阻害薬がカミゼストラントの ER 分解能及び阻害能に影響を及ぼさないことが示唆された。3 種類の CDK4/6 阻害薬（アベマシクリブ、パルボシクリブ又は ribociclib）処理全てにおいて、リン酸化 RB（pRB）S780 発現量が低下した。これは、程度は小さいがカミゼストラント単独処理においても認められた効果である（図 11）。また、24 時間後には総 RB 発現量のわずかな低下も認められ、これは CDK4/6 阻害薬による細胞周期停止と一致していた。カミゼストラントと 3 種類の CDK4/6 阻害薬いずれかとの併用は、それぞれの単独処理と比較して pRB 発現量を更に低下させた。ER 及び RB pS780 蛋白質発現量に関する同様の作用は、*ESR1* Y537S 変異を有する MCF7 細胞でも認められた（試験 ONC9833-011 参照）。

細胞周期解析を実施し、pRB 発現量の減少促進が G1 期停止の増大と相関するかどうかを検討した。G1/S 期チェックポイントにおける CDK4/6 阻害薬による細胞周期停止の誘導と一致して、アベマシクリブ、パルボシクリブ又は ribociclib の濃度を上げて処理すると、G1 期の細胞の割合が増加した。カミゼストラント単独処理でも G1 期における細胞の割合が増加し、これは併用により更に増加した（図 12）。

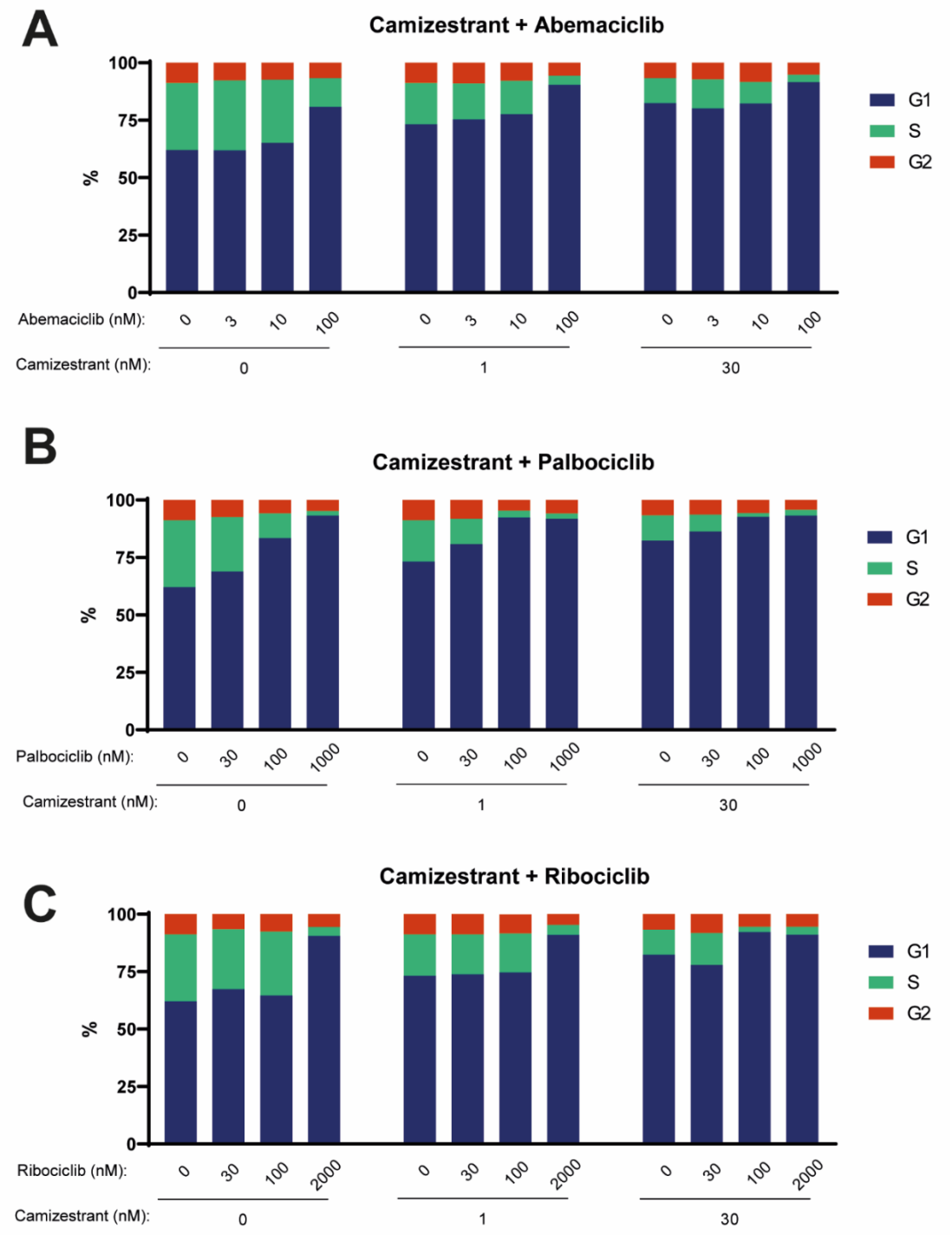
これらのデータは、カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬との併用によって誘導される抗増殖効果の増強が、RB リン酸化の抑制及び細胞周期停止の増大と相関することを示唆している。

図 11　　カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬が ER 及び CDK4/6 経路バイオマーカーに及ぼす影響を示すウェスタンブロット解析



MCF7 細胞をカミゼストラントと CDK4/6 阻害薬（アベマシクリブ（A-B）、パルボシクリブ（C-D）及び ribociclib（E-F））を単独又は併用にて 24 時間処理した。総 RB、RB pS780、ERα、TFF1（ER 調節遺伝子）、又はビンキュリンを用いたローディングコントロールの発現量を、ウェスタンブロット法により評価した（3 回の個別試験における代表的なウェスタンブロットを示す）。3 回の反復測定における RB pS780 蛋白質発現の定量を B、D、F に示す。データは、ビンキュリンを用いたローディングコントロールに対して正規化し、各処理は DMSO 対照に対して正規化された。

図 12　　MCF7 細胞における細胞周期プロファイルに対するカミゼストラント及び CDK4/6 阻害薬の影響



MCF7 細胞をカミゼストラントと CDK4/6 阻害薬（アベマシクリブ（A）、パルボシクリブ（B）又は ribociclib（C））の単独又は指示された濃度との併用として 48 時間処理した。細胞をフローサイトメトリーに供し、G1 及び G2/M DNA 集団の存在、並びに短時間 EdU を導入した細胞（DNA 合成、S 期）を検討した。

2.6.2.2.2　*In vivo* 試験

2.6.2.2.2.1　CTC174（D538G *ESR1*m）PDX モデルにおけるカミゼストラント単独投与の薬力学及び薬物動態（試験 ONC9833-014）

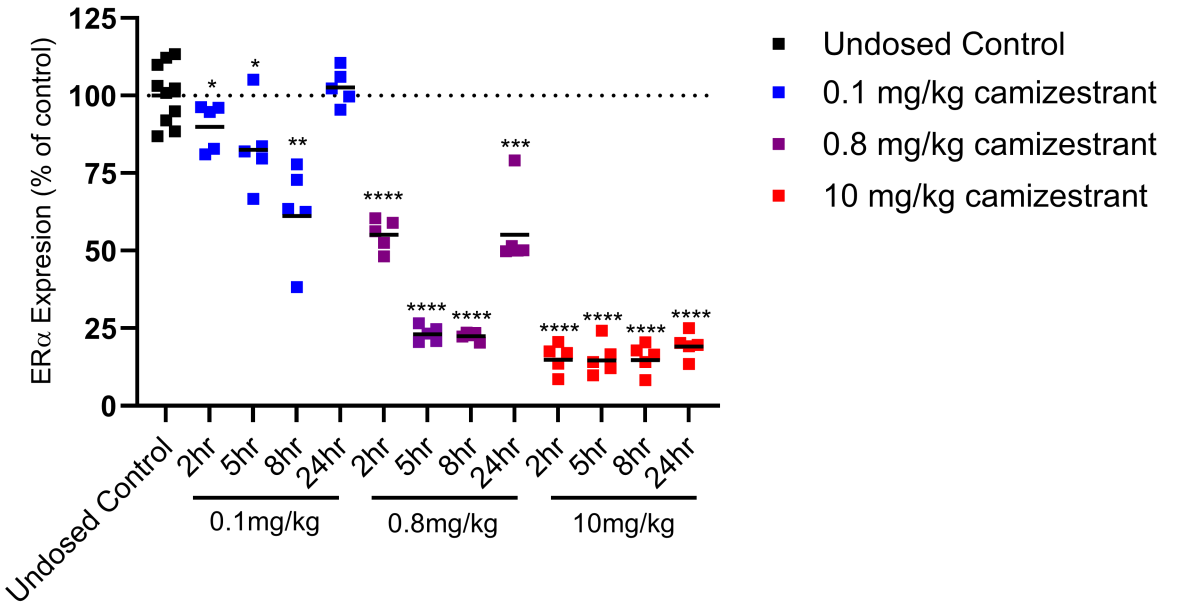
NSG マウスで増殖する *ESR1*m D538G CTC174 PDX モデルを用いて、0.1、0.8 又は 10 mg/kg の用量で単回経口投与した後のカミゼストラントの薬物動態及び対応する薬力学的活性を評価した。

2、5、8 及び 24 時間後の終了前に PK 解析用の血液検体を採取し、各用量における血漿中化合物濃度を評価した。カミゼストラントの投与量を増やすと、カミゼストラントの総血漿中濃度は用量依存的に上昇した（試験 ONC9833-014 参照）。

投与 2、5、8 及び 24 時間後の腫瘍中 ERα 蛋白質発現量をイムノブロッティングで測定し、対照（非投与対照動物）に対する%として表示した。10 mg/kg の単回経口投与により、評価した 4 つの時点全てで ERα 発現量は有意に低下した。ERα 発現量は 2、5 及び 8 時間後に 85%（溶媒対照の 15%）低下し、24 時間後に 81%低下した（図 13）。0.8 mg/kg の単回経口投与により、2 時間後に 45%、5 及び 8 時間後に約 77%、ERα 発現量は低下した。これは、24 時間後には 45%低下した。最低用量の 0.1 mg/kg では、ERα 発現量はわずかであるが有意に低下し、2、5 及び 8 時間後にそれぞれ 10%、17%及び 39%低下した。しかし、24 時間後の ERα 発現量は、対照動物と比較して有意に低下しなかった。

これらのデータは、CTC174 PDX モデルにおいて、*in vivo* での ERα 分解の程度が用量及び時間依存的であることを示している。ERα 分解率が 80%を超え、24 時間にわたり維持されるためには、最高用量の 10 mg/kg が必要であった。用量を 0.8 mg/kg に減量することにより、ERα 分解の程度及び持続時間の両方が低下した。

図 13　　NSG 雌マウスを用いた CTC174（D538G *ESR1*m）PDX モデルにおけるカミゼストラント単回経口投与後の ERα 分解の用量反応及び経時変化



各マウスの CTC174 PDX での ERα 蛋白発現量を対照の幾何平均に対する割合（%）として表した。バーは各投与群の幾何平均を示す。統計解析は、溶媒対照を基準とした片側非等分散 t 検定により実施した。*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001、****P<0.0001。

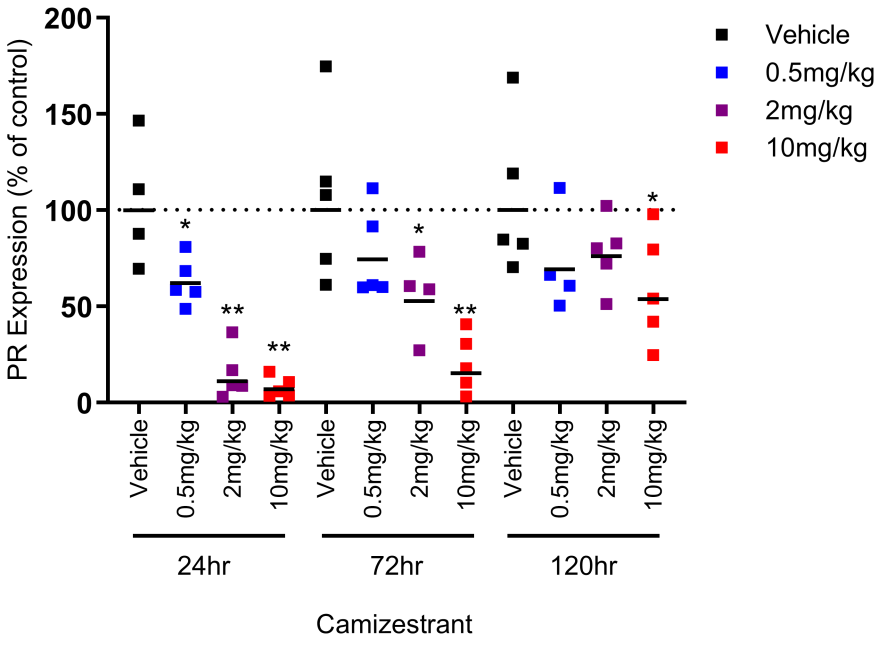
2.6.2.2.2.2　MCF7（*ESR1*wt）異種移植モデルにおけるカミゼストラント単独投与の薬力学的及び薬物動態的効果（試験 ONC9833-014）

エストロゲンペレットを補充した雄 SCID マウスで増殖させた *ESR1*wt MCF7 細胞株異種移植モデルにおいて、カミゼストラントの薬物動態及び薬力学的活性も評価した。本試験では、マウスに 1 日 1 回経口投与し、カミゼストラントの用量を 0.5 mg/kg から 10 mg/kg に増量した。本モデルでは基礎 ERα 発現量が低いため、ER 調節遺伝子である PR 蛋白質発現量を薬力学的評価項目として ER 拮抗作用を測定する目的で、カミゼストラントをマウスに 3 日間連続投与した。

カミゼストラントの投与量を増やすと、カミゼストラントの総血漿中濃度は用量依存的に上昇した（試験 ONC9833-014 参照）。これと一致して、カミゼストラントは最終投与の 24 時間後に測定した PR 蛋白質発現量の統計学的に有意かつ用量依存的な減少を誘導した（図 14）。10 及び 2 mg/kg の用量では、溶媒対照と比較して PR 発現量がそれぞれ 93%及び 89%減少し、0.5 mg/kg の用量では PR 発現量が 38%減少した。最終投与の 72 及び 120 時間後に PR 蛋白質発現量を評価したところ、PR 発現の減少にも時間依存性が認められた。10 mg/kg の用量では、PR 発現量は 72 時間後に 85%、120 時間後に 46%と依然として統計学的に有意な減少を示したが、2 mg/kg の用量では、PR 発現量は 72 時間後までのみ有意な減少を示した（47%の減少）。最低用量の 0.5 mg/kg では、PR 発現量は 72 時間までに対照群と同程度に戻り、有意ではない 26%の減少が生じた。

これらのデータは、カミゼストラントによる ER 及び ER 経路シグナル伝達の調節が用量依存的及び時間依存的であることを示す、更なる証拠を与える。更に、この用量依存的な調節は、野生型（MCF7）及び変異型（CTC174）の受容体を発現したモデルで認められた。

図 14　　雄 SCID マウスを用いた MCF7 異種移植モデルにおいて、3 用量のカミゼストラントを 1 日 1 回を経口投与したときの PR 減少の用量反応及び経時変化



各マウスの MCF7 異種移植における PR 蛋白発現量を溶媒対照の幾何平均に対する割合（%）として表した。バーは各投与群の幾何平均を示す。統計解析は、溶媒対照を基準とした片側非等分散 t 検定により実施した。*P<0.05、**P<0.01。

2.6.2.2.2.3　異種移植及び PDX モデルにおけるカミゼストラント単独投与の抗腫瘍効果及び薬力学的応答（試験 Pharmacology Report 03 及び試験 ONC9833-006）

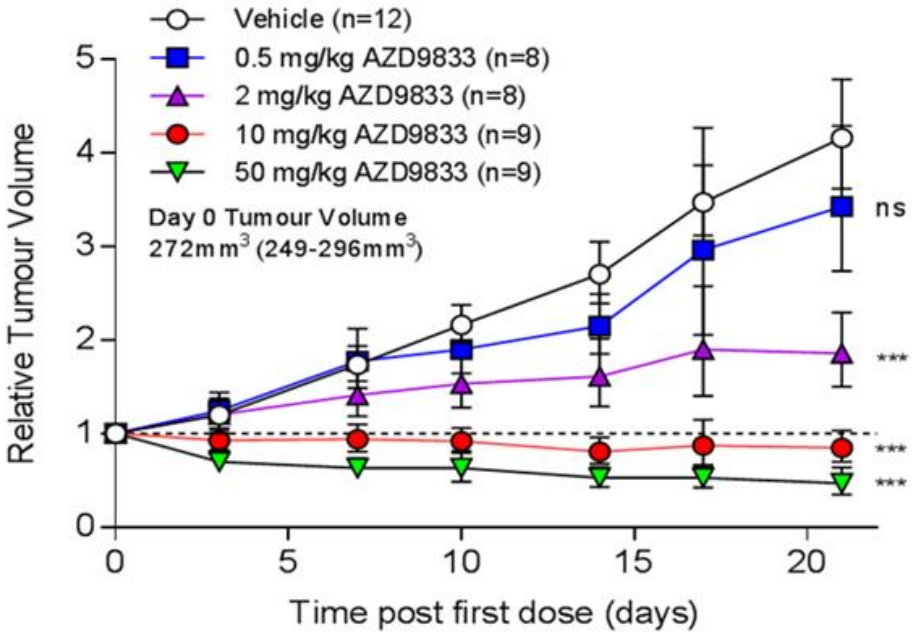
カミゼストラントが腫瘍の増殖及び薬力学的バイオマーカーに及ぼす効果を、一連の細胞株及び PDX モデル試験で評価した。MCF7 異種移植モデル、MCF7 Y537S モデル（Y537S *ESR1*m を発現するように遺伝子操作された MCF7 異種移植モデル）、CTC174 モデル（D538G *ESR1*m を発現した ER 陽性転移性乳癌患者から分離した血中循環腫瘍細胞から生成した PDX モデル）及び HBXF079_LTED モデル（*ESR1*wt を発現したエストロゲン非依存性 PDX モデル）を用いて用量反応試験を実施した。

MCF7 腫瘍を有するマウスに対し、カミゼストラントを 0.5、2、10 及び 50 mg/kg で 22 日間、1 日 1 回経口投与した。統計学的に有意で用量依存的な腫瘍増殖の抑制が認められ、2 mg/kg では溶媒対照と比較して腫瘍増殖が 73%抑制され、10 及び 50 mg/kg ではそれぞれ 15%及び 53%の腫瘍縮小をもたらした（図 15、表 9）。最低用量の 0.5 mg/kg では、溶媒対照と比較して腫瘍増殖の有意な抑制は認められなかった（23% TGI、NS）。10 mg/kg と比較すると、2 mg/kg の用量で

は効果が低く、統計学的に有意に低い TGI を示した（15%縮小に対し、73% TGI、P<0.001）（表 9）。

MCF7 異種移植モデルにおけるこのデータは、カミゼストラントの抗腫瘍活性が用量依存的であることを示している。

図 15　　MCF7 腫瘍異種移植モデルにおけるカミゼストラント単独投与の抗腫瘍効果



データは幾何平均 ± 95%信頼区間を示す。腫瘍の開始サイズは幾何平均 ± 95%信頼区間を示す。統計解析は、22 日目に溶媒対照を基準とした片側非等分散 t 検定により実施した。***P<0.001。

表 9　　MCF7 腫瘍異種移植モデルにおける有効性及び統計結果の要約

Test Article	Dose (mg/kg)	# of mice	Mean TGI (regression) on Day 22	P-value compared to vehicle [a]	P-value compared to 10 mg/kg dose [b]
Vehicle	N/A	12	N/A	N/A	*** P<0.001
Camizestrant	0.5	8	23%	NS	*** P<0.001
Camizestrant	2	8	73%	*** P<0.001	*** P<0.001
Camizestrant	10	9	>100% (15%)	***P<0.001	N/A
Camizestrant	50	9	>100% (53%)	***P<0.001	**P<0.01

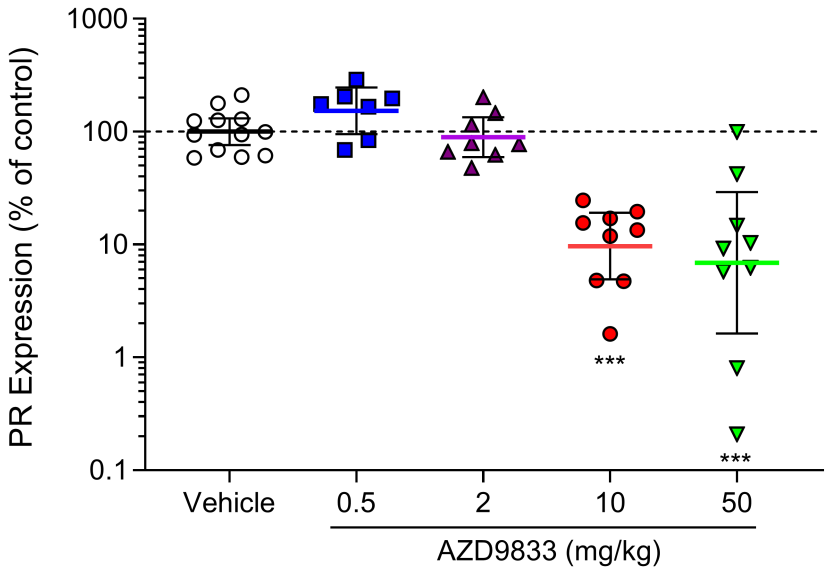
[a] 22 日目に溶媒対照を基準とした log（RTV）の片側非等分散 t 検定

[b] 22 日目にカミゼストラント 10 mg/kg を基準とした log（RTV）の片側非等分散 t 検定

カミゼストラントを長期間投与した後の薬力学的バイオマーカー応答を評価するために、最終投与の 24 時間後に採取した腫瘍中の PR 蛋白発現量を測定した。50 及び 10 mg/kg のカミゼストラントは、溶媒対照と比較して PR 蛋白質発現量をそれぞれ 93%及び 90%減少させたが、これら

高用量投与により顕著な抗腫瘍効果をもたらしたことと一致している（図 16）。本試験において、低用量の 2 及び 0.5 mg/kg では PR 発現における統計学的に有意な減少は認められなかった。

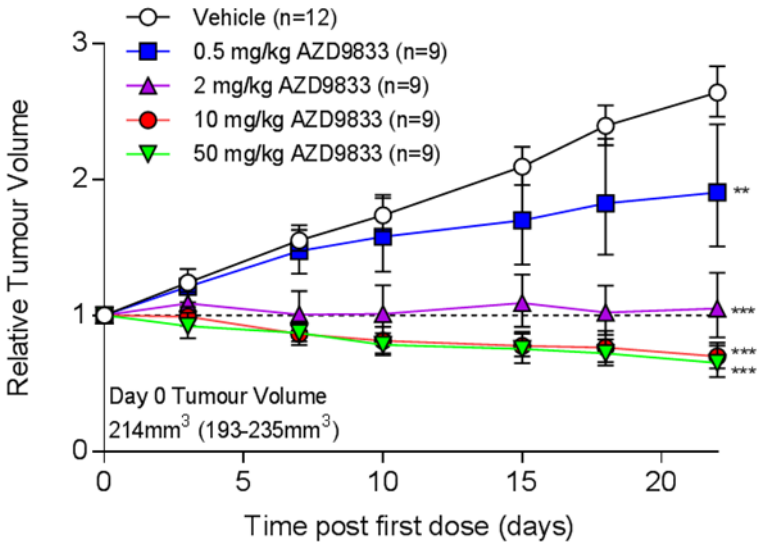
図 16　　カミゼストラントの最終投与から 24 時間後の MCF7 腫瘍異種移植モデルにおける相対的 PR 蛋白発現量



データは最終経口投与の 24 時間後の個々の動物の PR 発現量（溶媒対照に対する%）を表す。エラーバーは幾何平均 ± 95%信頼区間を示す。統計解析は、溶媒対照を基準とした片側非等分散 t 検定により実施した。***P<0.001。

また、Y537S *ESR1*m を導入した MCF7 Y537S 腫瘍異種移植モデルにおける抗腫瘍効果も評価した。Y537S *ESR1*m MCF7 腫瘍を有するマウスに対し、0.5、2、10 及び 50 mg/kg で 22 日間、1 日 1 回経口投与した。検討した全ての用量で、統計学的に有意に腫瘍増殖が抑制され、0.5 及び 2 mg/kg で腫瘍増殖がそれぞれ 45%及び 97%抑制され、10 及び 50 mg/kg ではそれぞれ 30%及び 35%の腫瘍縮小をもたらした（図 17、表 10）。ここでも、10 mg/kg の用量は 0.5 及び 2 mg/kg の用量より統計学的に有意に優れた有効性を示した。

図 17　　MCF7 Y537S 腫瘍異種移植モデルにおけるカミゼストラント単独投与の抗腫瘍効果



データは幾何平均 ± 95%信頼区間を示す。腫瘍の開始サイズは幾何平均 ± 95%信頼区間を示す。統計解析は、22 日目に溶媒対照を基準とした片側非等分散 t 検定により実施した。**P<0.01、***P<0.001。

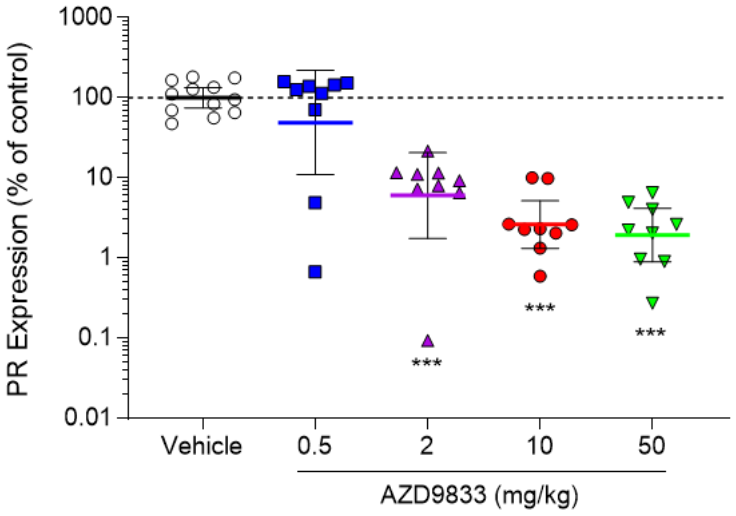
表 10　　MCF7 Y537S 腫瘍異種移植モデルにおける有効性及び統計結果の要約

Test Article	Dose (mg/kg)	# of mice	Mean TGI (regression) on Day 22	P-value compared to vehicle	P-value compared to 10mg/kg dose
Vehicle	N/A	12	N/A	N/A	*** P<0.001
AZD9833	0.5	9	45%	**P<0.01	*** P<0.001
AZD9833	2	9	97%	***P<0.001	**P<0.01
AZD9833	10	9	>100% (30%)	***P<0.001	N/A
AZD9833	50	9	>100% (35%)	***P<0.001	NS

溶媒と比較した腫瘍増殖抑制（TGI）を幾何平均で示す。統計解析は、22 日目に溶媒対照又はカミゼストラント 10 mg/kg を基準とした log（RTV）の片側非等分散 t 検定により実施した。

22 日間の投与期間後、最終投与の 24 時間後に採取した腫瘍中の PR 蛋白質発現量を分析したところ、2、10 及び 50 mg/kg のカミゼストラント投与により PR 発現量がそれぞれ 94%、97%及び 98%、有意に減少した。低用量の 0.5 mg/kg では、この 24 時間時点において有意ではない 51%の減少（図 18）が認められた。

図 18　　カミゼストラントの最終投与から 24 時間後の MCF7 Y537S 腫瘍異種移植モデルにおける相対的 PR 発現量



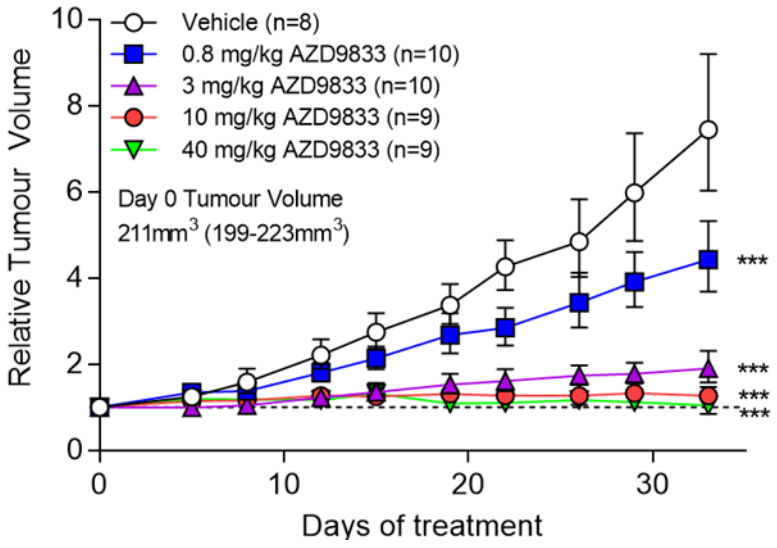
データは最終経口投与の 24 時間後の個々の動物の PR 発現量（溶媒対照に対する%）を表す。エラーバーは幾何平均 ± 95%信頼区間を示す。統計解析は、溶媒対照を基準とした片側非等分散 t 検定により実施した。***P<0.001。

これらのデータは、Y537S を発現するように遺伝子操作された細胞株異種移植モデルにおけるカミゼストラントの抗腫瘍活性及びバイオマーカー応答にも用量依存性があることを示している。野生型 ERα と比較して、変異型 ERα を発現する MCF7 異種移植モデルにおける低用量でのカミゼストラントの明らかに高い活性は、MCF7 Y537S 腫瘍は増殖のためにエストロゲン補充を必要とせず、そのためカミゼストラントが ER 結合のためにエストロゲンと競合する必要がないという事実を反映している可能性がある。

2 つの PDX モデル（CTC174 及び HBXF079_LTED）においても、腫瘍増殖及び薬力学的評価項目に対するカミゼストラントの効果を評価した。

D538G *ESR1*m を発現するモデルである CTC174 においては、カミゼストラントは用量依存的に腫瘍増殖を抑制した。40 及び 10 mg/kg/日の経口投与により、それぞれ 99%及び 96%の TGI が生じた。3 mg/kg の用量で投与されたカミゼストラントは腫瘍増殖を 86%抑制し、10 mg/kg で達成された増殖抑制とは統計学的に差があることが示された（図 19、表 11）。最低用量の 0.8 mg/kg は、溶媒対照と比較して腫瘍増殖を 47%抑制した。

図 19　　CTC174 D538G *ESR1*mPDX 腫瘍モデルにおけるカミゼストラント単独投与の抗腫瘍効果



データは幾何平均 ± 95%信頼区間を示す。腫瘍の開始サイズは幾何平均 ± 95%信頼区間を示す。統計解析は、33 日目に溶媒対照を基準とした片側非等分散 t 検定により実施した。***P<0.001。

表 11　　CTC174 D538G *ESR1*m PDX モデルにおける有効性及び統計結果の要約

Test Article	Dose (mg/kg)	# of mice	Mean TGI on Day 33	P-value compared to vehicle[a]	P-value compared to 10mg/kg dose[b]
Vehicle	N/A	8	N/A	N/A	***P<0.001
AZD9833	0.8	10	47%	***P<0.001	***P<0.001
AZD9833	3	10	86%	***P<0.001	***P<0.001
AZD9833	10	9	96%	***P<0.001	N/A
AZD9833	40	8	99%	***P<0.001	NS

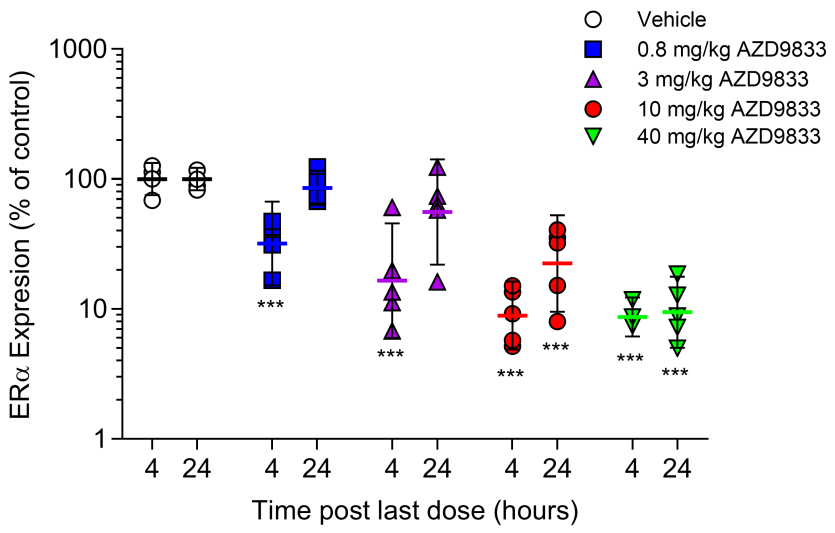
[a] 33 日目に溶媒対照を基準とした log（RTV）の片側非等分散 t 検定

[b] 33 日目にカミゼストラント 10 mg/kg を基準とした log（RTV）の片側非等分散 t 検定

最終投与の 4 及び 24 時間後に腫瘍検体を採取し、ウェスタンブロット解析により ERα 蛋白質発現量を測定した。ERα の分解は用量及び時間依存的であった。最終投与の 4 時間後において、40 及び 10 mg/kg のカミゼストラントでは ERα 発現量が 91%減少した。これは 40 mg/kg の用量で 24 時間持続し、10 mg/kg の用量では 78%まで減少した。低用量の 3 及び 0.8 mg/kg では、4 時間後の ERα 発現量が有意に低下したが（それぞれ 84%及び 68%）、ERα 発現量は 24 時間後までに溶媒対照と有意差のない値まで回復した（図 20）。

これらのデータは、D538G *ESR1*m を発現する PDX モデルでも、カミゼストラントが用量依存的に腫瘍増殖を抑制することを示している。また、これらの結果は、ERα の低下が時間依存的であり、低用量では 24 時間の投与期間において ERα の有意な分解を維持できないことを示している。

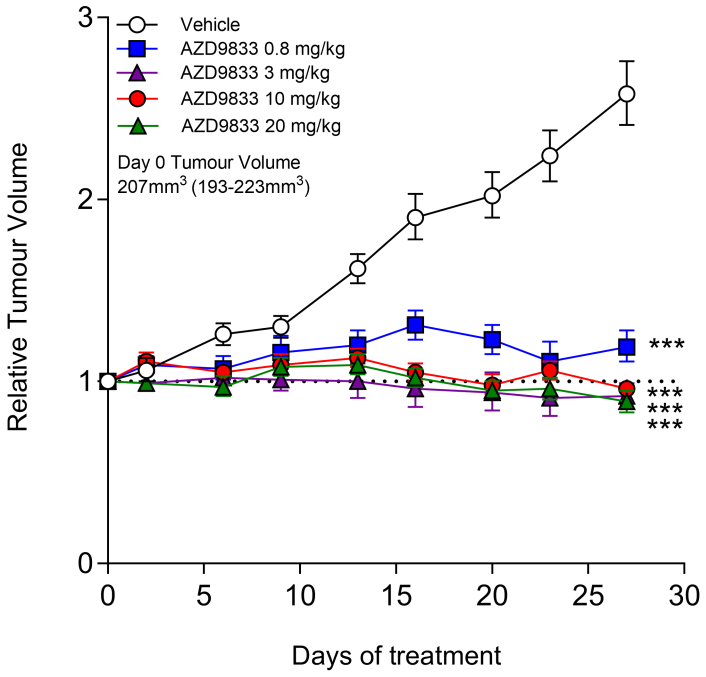
図 20　CTC174 D538G *ESR1*m PDX モデルにおけるカミゼストラント最終投与の 4 及び 24 時間後の相対的 ERα 発現量



データは最終経口投与の 4 及び 24 時間後の個々の動物の ERα 発現量（溶媒対照に対する%）を表す。エラーバーは幾何平均 ± 95%信頼区間を示す。統計解析は、溶媒対照を基準とした片側非等分散 t 検定により実施した。***P<0.001。

最後に、HBXF079_LTED PDX モデル（*ESR1*wt エストロゲン非依存性モデルであり、増殖のためにエストロゲン補充を必要としない）を用いて、抗腫瘍効果を評価した。カミゼストラントを 20、10 及び 3 mg/kg の用量で 1 日 1 回経口投与すると、腫瘍増殖が 100%を超えて抑制され（それぞれ 27 日目に 11%、4%及び 8%の縮小）、0.8 mg/kg の用量では腫瘍増殖が 88%抑制された（図 21）。この *ESR1*wt PDX モデルでは、Y537S 及び D538G *ESR1*m モデルと比較して、より低用量で抗腫瘍効果が認められた。カミゼストラント 10 mg/kg と比較して、0.8 mg/kg の用量のみで有意に低い TGI が認められ（4%縮小に対し 88% TGI、P<0.05）、3 mg/kg の用量では同程度の抗腫瘍効果をもたらした（4%縮小に対し 8%縮小、NS）（表 12）。

図 21　　HBXF079_LTED *ESR1*wt PDX モデルにおけるカミゼストラント単独投与の抗腫瘍効果



データは RTV の幾何平均 ± SEM を表す。0 日目の腫瘍体積は、幾何平均 ± 95%信頼区間を示す。統計学的有意性は、RTV の対数（RTV = 最終体積／開始体積）の片側非等分散 t 検定を使用して評価し、溶媒対照の 27 日目（28 回の投与）と比較した。

***P<0.001。

表 12　　HBXF079_LTED *ESR1*wt PDX モデルにおける有効性及び統計結果の要約

Test Article	Dose (mg/kg)	# of mice	Mean TGI (% regression) on Day 27	P-value compared to vehicle [a]	P-value compared to 10mg/kg dose [b]
Vehicle	n/a	10	n/a	n/a	***P<0.001
Camizestrant	0.8	10	88%	***P<0.001	*P<0.05
Camizestrant	3	10	>100% (8%)	***P<0.001	NS
Camizestrant	10	10	>100% (4%)	***P<0.001	n/a
Camizestrant	20	10	>100% (11%)	***P<0.001	NS

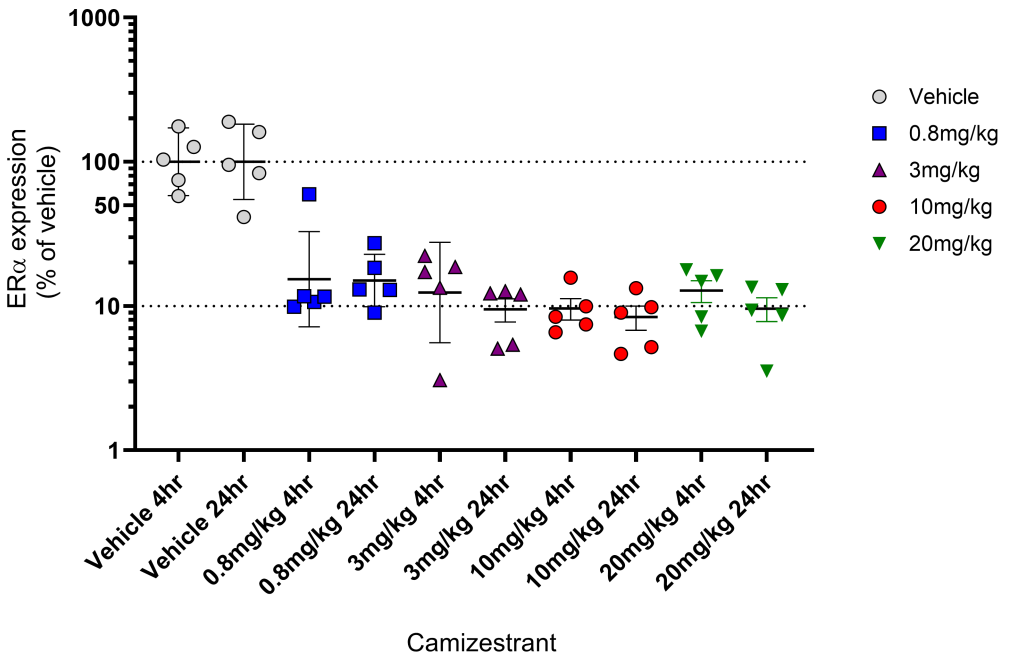
[a]　27 日目に溶媒対照を基準とした log（RTV）の片側非等分散 t 検定

[b]　27 日目にカミゼストラント 10 mg/kg を基準とした log（RTV）の片側非等分散 t 検定

カミゼストラントの 4 用量全てが顕著な TGI をもたらすことと一致して、ERα 蛋白質発現量の有意な減少が 0.8、3、10 及び 20 mg/kg の用量でも認められ、ERα 発現量は約 85%～92%低下した（図 22）。

これらのデータは、カミゼストラントが HBXF079_LTED モデルにおいて非常に活性であることを示している。低用量のカミゼストラントにおいて、この *ESR1*wt モデルでは、*ESR1*m モデル（CTC174 及び MCF7 Y537S）及び MCF7 *ESR1*wt モデル（増殖のためエストロゲン補充を必要とする）と比較して腫瘍増殖を抑制し、ERα を分解する。

図 22　　HBXF079_LTED *ESR1*wt PDX モデルにおけるカミゼストラント最終投与後 4 及び 24 時間の相対的 ERα 蛋白発現量



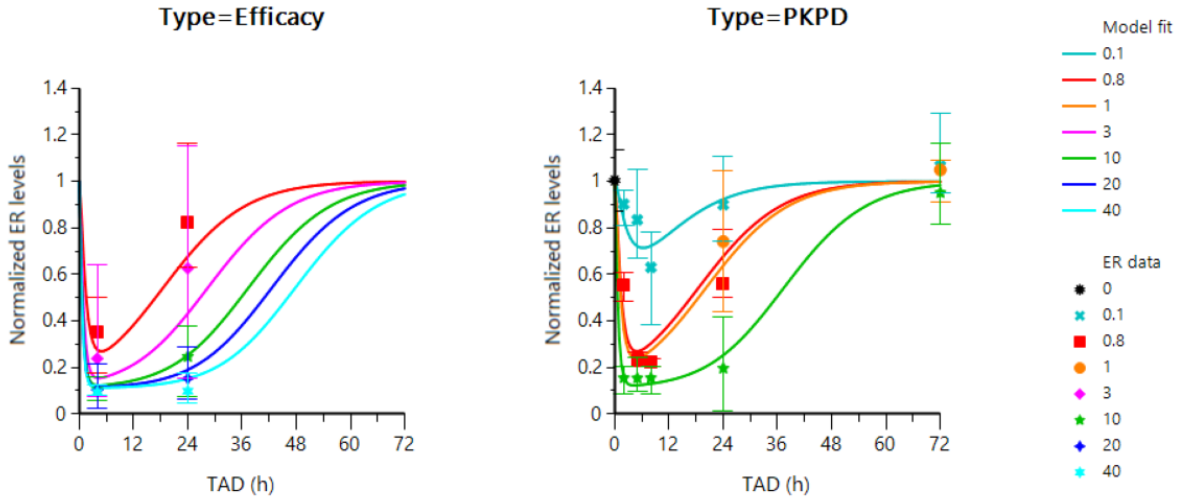
データは、最終経口投与（28 回投与）の 4 及び 24 時間後の個々の動物の ERα 発現量（溶媒対照に対する%）を表す。エラーバーは幾何平均 ± 95%信頼区間を示す。統計解析は、溶媒対照を基準とした片側非等分散 t 検定により実施した。

2.6.2.2.2.3 項のこれらのデータを総合すると、カミゼストラントの抗腫瘍効果及び薬力学的効果は、*ESR1*wt 及び *ESR1*m（Y537S 又は D538G）を発現する広範なヒト細胞株由来モデル及び PDX 腫瘍モデルにおいて用量依存的であることが示されている。概して、10 mg/kg の用量で最大の有効性及びバイオマーカー調節が得られた。用量を増量しても追加のベネフィットはほとんど得られなかったが、用量を 3 mg/kg 以下に減量すると、特に *ESR1*m PDX モデルでは、腫瘍増殖の抑制及び ERα/PR 発現量の調節が減少した。したがって、以降の有効性試験には 10 mg/kg の用量を選択した。

薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び有効性（E）の関連性を更に探索するため、CTC174 データに対して PK/PD/E モデルを構築した（詳細については試験 ONC9833-017 参照）。端的に言えば、この数理モデルは循環血漿中濃度と PD バイオマーカーの調節の間に生じている短い遅延効果を説明できるようにカミゼストラントの遊離型血漿中濃度と ER 発現量を関連づけた間接反応 PK/PD モデルである。モデルの構築には、長期投与有効性試験及び短期 PK/PD 試験のデータを用いた。カミゼストラントによる ER 調節の経時的プロファイルと適合していることから、カミゼストラント 10 mg/kg の用量で投与すると、CTC174 PDX モデルにおいて ERα 分解が最大とな

り、24 時間維持されることを示唆している（図 23）。カミゼストラントの低用量投与では、ERα の分解が少なく、回復がより速やかに進む。

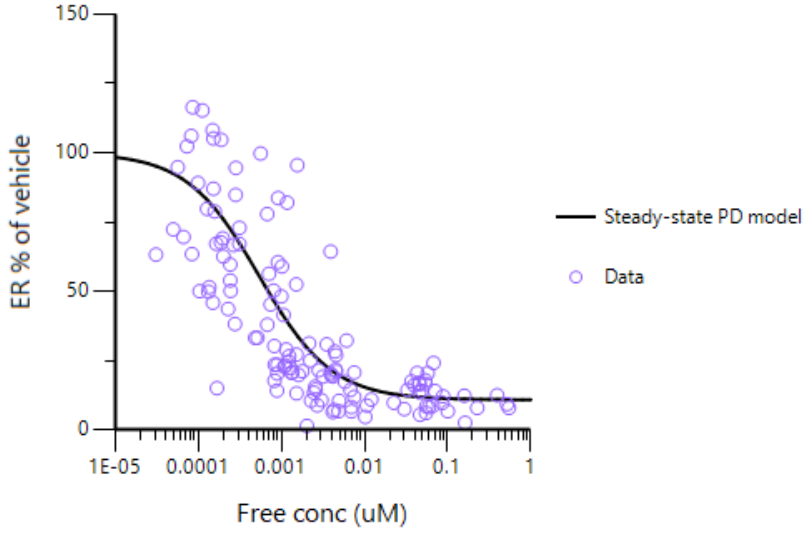
図 23　CTC174 腫瘍 PDX モデルにおいてカミゼストラントにより観察及びモデル化された ERα 分解



CTC174 PDX モデルにおけるカミゼストラントによる ER 分解の経時変化。プロットは 2 つの異なる様式の試験（0.1～40 mg/kg の異なる用量における長期投与の「有効性試験」及び短期投与の「PK/PD 試験」）から構築した。データは平均値で表し、エラーバーはデータセット内の最大値及び最小値を表し、線は数理モデルのフィッティング曲線を表す。TAD は最終投与後の時間を時間単位で表す。

薬物の遊離型血漿中濃度と ERα の分解には相関関係が認められた（図 24）。CTC174 におけるカミゼストラントの推定 IC_{50} 値（最大 ERα 分解の 50%分解に必要な遊離型血漿中濃度）は 0.5 nM であった。本モデルにおいて、カミゼストラントにより達成し得る最大 ERα 分解は 90%であった。

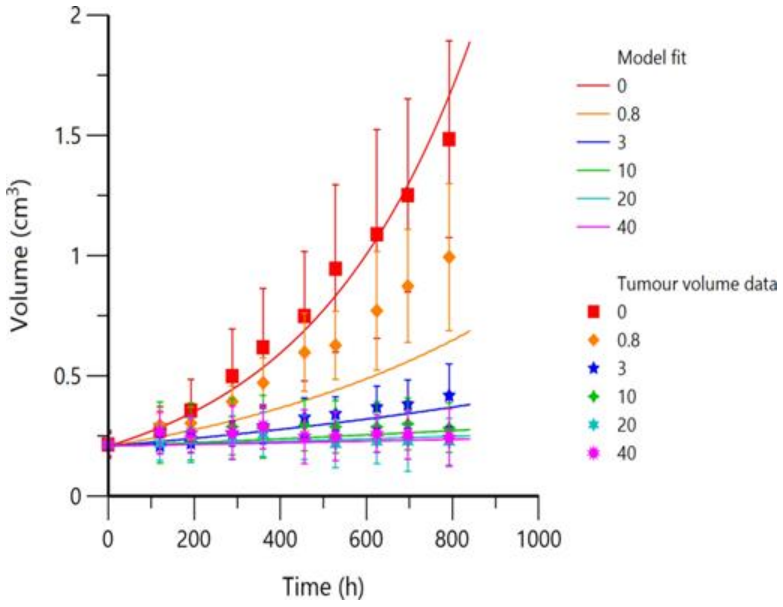
図 24　　CTC174 PDX モデルにおける遊離型血漿中濃度とカミゼストラントによる ERα 分解との数理モデル由来の定常状態相関性



CTC174 PDX モデルにおける ER 発現量とカミゼストラント遊離型血漿中濃度（μM）の関係。
各データポイントは 1 例のマウスを示す。

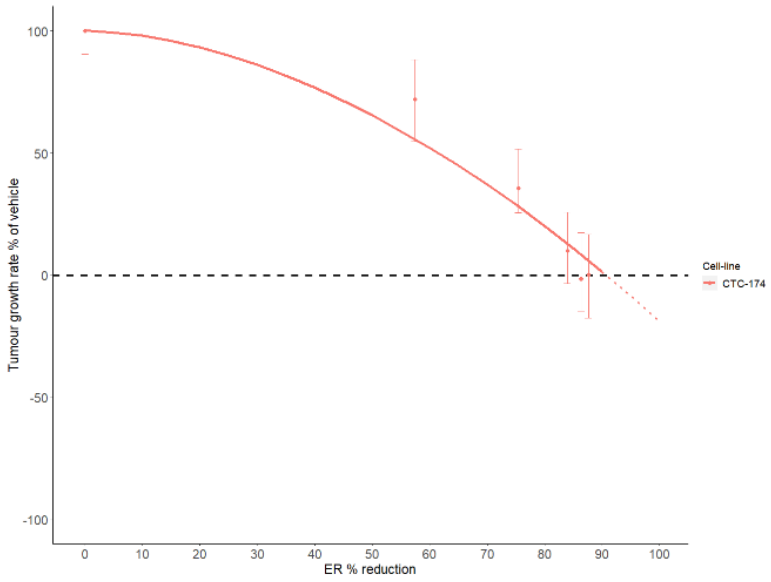
その後、数理モデルにより、ERα 発現量と抗腫瘍効果の関連を確認した。本モデルでは、異なる用量のカミゼストラントについて腫瘍体積の経時的差異が捉えられ（図 25）、CTC174 乳癌 PDX モデルでは、カミゼストラントについて ER 調節と抗腫瘍効果（溶媒と比較した腫瘍増殖率（%）として示された）に定常性があることを説明している（図 26）。CTC174 では、腫瘍増殖を抑制するために ER 発現量を 90%低下させる必要がある。

図 25　　CTC174 PDX 腫瘍モデルにおけるカミゼストラントの抗腫瘍効果の観察データ及びモデル化データ



カミゼストラントの各用量に対するデータとモデルの適合。カミゼストラントは 0.8～40 mg/kg の用量範囲で 1 日 1 回経口投与された。データは平均腫瘍体積（cm^3）をマーカーで示し、SD をエラーバーで示す。モデル適合性は線で表される。

図 26　　カミゼストラントの CTC174 モデルに適合した ER による腫瘍増殖抑制率の定常状態シミュレーション



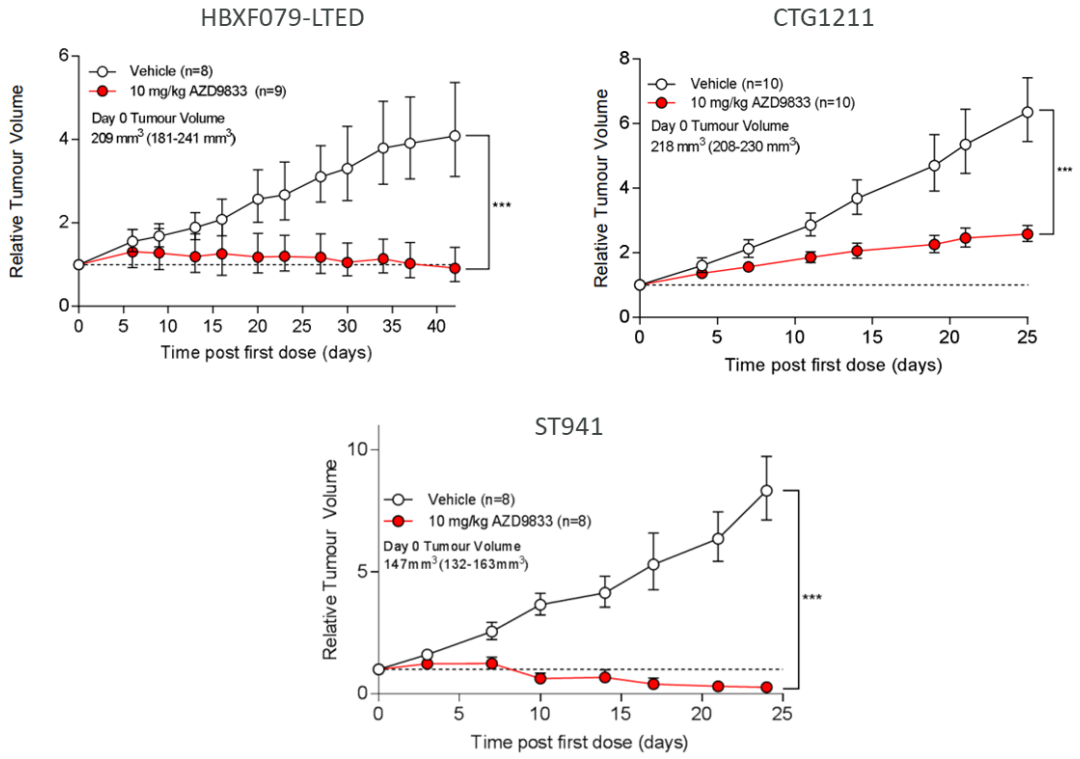
データポイントは、適合した有効性モデルによりシミュレーションされた有効性試験における各用量の平均 ER 減少率、及び指数モデルにより適合された溶媒で正規化された平均腫瘍増殖率を表す。エラーバーは、各用量で観察された最小及び最大の増殖率を示す。赤の破線は、モデルが外挿できるデータのない曲線の部分に相当する。

そのため、カミゼストラント用に構築された準機構的 PK/PD-有効性モデルは、ERα 発現量の調節を介した化合物曝露関数として、CTC174 腫瘍モデルにおける抗腫瘍効果を良好に描いている。

2.6.2.2.2.4　追加の PDX モデルにおけるカミゼストラント 10 mg/kg 単独投与の抗腫瘍効果（試験 Pharmacology Report 04）

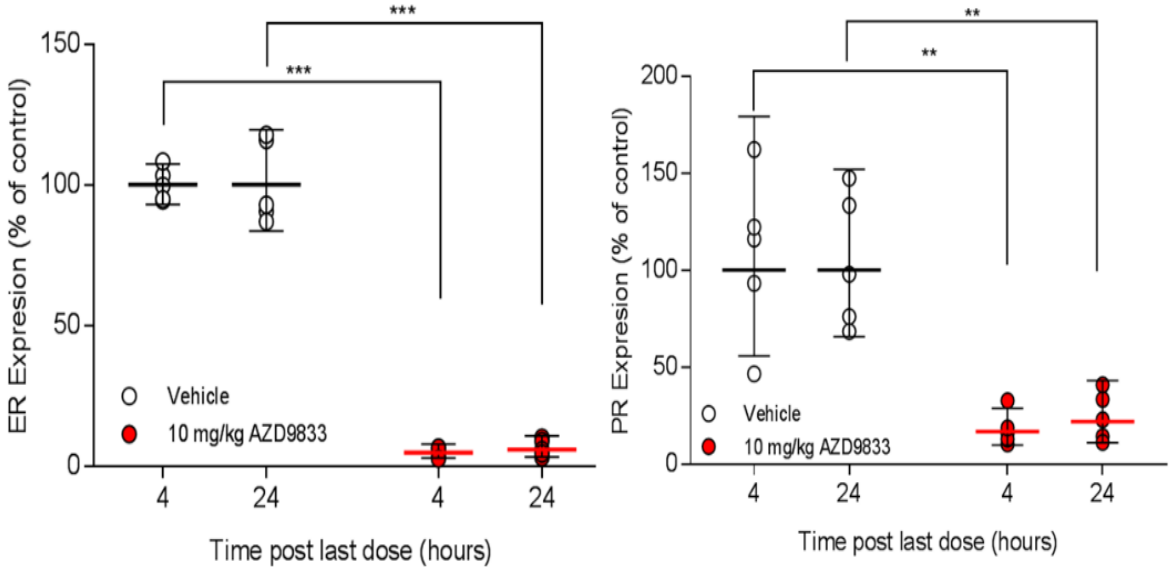
先に述べた HBXF079_LTED *ESR1*wt モデルと、さらに 2 つの ER 陽性 PDX モデル（D538G *ESR1*m を発現する CTG1211 及び Y537S *ESR1*m を発現する ST941）を用いて、10 mg/kg を 1 日 1 回投与時のカミゼストラントの効果を評価した。3 つ全ての PDX 腫瘍モデルにおいて、カミゼストラントは腫瘍増殖を有意に抑制し、CTG1211 で 71%の TGI、HBXF079_LTED で 8%の腫瘍縮小、ST941 で 73%の腫瘍縮小をもたらした（図 27）。また、CTG1211 モデルにおいて、カミゼストラント 10 mg/kg で薬力学的効果を検討した。カミゼストラントは ERα 及び PR 蛋白発現を有意に減少させ、この患者由来異種移植モデルにおいてはカミゼストラントが ER を分解して拮抗したことを示した（図 28）。

図 27　　PDX モデル HBXF079_LTED（*ESR1*wt）、CTG1211（D538G *ESR1*m）及び ST941（Y537S *ESR1*m）におけるカミゼストラントの腫瘍増殖抑制



0 日目にマウスをランダムに割り付けし、試験期間を通じて、カミゼストラント 10 mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回経口強制投与した。データは幾何平均 ± 95%信頼区間を示す。統計解析は、最終日に溶媒対照を基準とした片側非等分散 t 検定により実施した。***P<0.001。

図 28　　患者由来異種移植モデル CTG1211 におけるカミゼストラントによる ERα 分解及び PR ダウンレギュレーション

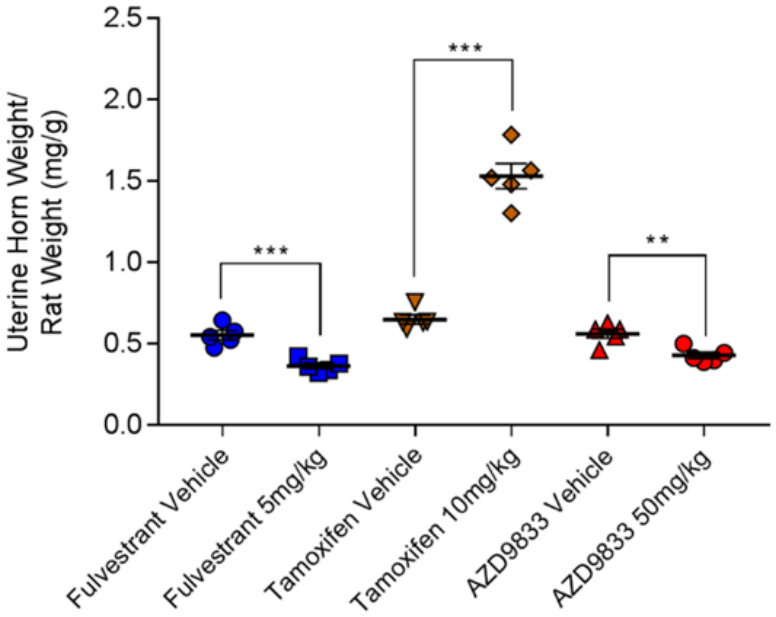


10 mg/kg カミゼストラントを投与した CTG1211 腫瘍（図 27）を PD バイオマーカーの変化によって分析した。最終投与の 4 及び 24 時間後に腫瘍を採取し、ERα 及び PR の発現をウェスタンブロット法により評価した。データは、個々の腫瘍 ERα 又は PR の発現を示しており、内部標準として使用された蛋白質に基づいて正規化され、溶媒対照の幾何平均%として表される。エラーバーは幾何平均 ± 95%信頼区間を示す。統計解析は、溶媒対照を基準とした片側非等分散 t 検定により実施した。
**P<0.01、***P<0.001。

2.6.2.2.2.5　　子宮活性化作用（試験 Pharmacology Report 06）

ER 活性化作用を *in vivo* で評価するために、幼若ラットの子宮重量に対するカミゼストラントの影響を調べた。子宮重量の増加はエストロゲン活性（活性化作用）を示し、減少は抗エストロゲン活性（拮抗作用）を示す。未成熟の 21 日齢ラットに各薬剤を 3 日間投与し、最終投与から 24 時間後に子宮を摘出して重量を測定した。既知の部分的 ER 作動薬であるタモキシフェンでは子宮重量が有意に増加したが、ER への完全拮抗薬である SERD フルベストラントでは子宮重量が有意に減少した。カミゼストラントの投与では、フルベストラントの場合と同様、子宮重量が溶媒対照と比較し有意に減少し、子宮肥大作用がないことを示していた（図 29）。

図 29　　幼若ラットの子宮重量に対するカミゼストラントの影響



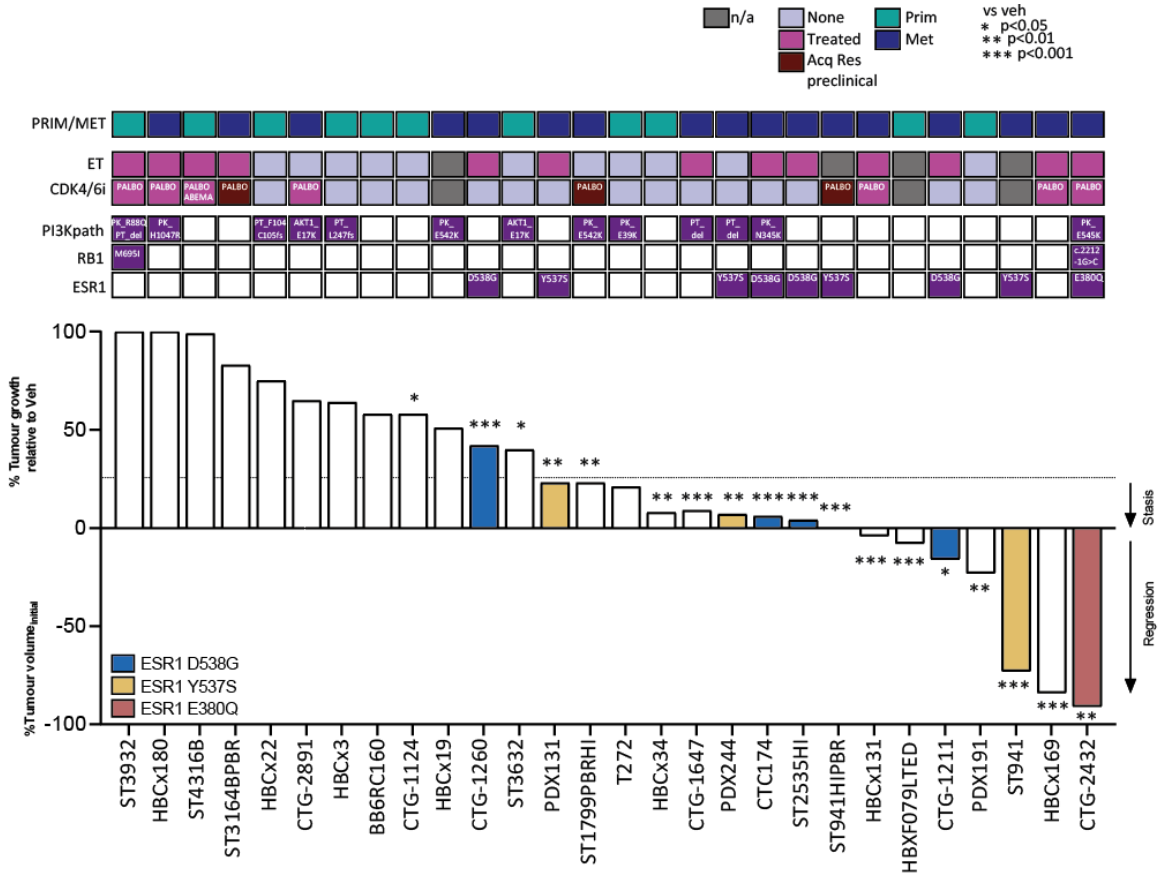
幼若 Wistar Han®ラットに、指示用量のフルベストラント、タモキシフェン、カミゼストラント又は適切な溶媒対照を 3 日間毎日投与した。タモキシフェン及び AZD9833（カミゼストラント）は経口投与し、フルベストラントは皮下注射を行った。最終投与の 24 時間後に子宮を摘出し、ブロットして重量を測定した。データは、個々のラット体重に正規化された子宮重量を示す。黒線は平均値 ± SEM を表す。データは両側ウェルチの t 検定により解析し、各投与群と対応する溶媒対照群を比較した。**P<0.01、***P<0.001。

2.6.2.2.2.6　広範な種類の ER 陽性 PDX モデルにおけるカミゼストラントの単独投与による抗腫瘍効果（試験 ONC9833-007）

カミゼストラントが ER 陽性乳癌に対して幅広い抗腫瘍活性を示す可能性があるかどうかを評価するため、原発巣又は転移巣の生検から確立した一連の ER 陽性乳癌 PDX モデル 28 種類において、単独投与で検討した。パネルには *ESR1*wt 及び *ESR1*m モデルが含まれた。内分泌療法と CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ又はアベマシクリブ）の併用投与後の患者からいくつかのモデルが得られ、一部は前臨床的に生成された獲得性パルボシクリブ耐性を示した。

カミゼストラント 10 mg/kg の 1 日 1 回経口投与では、検討したモデルの 16/28（57%）で腫瘍増殖が抑制され、溶媒対照の増殖の 25%未満（TGI >75%）になり、うち 7 モデル（25%）で縮小した（図 30、表 13）。10 モデルでは、カミゼストラント存在下で腫瘍増殖が 50%を超え、ER に対する効果がないと考えられた。これら 16 の高感度モデルの *ESR1*m の状態を重ね合わせると、8 つが *ESR1*wt、8 つが *ESR1*m を含んでいた。これらのデータは、臨床的に重要な用量のカミゼストラント 10 mg/kg が（試験 ONC9833-017 参照）、最も一般的な *ESR1*m（D538G、Y537S 及び E380Q）を有する ER 陽性 PDX モデルの増殖を抑制できることを示している。このことは、カミゼストラントが *ESR1*wt 腫瘍と *ESR1*m 腫瘍の両方の増殖を効果的に抑制できることを示唆している。また活性は、原発巣又は転移巣の生検から確立したモデル、過去に内分泌療法と CDK4/6 阻害薬の併用投与を受けたことがある患者由来のモデルにおいて、更に前臨床的に生成された獲得性パルボシクリブ耐性モデルにおいて認められた。

図 30　　一連の ER 陽性乳癌 PDX モデル 28 種類において、溶媒対照と比較したカミゼストラント 10 mg/kg の腫瘍増殖率（%）を示すウォーターフォールプロット



ウォーターフォールプロットは、溶媒と比較した腫瘍増殖率又は縮小率（% tumour volume$_{initial}$）を示す。表 13 に記載したように、マウスにカミゼストラント 10 mg/kg を投与した。点線は腫瘍増殖率 25%（75% TGI）を示す。腫瘍増殖率は 100%を上限とする。PDX の特徴は、上記の凡例に示されている：PRIM：原発巣。MET：転移巣。ET：内分泌療法。CDK4/6i：CDK4/6 阻害薬による過去の曝露、未治療（なし）は淡紫色、治療ありはピンク、前臨床獲得耐性モデル（Acq Res）は濃赤色。Abema：アベマシクリブ。Palbo：パルボシクリブ。ESR1：ERα をコードする遺伝子の遺伝子変異、PI3Kpath：PIK3CA (PK)/AKT1/PTEN (PT)の遺伝子変異、RB1：網膜芽細胞腫-1 の遺伝子変異、変異／欠失は紫色ボックスで記載。n/a：解析せず。Veh：溶媒。溶媒対照を基準とした統計学的有意性は星印で示す。*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001。

表 13　　一連の ER 陽性 PDX モデル 28 種類におけるカミゼストラントの腫瘍増殖抑制率に関する要約データ及び統計結果

Model	*ESR1* m status	Treatment	# of mice	Days of dosing	Mean Tumour growth (% relative to vehicle control)	Mean TGI (%regression)	P-value vs vehicle
ST3932	wt	Vehicle	6	35	100	0	N/A

表 13　　一連の ER 陽性 PDX モデル 28 種類におけるカミゼストラントの腫瘍増殖抑制率に関する要約データ及び統計結果

Model	*ESR1* m status	Treatment	# of mice	Days of dosing	Mean Tumour growth (% relative to vehicle control)	Mean TGI (%regression)	P-value vs vehicle
		Camizestrant 10 mg/kg	3	35	121	-21	NS
HBCx180	wt	Vehicle [a]	8	31	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg [a]	8	31	118	-18	NS
ST4136B	wt	Vehicle	10	25	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	10	25	99	1	NS
ST3164BPBR	wt	Vehicle	6	28	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	3	28	83	17	NS
HBCx22	wt	Vehicle	3	25	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	3	25	75	25	NS
CTG2891	wt	Vehicle	5	60	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	3	60	65	35	NS
HBCx3	wt	Vehicle	3	25	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	3	25	64	36	NS
BB6RC160	wt	Vehicle	3	25	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	3	25	58	42	NS
CTG1124	wt	Vehicle	8	33	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	9	33	58	42	*P<0.05
HBCx19	wt	Vehicle	3	14	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	3	14	51	49	NS
CTG1260	D538G	Vehicle	20	38	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	10	38	42	58	***P<0.001
ST3632	wt	Vehicle	6	28	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	3	28	40	60	*P<0.05
PDX131	Y537S	Vehicle	9	46	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	9	46	23	77	**P<0.01
ST1799PBRHI	wt	Vehicle	6	28	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	3	28	23	77	**P<0.01
T272	wt	Vehicle	3	18	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	3	18	21	79	NS
HBCx34	wt	Vehicle	3	25	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	3	25	8	92	**P<0.01
CTG1647	wt	Vehicle	10	57	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	10	57	9	91	***P<0.001
PDX244	Y537S	Vehicle	8	19	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	3	19	7	93	**P<0.01
CTC174	D538G	Vehicle	6	33	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	9	33	6	94	***P<0.001

表 13　　一連の ER 陽性 PDX モデル 28 種類におけるカミゼストラントの腫瘍増殖抑制率に関する要約データ及び統計結果

Model	*ESR1* m status	Treatment	# of mice	Days of dosing	Mean Tumour growth (% relative to vehicle control)	Mean TGI (%regression)	P-value vs vehicle
ST2535HI	D538G	Vehicle	10	28	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	10	28	4	96	***P<0.001
ST941HIPBR	Y537S	Vehicle	6	28	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	3	28	0	100	***P<0.001
HBCx131	wt	Vehicle [a]	8	38	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg [a]	8	38	-4	>100 (4)	***P<0.001
HBXF079_LTED	wt	Vehicle	8	43	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	9	43	-8	>100 (8)	***P<0.001
CTG1211	D538G	Vehicle	6	41	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	3	41	-16	>100 (16)	*P<0.05
PDX191	wt	Vehicle	6	42	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	4	42	-23	>100 (23)	**P<0.01
ST941	Y537S	Vehicle	8	24	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	8	24	-73	>100 (73)	***P<0.001
HBCx169	wt	Vehicle	8	17	100	0	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	8	17	-84	>100 (84)	***P<0.001
CTG2432	E380Q	Vehicle	3	48	100	0%	N/A
		Camizestrant 10 mg/kg	3	48	-91	>100 (91)	**P<0.01

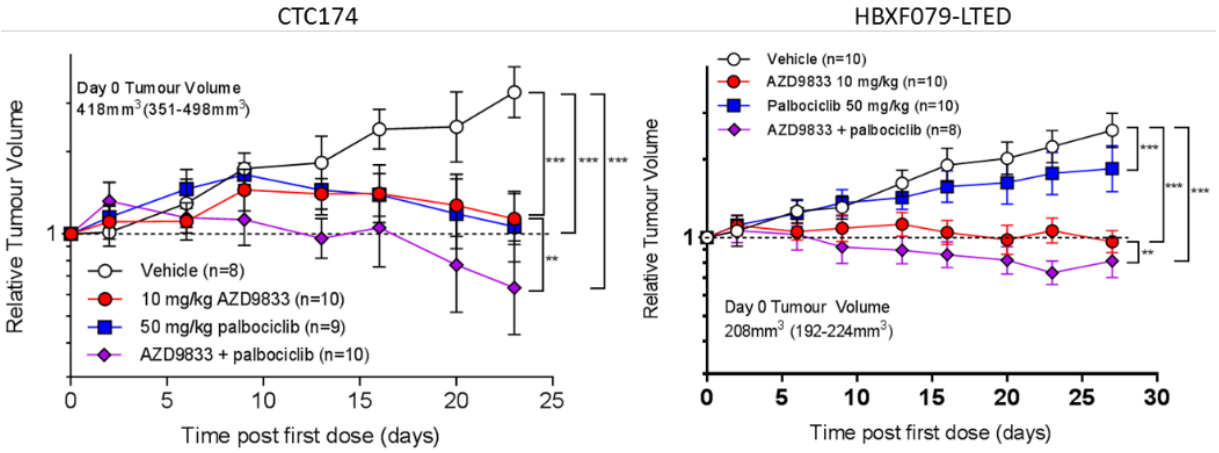
カミゼストラント及び溶媒は、記載のない限り 1 日 1 回連日経口投与した。a：投与は週 5 日であった。投与日数後に溶媒を対照とした非等分散 t 検定（ウェルチの t 検定）を実施した。全てのモデルにおけるデータは、試験 ONC9833-007 に報告されている。また、HBXF 079_LTED 及び ST941 におけるカミゼストラント単独投与データは、試験 Pharmacology Report 04 に報告されている。

2.6.2.2.2.7　CDK4/6 阻害薬（アベマシクリブ、パルボシクリブ又は ribociclib）と併用したときのカミゼストラントの有効性

2.6.2.2.2.7.1　カミゼストラントとパルボシクリブの併用（試験 Pharmacology Report 05）

最初の試験では、カミゼストラント 10 mg/kg とパルボシクリブ 50 mg/kg の併用効果を 2 つの PDX モデル（CTC174（D538G *ESR1*m）及び HBXF079_LTED（*ESR1*wt））で評価した。いずれのモデルでも、カミゼストラント及びパルボシクリブを単独投与した場合は有意な腫瘍増殖抑制が認められたが、カミゼストラントとパルボシクリブの併用投与ではいずれかの単独投与と比較して腫瘍縮小が認められ、抗腫瘍活性が有意に高かった（図 31）。

図 31　　CTC174 及び HBXF079_LTED 腫瘍 PDX モデルにおけるカミゼストラントとパルボシクリブ併用の優れた抗腫瘍効果（単独投与との比較）

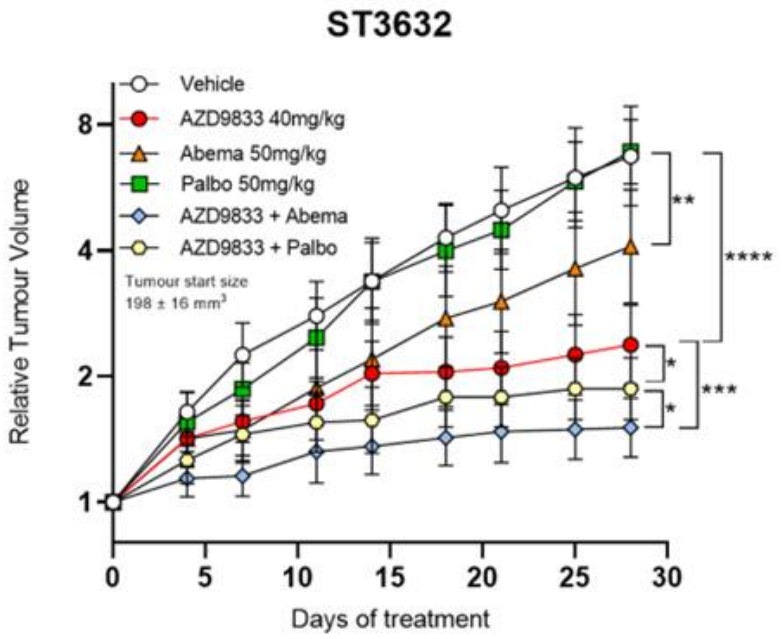


0 日目にマウスをランダムに割り付けし、試験期間を通じて、溶媒対照、カミゼストラント 10 mg/kg、パルボシクリブ 50 mg/kg 又は両剤の併用で、1 日 1 回経口強制投与した。データは幾何平均 ± 95%信頼区間を示す。指示された群と比較する統計解析は、最終日に片側非等分散 t 検定により実施した。**P<0.01、***P<0.001。

2.6.2.2.2.7.2　カミゼストラントとアベマシクリブの併用（試験 ONC9833-002）

2 番目の試験では、ST3632 PDX モデル（治療歴のない *ESR1*wt モデル）において、カミゼストラント 40 mg/kg とアベマシクリブ 50 mg/kg 又はパルボシクリブ 50 mg/kg との併用効果を評価した。カミゼストラント及びアベマシクリブの単独投与は、溶媒対照と比較して有意な TGI を誘導したが、パルボシクリブは活性を示さなかった（図 32）。抗腫瘍効果についてわずかではあるが有意な増加がカミゼストラントとパルボシクリブを併用したときに認められ、これはカミゼストラントとアベマシクリブの併用により更に増強された。

図 32　　カミゼストラントとアベマシクリブの併用による ER 陽性 ST3632 PDX 腫瘍モデルにおける有意な腫瘍増殖抑制



0 日目にマウスをランダムに割り付けし、試験期間を通じて、溶媒対照、カミゼストラント 40 mg/kg、アベマシクリブ 50 mg/kg、パルボシクリブ 50 mg/kg 又はカミゼストラントと各薬剤の併用で、1 日 1 回経口強制投与した。データは RTV の平均値 ± 95%信頼区間を示す。腫瘍の開始サイズは幾何平均 ± 95%信頼区間を示す。統計解析は、28 日目に溶媒対照又は AZD9833（カミゼストラント）単独投与を基準とした log（RTV）の片側非等分散 t 検定により実施した。*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001、****P<0.0001。

2.6.2.2.2.7.3　一連の ER 陽性乳癌 PDX モデルにおけるアベマシクリブ、パルボシクリブ又は ribociclib と併用したときのカミゼストラントの有効性（ONC9833-008）

全 3 種類の CDK4/6 阻害薬と併用したときのカミゼストラントの効果を評価するために、一連の ER 陽性進行乳癌 PDX モデル 8 種類において、カミゼストラントとアベマシクリブ、パルボシクリブ又は ribociclib の併用を検討した。パネルには *ESR1*wt モデルと *ESR1*m モデルの両方が含まれた。これには、CDK4/6 阻害薬による治療歴のないモデル、内分泌療法と CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ又はアベマシクリブ）の併用治療を受けた患者に由来するモデル及び前臨床的に生成された獲得性パルボシクリブ耐性モデルが含まれた。

カミゼストラント 10 mg/kg の 1 日 1 回単独投与では、8 種類の PDX モデルのうち 6 種類（CTC174、CTG-1211、CTG-2432、ST2056、ST1799PBR 及び ST941HIPBR）で有意な抗腫瘍効果を示し、このうち 2 種類のモデル（CTG-1211 及び CTG-2432）では腫瘍縮小（TGI >100%）を示した（図 33、表 14）。

アベマシクリブ 50 mg/kg の 1 日 1 回単独投与では、パルボシクリブへの曝露歴があるモデル及び獲得性パルボシクリブ耐性モデル（PBR）を含め、検討した 8 種類のモデル中 6 種類

（CTC174、CTG-1211、CTG-3266、ST2056、ST1799PBR 及び ST941HIPBR）で腫瘍増殖を有意に抑制した。パルボシクリブ 50 mg/kg の 1 日 1 回投与では、検討した 8 種類のモデルのうち 2 種類（CTC174 及び ST3164BPBR）で有意な抗腫瘍効果を示し、ribociclib 75 mg/kg の 1 日 1 回投与では、検討した 6 種類のモデルのうち 3 種類（CTG-3266、ST2056 及び ST3164BPBR）においても有意な抗腫瘍効果を示した。CDK4/6 阻害薬を単独投与した場合、CDK4/6 阻害薬による腫瘍縮小は認められなかった（図 33、表 14）。

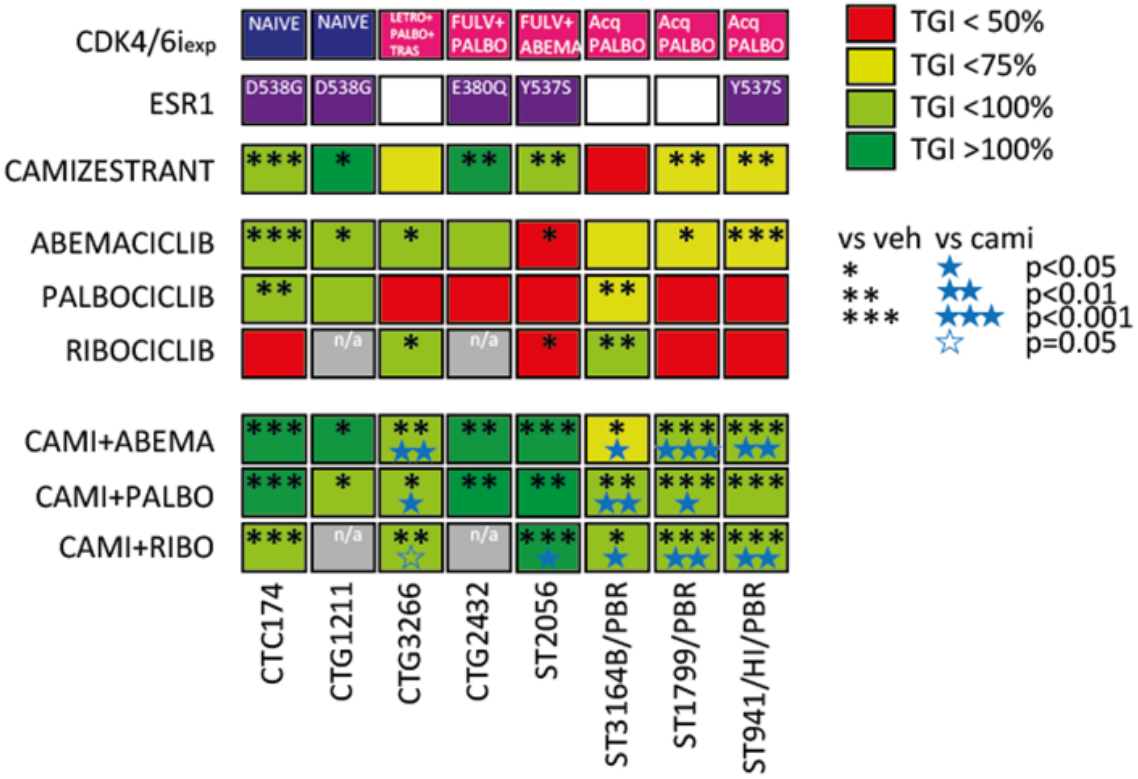
併用投与を評価したところ、検討した全モデル及び 3 種類の CDK4/6 阻害薬全てにおいて、有意な抗腫瘍効果が認められた（図 33、表 14）。検討した 8 種類の PDX モデル全てにおいて、カミゼストラントとアベマシクリブの併用は腫瘍増殖を有意に抑制した。7 種類のモデルで腫瘍増殖抑制率が 75%を超えており、このうち 4 種類のモデル（CTC174、CTG1211、CTG2432 及び ST2056）で縮小をもたらした。カミゼストラントとパルボシクリブの併用は、8 種類のモデル全てにおいて、75%を超えて腫瘍増殖を有意に抑制し、うち 3 種類のモデル（CTC174、CTG-2432 及び ST2056）で腫瘍縮小をもたらした。6 種類のモデルでのみカミゼストラントと ribociclib の併用を検討したところ、6 種類のモデル全てで有意な TGI（75%超）が誘導された。ST2056 モデルで腫瘍縮小が認められた。

そのパネルにおいて、併用投与により *ESR1*wt 及び *ESR1*m モデルで顕著な腫瘍増殖抑制が認められた。併用投与の活性は、CDK4/6 阻害薬による治療歴のない患者（CDK4/6 阻害薬で未治療）由来のモデル、内分泌療法と CDK4/6 阻害薬（アベマシクリブ又はパルボシクリブ）による治療歴を有する患者由来のモデル、及び前臨床的に生成された獲得性パルボシクリブ耐性モデルでも認められた。

カミゼストラント単独投与と比較して、カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬の併用投与では、アベマシクリブとの併用で 4/8 のモデルにおいて、パルボシクリブとの併用で 3/8 のモデルにおいて、ribociclib との併用で 4/6 のモデルにおいて、腫瘍増殖抑制を有意に改善した（図 33）。カミゼストラント単独投与により腫瘍増殖の抑制又は腫瘍縮小をもたらした 4 種類のモデル（TGI >75%）において、併用投与は同程度以上の腫瘍増殖抑制をもたらした。併用投与がカミゼストラント単独投与より有意に劣っている例はなかった。

これらのデータは、カミゼストラントが 3 種類全ての CDK4/6 阻害薬（アベマシクリブ、パルボシクリブ又は ribociclib）と併用し、*ESR1*wt 又は *ESR1*m の広範なモデルにおいて、また CDK4/6 阻害薬による治療歴にかかわらず、有意な抗腫瘍効果をもたらすことを裏付けている。検討した全ての投与の忍容性は良好であり、試験期間中に有意な体重減少は認められなかった。

図 33　一連の ER 陽性進行乳癌 PDX モデルを用いてカミゼストラント又は CDK4/6 阻害薬（アベマシクリブ、パルボシクリブ若しくは ribociclib）の単独投与及び併用投与後における腫瘍増殖抑制のヒートマップ



腫瘍増殖抑制率（TGI）のヒートマップ。薬剤は次に示す用量で、1 日 1 回経口投与した（カミゼストラント 10 mg/kg、アベマシクリブ 50 mg/kg、パルボシクリブ 50 mg/kg、ribociclib 75 mg/kg）。投与最終日に、log（腫瘍体積変化）値を用いて、片側非等分散 t 検定により、溶媒対照（黒色星印）又はカミゼストラント（青色星印）を基準とした統計学的有意性を求めた。ESR1 の状態が紫色ボックスの場合は変異を示す。

表 14　　一連の ER 陽性進行乳癌 PDX モデルを対象に単独投与又は併用投与したカミゼストラント又は CDK4/6 阻害薬（アベマシクリブ、パルボシクリブ若しくは ribociclib）における TGI の要約データ及び統計結果

Model	Treatment	# of mice	Days of dosing	Mean % TGI (%regression)	P-value vs vehicle [a]	P-value combination vs camizestrant [b]
CTG-3266	Vehicle	4	27	N/A	N/A	N/A
CTG-3266	Camizestrant 10mg/kg	4	27	62	NS	N/A
CTG-3266	Abemaciclib 50 mg/kg	4	27	83	*P<0.05	N/A
CTG-3266	Palbociclib 50 mg/kg	4	27	44	NS	N/A
CTG-3266	Ribociclib 75 mg/kg	4	27	82	*P<0.05	N/A
CTG-3266	Camizestrant 10 mg/kg + Abemaciclib 50 mg/kg	4	27	97	**P<0.01	**P<0.01
CTG-3266	Camizestrant 10 mg/kg + Palbociclib 50 mg/kg	4	27	91	*P<0.05	*P<0.05
CTG-3266	Camizestrant 10 mg/kg + Ribociclib 75 mg/kg	4	27	93	**P<0.01	P=0.05
ST3164BPBR	Vehicle	3	21	N/A	N/A	N/A
ST3164BPBR	Camizestrant 10mg/kg	3	21	9	NS	N/A
ST3164BPBR	Abemaciclib 50 mg/kg	3	21	69	NS	N/A
ST3164BPBR	Palbociclib 50 mg/kg	3	21	68	**P<0.01	N/A
ST3164BPBR	Ribociclib 75 mg/kg	3	21	85	*P<0.01	N/A
ST3164BPBR	Camizestrant 10 mg/kg + Abemaciclib 50 mg/kg	3	21	64	*P<0.05	*P<0.05
ST3164BPBR	Camizestrant 10 mg/kg + Palbociclib 50 mg/kg	3	21	80	**P<0.01	**P<0.01
ST3164BPBR	Camizestrant 10 mg/kg + Ribociclib 75 mg/kg	3	21	82	*P<0.05	**P<0.05
ST1799PBR	Vehicle	8	27	N/A	N/A	N/A
ST1799PBR	Camizestrant 10mg/kg	8	27	60	**P<0.01	N/A
ST1799PBR	Abemaciclib 50 mg/kg	8	27	62	*P<0.05	N/A
ST1799PBR	Palbociclib 50 mg/kg	8	27	16	NS	N/A
ST1799PBR	Ribociclib 75 mg/kg	8	27	4	NS	N/A
ST1799PBR	Camizestrant 10 mg/kg + Abemaciclib 50 mg/kg	8	27	89	***P<0.001	***P<0.001
ST1799PBR	Camizestrant 10 mg/kg + Palbociclib 50 mg/kg	8	27	78	***P<0.001	*P<0.05
ST1799PBR	Camizestrant 10 mg/kg + Ribociclib 75 mg/kg	8	27	76	***P<0.001	**P<0.01
ST941HIPBR	Vehicle	5	27	N/A	N/A	N/A
ST941HIPBR	Camizestrant 10mg/kg	5	27	71	**P<0.01	N/A
ST941HIPBR	Abemaciclib 50 mg/kg	5	27	55	***P<0.001	N/A

表 14　　一連の ER 陽性進行乳癌 PDX モデルを対象に単独投与又は併用投与したカミゼストラント又は CDK4/6 阻害薬（アベマシクリブ、パルボシクリブ若しくは ribociclib）における TGI の要約データ及び統計結果

Model	Treatment	# of mice	Days of dosing	Mean % TGI (%regression)	P-value vs vehicle [a]	P-value combination vs camizestrant [b]
ST941HIPBR	Palbociclib 50 mg/kg	5	27	12	NS	N/A
ST941HIPBR	Ribociclib 75 mg/kg	5	27	20	NS	N/A
ST941HIPBR	Camizestrant 10 mg/kg + Abemaciclib 50 mg/kg	5	27	97	***P<0.001	**P<0.01
ST941HIPBR	Camizestrant 10 mg/kg + Palbociclib 50 mg/kg	5	27	85	***P<0.001	NS
ST941HIPBR	Camizestrant 10 mg/kg + Ribociclib 75 mg/kg	5	27	98	***P<0.001	**P<0.01
ST2056	Vehicle	5	37	N/A	N/A	N/A
ST2056	Camizestrant 10mg/kg	5	37	96	**P<0.01	N/A
ST2056	Abemaciclib 50 mg/kg	5	37	45	*P<0.05	N/A
ST2056	Palbociclib 50 mg/kg	5	37	48	NS	N/A
ST2056	Ribociclib 75 mg/kg	5	37	42	*P<0.05	N/A
ST2056	Camizestrant 10 mg/kg + Abemaciclib 50 mg/kg	5	37	>100 (22)	***P<0.001	NS
ST2056	Camizestrant 10 mg/kg + Palbociclib 50 mg/kg	5	37	>100 (38)	**P<0.01	NS
ST2056	Camizestrant 10 mg/kg + Ribociclib 75 mg/kg	5	37	>100 (48)	***P<0.001	*P<0.05
CTC174	Vehicle	13	22	N/A	N/A	N/A
CTC174	Camizestrant 10mg/kg	8	22	95	***P<0.001	N/A
CTC174	Abemaciclib 50 mg/kg	5	14	96	***P<0.001	N/A
CTC174	Palbociclib 50 mg/kg	4	22	99	**P<0.01	N/A
CTC174	Ribociclib 75 mg/kg	4	22	19	NS	N/A
CTC174	Camizestrant 10 mg/kg + Abemaciclib 50 mg/kg	5	14	>100 (11)	***P<0.001	NS
CTC174	Camizestrant 10 mg/kg + Palbociclib 50 mg/kg	4	22	>100 (7)	***P<0.001	NS
CTC174	Camizestrant 10 mg/kg + Ribociclib 75 mg/kg	4	22	95	***P<0.001	NS
CTG-2432	Vehicle	3	41	N/A	N/A	N/A
CTG-2432	Camizestrant 10mg/kg	3	41	>100 (81)	**P<0.01	N/A
CTG-2432	Abemaciclib 50 mg/kg	3	41	96	NS	N/A
CTG-2432	Palbociclib 50 mg/kg	3	41	0	NS	N/A
CTG-2432	Camizestrant 10 mg/kg + Abemaciclib 50 mg/kg	3	41	>100 (88)	**P<0.01	NS
CTG-2432	Camizestrant 10 mg/kg + Palbociclib 50 mg/kg	3	41	>100 (80)	**P<0.01	NS

表 14　　一連の ER 陽性進行乳癌 PDX モデルを対象に単独投与又は併用投与したカミゼストラント又は CDK4/6 阻害薬（アベマシクリブ、パルボシクリブ若しくは ribociclib）における TGI の要約データ及び統計結果

Model	Treatment	# of mice	Days of dosing	Mean % TGI (%regression)	P-value vs vehicle [a]	P-value combination vs camizestrant [b]
CTG-1211	Vehicle	6	41	N/A	N/A	N/A
CTG-1211	Camizestrant 10mg/kg	3	41	>100 (16)	*P<0.05	N/A
CTG-1211	Abemaciclib 50 mg/kg	3	41	90	*P<0.05	N/A
CTG-1211	Palbociclib 50 mg/kg	3	41	76	NS	N/A
CTG-1211	Camizestrant 10 mg/kg + Abemaciclib 50 mg/kg	3	41	>100 (26)	*P<0.05	NS
CTG-1211	Camizestrant 10 mg/kg + Palbociclib 50 mg/kg	3	41	97	*P<0.05	NS

[a]　投与と溶媒対照との比較

[b]　併用とカミゼストラントとの比較

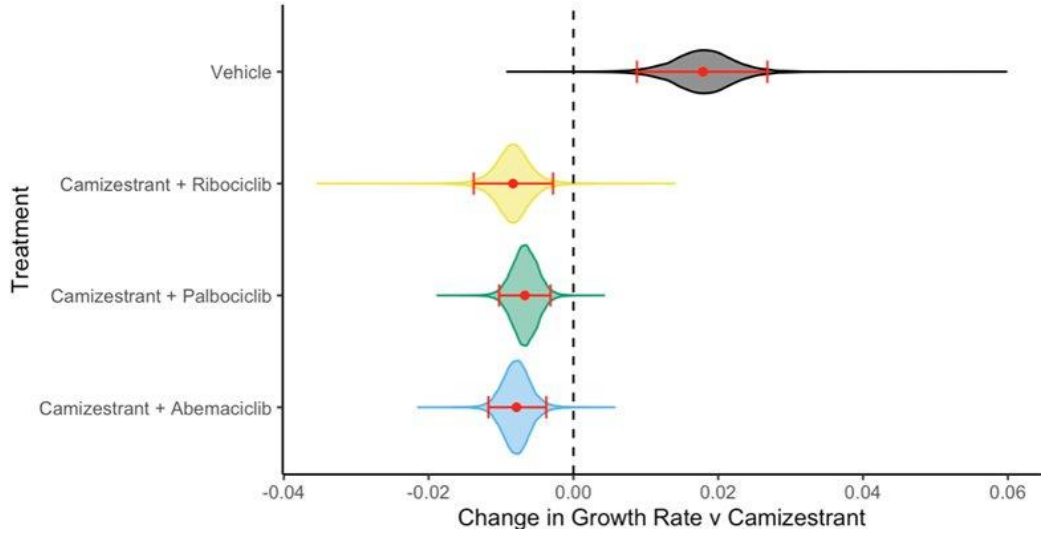
溶媒及び薬剤は、示した日数にわたって 1 日 1 回経口投与した。平均 TGI 及び統計結果を投与最終日に算出した。非等分散 t 検定（ウェルチの t 検定）。

様々な治療法（単独投与及び異なる CDK4/6 阻害薬との併用投与）が腫瘍増殖率（log mm^3/日）に及ぼす影響を一連の PDX モデルにおいて比較するために、異なる変動要因（腫瘍内及び腫瘍間の両方の不均一性）に対応できるベイズ混合効果モデルを使用した。個々の動物の増殖率は、腫瘍増殖が指数関数的であるという仮定に従い、腫瘍体積を対数変換した後に算出した。統計モデルにおいて、8 種類の PDX モデルの個々の動物データを統合することで、平均的な効果を推定した。

図 34 は各投与群について、カミゼストラントと比較した増殖率の推定変化はモデルに適合したことを示している（縦の破線）。単独投与及び併用投与のいずれにおいても、溶媒対照と比較して増殖率が低下した。各 CDK4/6 阻害薬との併用投与では、カミゼストラント単独投与と比較して統計学的に有意な増殖率の更なる低下が認められ、併用投与において増強された有効性ベネフィットが示された。

本解析では、CDK4/6 阻害薬の添加によって、一連の PDX モデルにおけるカミゼストラントの有効性が向上し、CDK4/6 阻害薬と併用したカミゼストラントの有効性は CDK4/6 阻害薬の選択による影響を受けないことが示された。したがって、これらの非臨床データは、アベマシクリブ、パルボシクリブ又は ribociclib との併用において、カミゼストラントが内分泌療法の基本治療としての役割を支持している。

図 34　　カミゼストラント単独投与と比較したモデルに適合した増殖率の推定変化



PDX パネル全体において、単独投与、又はアベマシクリブ、パルボシクリブ若しくは ribociclib と併用投与したカミゼストラントの増殖率推定値のモデリングを示す。縦の破線は、カミゼストラント単独投与からの推定変化を示すモデル適合プロットを示す。増殖率（cm^3/日）のマイナス（左）変化は、有効性ベネフィットを示す。赤色の点 = 推定中央値、バー = 95%最高密度区間（HDI）。全モデルにおいて有効性を検討したとき、事後推定値から、カミゼストラント単独投与に対するカミゼストラントと CDK4/6 阻害薬併用投与群の増殖率に意味のある（ゼロでない）変化が示された。全ての投与群において、溶媒対照と比較して増殖率が低下した。

2.6.2.2.2.7.4　ER 陽性 MCF7 異種移植モデルにおけるカミゼストラント単独投与及び ribociclib との併用による *in vivo* 用量反応（試験 ONC9833-016）

CDK4/6 阻害薬である ribociclib との併用によるカミゼストラントの *in vivo* 用量反応を検討するため、21 日間の有効性試験を実施した。ER 陽性乳癌異種移植モデルである MCF7 を有するマウスに、カミゼストラントの各用量（1、3 又は 10 mg/kg）を単独で、又は ribociclib の 75 若しくは 37.5 mg/kg との併用で 1 日 1 回 21 日間投与した。

このモデルで検討したいずれの用量でも、ribociclib 単独投与では腫瘍増殖は有意に減少しなかった（TGI：5%及び 2%）。カミゼストラントの 1、3 及び 10 mg/kg を 1 日 1 回経口投与することにより、TGI はそれぞれ 3%、48%及び 100%超で、10 mg/kg の用量では腫瘍が縮小した（縮小率 18%）。カミゼストラントと ribociclib の併用は、検討した全用量において、いずれかの薬剤の単独投与よりも高い抗腫瘍効果を示した（表 15、図 35）。Ribociclib 37.5 mg/kg との併用により、カミゼストラント 1 mg/kg では腫瘍増殖を 89%抑制し、3 及び 10 mg/kg の用量では TGI は 100%を上回った（縮小率 23%及び 65%）。Ribociclib 75 mg/kg との併用により、カミゼストラント 1、3 及び 10 mg/kg の用量で、それぞれ 11%、46%及び 66%の腫瘍縮小をもたらした。

これらのデータから、検討した用量範囲（1〜10 mg/kg）において、カミゼストラントの抗腫瘍効果は、単独投与及び ribociclib との併用のいずれにおいても用量依存性であることが示された。

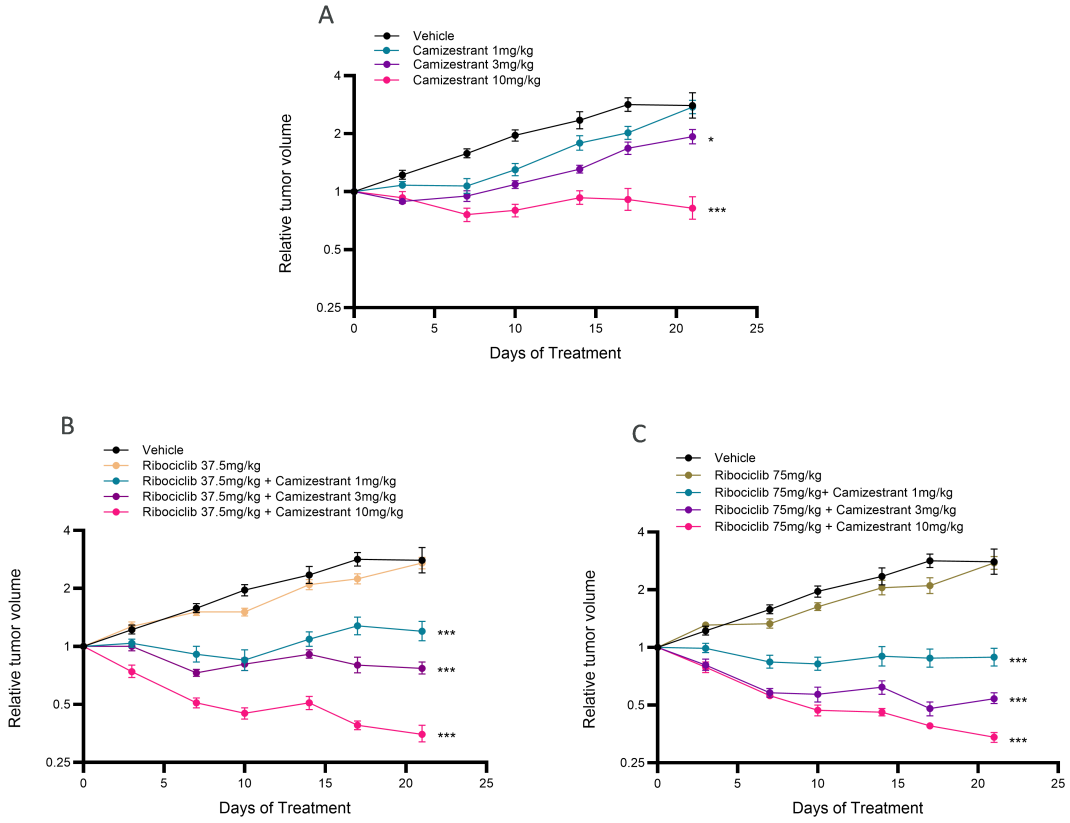
表 15　　単独投与又は ribociclib との併用によるカミゼストラントの抗腫瘍効果及び統計結果

Test article	Dose (mg/kg)	n	TGI (%)	Regression (%)	P Value [a]
Vehicle	-	11	-	-	NS
Camizestrant	1	9	3	-	NS
Camizestrant	3	7	48	-	*P<0.05
Camizestrant	10	9	> 100	18	***P<0.001
Ribociclib	37.5	9	5	-	NS
Ribociclib	75	9	2	-	NS
Camizestrant + Ribociclib	1 + 37.5	9	89	-	***P<0.001
Camizestrant + Ribociclib	1 + 75	9	> 100	11	***P<0.001
Camizestrant + Ribociclib	3 + 37.5	9	> 100	23	***P<0.001
Camizestrant + Ribociclib	3 + 75	8	> 100	46	***P<0.001
Camizestrant + Ribociclib	10 + 37.5	9	> 100	65	***P<0.001
Camizestrant + Ribociclib	10 + 75	9	> 100	66	***P<0.001

[a]　投与と溶媒対照との比較に関する非等分散 t 検定（ウェルチの t 検定）。

溶媒と薬剤の 1 日 1 回の経口投与で、カミゼストラント／溶媒は ribociclib／溶媒を投与 1 時間後に投与した。平均 TGI 及び統計を投与最終日である 21 日目に算出した。

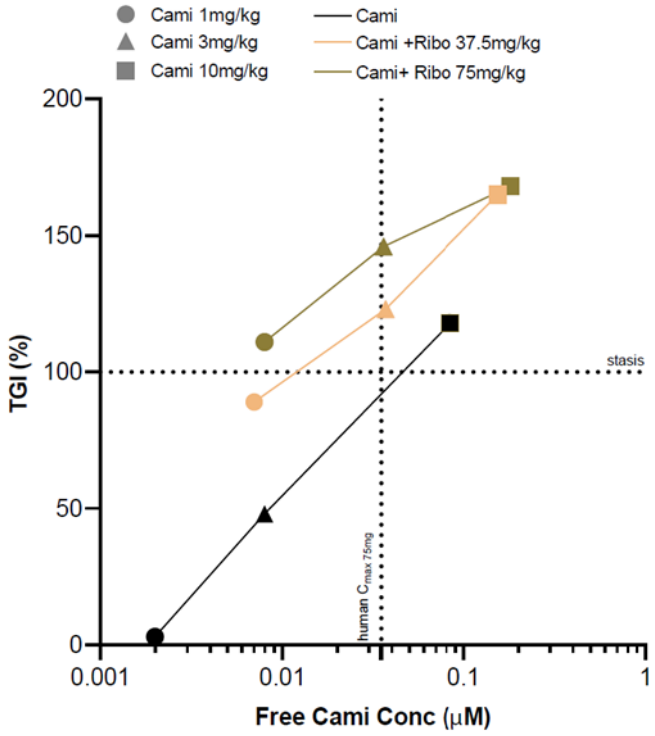
図 35　　MCF7 腫瘍異種移植モデルにおけるカミゼストラント単独投与及び ribociclib との併用による抗腫瘍効果



溶媒と薬剤の 1 日 1 回 21 日間経口投与で、カミゼストラント／溶媒は ribociclib／溶媒を投与 1 時間後に投与した。データは RTV 幾何平均 ± SEM を示す。投与期間終了時、溶媒対照を基準とした統計学的有意性は星印で示す。*P<0.05、***P<0.001。

カミゼストラント／溶媒の最終投与から 4 時間後の薬物血漿中濃度の評価により、ribociclib のどちらの用量でもカミゼストラントの曝露量が 2～5 倍増加することが示された（試験 ONC9833-016）。このようにカミゼストラントの曝露量が中等度に増加することから、併用効果の増強が説明できるかを評価するために、曝露／有効性分析を行った。単独投与又は 37.5 若しくは 75 mg/kg の ribociclib と併用したときのカミゼストラント遊離型血漿中濃度を有効性に対してプロットすると、ribociclib の用量に依存することなく、カミゼストラントの同等の曝露で併用することで有効性が増強される可能性が示された（図 36）。カミゼストラント 1 mg/kg と ribociclib 37.5 又は 75 mg/kg との併用（図中、橙色／暗黄緑色の丸）の場合、カミゼストラント濃度は 3 mg/kg のカミゼストラント単独投与（黒色の三角）と同じであったが、大幅に高い有効性がもたらされた。したがって、この分析から、ribociclib との併用で示される有効性の増加は、カミゼストラント曝露量の増加から説明するには十分ではないことが示された。むしろ、CDK4/6 及び ER シグナル伝達の両方を阻害することが、有効性を最大に高めるために重要であると考えられる。

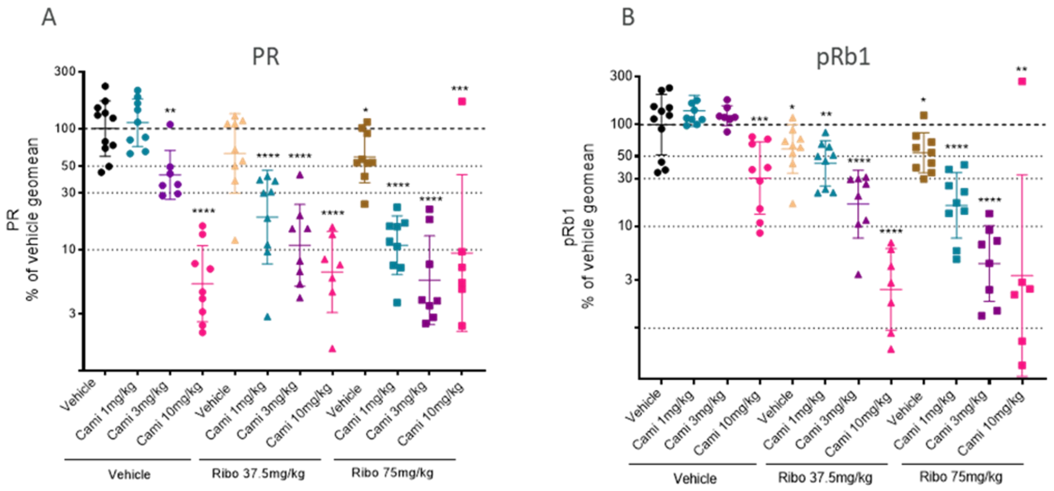
図 36　　単独投与、又は ribociclib 37.5 若しくは 75 mg/kg との併用によるカミゼストラントの抗腫瘍効果とカミゼストラント遊離型血漿中濃度との相関



抗腫瘍効果（試験終了時の% TGI として表され、100%の値は腫瘍増殖の抑止、100%を超える値は腫瘍の縮小を表す）とカミゼストラント遊離型血漿中濃度との相関。平均値は各群についてプロットされている。データポイントは ribociclib の用量によって色分けされ、図の凡例に表示されたカミゼストラントの用量によって形が異なる。

Ribociclib と併用したカミゼストラントの各用量での薬力学的バイオマーカー反応を評価するために、カミゼストラント／/溶媒の最終投与から 4 時間後に腫瘍を採取し、ウェスタンブロット法で分析した。カミゼストラントを単独投与又は ribociclib と併用投与すると、予想どおり用量依存的に PR 蛋白質発現量（ER 調節遺伝子）が低下した（図 37）。RB1 はサイクリン D1-CDK4/6 の重要な標的であり、RB1 のリン酸化によって E2F 転写因子が放出され、細胞周期が G1 期から S 期へと進行する。細胞周期バイオマーカーに対する併用の影響を検討するために、RB1（S807/811）リン酸化（pRB1）をウェスタンブロット法で評価した。カミゼストラントと ribociclib との併用により、いずれの単独投与と比較しても pRB1 濃度の減少が促進された（図 37B）。pRB1 発現量の減少の程度は、ribociclib（37.5 又は 75 mg/kg）とカミゼストラント 10 mg/kg との併用で、最も顕著であった（それぞれ 97.6%及び 96.7%の減少、表 16）。単独投与、又は ribociclib 37.5 若しくは 75 mg/kg との併用で、カミゼストラントの用量を減らすと pRB1 抑制の程度は減弱した。

図 37　　カミゼストラント又は ribociclib を単独又は併用で用量を増量しながら 21 日間投与後の ER 陽性 MCF7 異種移植モデルにおける薬力学的バイオマーカーの調節



(A) 各マウスの MCF7 異種移植モデルにおける PR 腫瘍発現を溶媒対照の幾何平均に対する割合として示す。バーは各処理の幾何平均及び SD を示す。統計解析は、通常の一元配置分散分析及び溶媒対照に対する多重比較検定により実施した。*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001、****P<0.0001。(B) (A)と同様であるが、データは pRB1 発現を示す。

表 16　　21 日間投与後の MCF7 異種移植腫瘍における薬力学的変化（PR 及び pRB（S807/811））の要約

Test article	Dose (mg/kg)	n	% reduction in PR vs vehicle	P value	% reduction in pRB1 S807/811 vs vehicle	P Value
Vehicle	-	11	0	-	0	-
Camizestrant	1	9	-11.8	ns	-36.7	ns
Camizestrant	3	7	58.5	**P=0.0014	-22.6	ns
Camizestrant	10	9	94.8	****P<0.0001	70.1	***P=0.0006
Ribociclib	37.5	9	37.7	ns	42.4	*P=0.0431
Camizestrant + Ribociclib	1 + 37.5	9	81.4	****P<0.0001	58.4	**P=0.0025
Camizestrant + Ribociclib	3 + 37.5	8	89.1	****P<0.0001	83.5	****P<0.0001
Camizestrant + Ribociclib	10 + 37.5	7	93.5	****P<0.0001	97.6	****P<0.0001
Ribociclib	75	9	41.5	*P=0.0237	47.2	*P=0.0174
Camizestrant + Ribociclib	1 + 75	9	89.1	****P<0.0001	83.9	****P<0.0001
Camizestrant + Ribociclib	3 + 75	8	94.4	****P<0.0001	95.7	****P<0.0001

表 16　　21 日間投与後の MCF7 異種移植腫瘍における薬力学的変化（PR 及び pRB（S807/811））の要約

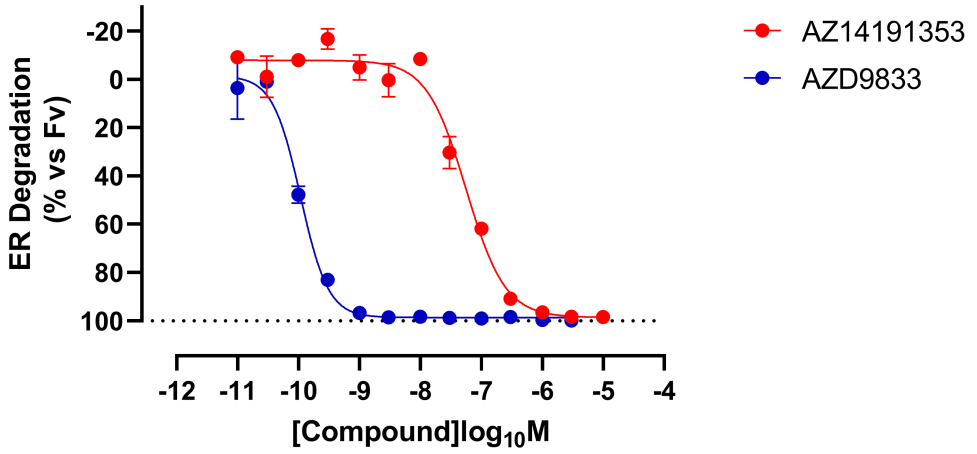
Test article	Dose (mg/kg)	n	% reduction in PR vs vehicle	P value	% reduction in pRB1 S807/811 vs vehicle	P Value
Camizestrant + Ribociclib	10 + 75	6	90.6	***P=0.0002	96.7	**P=0.0093

以上のデータを総合すると、MCF7 異種移植モデルにおいて、単独投与及び ribociclib との併用投与のいずれにおいても、カミゼストラントは検討した用量範囲（1～10 mg/kg）で曝露量に依存して腫瘍の増殖を阻害することが示された。カミゼストラントと ribociclib との併用投与は、いずれの単独投与よりも強力な抗腫瘍効果を誘導し、pRB1 の顕著な阻害に関連している。Ribociclib はカミゼストラントの曝露量を増加させるが、この曝露量の増加は有効性の増加を説明するには十分ではなく、CDK4/6 と ER シグナル経路の両方を阻害することで、併用投与による更なるベネフィットが得られることが示されている。この前臨床データの解釈の可能性については、より多くのモデルを用いて更に検討する必要があるが、MCF7 異種移植モデルで得られたデータから、カミゼストラントを CDK4/6 阻害薬と併用して投与する場合でも、ER を最大限に阻害することが重要であることが示唆された。

2.6.2.2.2.8　カミゼストラントのグルクロン酸抱合代謝物の *in vitro* 細胞活性（試験 ONC9833-003 及び試験 ONC9833-009）

ヒト血漿中の主要な薬物関連循環代謝産物は、N-グルクロン酸抱合体 M4（AZ14191353）と N-グルクロン酸抱合体 M14（AZ14484678）であった。初めに、各化合物に 24 時間曝露させた後の ERα 蛋白質発現量を測定する免疫蛍光アッセイを用いて、MCF7 細胞における *in vitro* でのカミゼストラント又は AZ14191353 の ERα 分解能を評価した。カミゼストラントは ERα を強力に分解し、pIC_{50} は 10.0 であった。AZ14191353 はカミゼストラントと同程度に ERα を分解したが、pIC_{50} は 7.3 であった（図 38、表 17）。この結果は、AZ14191353 が薬理活性の低い代謝物であり、IC_{50} 値はカミゼストラントより 500 倍低いことを示している。しかし、認められた ERα 分解活性が、AZ14191353 検体中に混入した微量（約 0.2%）のカミゼストラントによるものであることを除外することはできない。

図 38　　免疫蛍光アッセイを用いた MCF7 細胞におけるカミゼストラント又は AZ14191353 による 24 時間処理後の ERα 分解



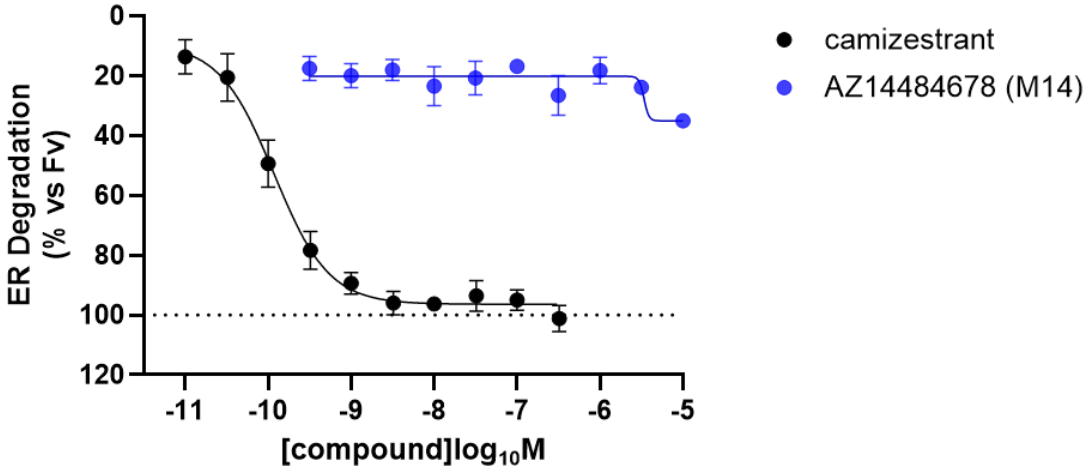
MCF7 細胞を、各種濃度のカミゼストラント（AZD9833）若しくは 14191353、又は 100 nM のフルベストラント（Fv）で 24 時間処理した。ERα 発現量は免疫蛍光法により測定され、DMSO 対照（分解率 0%）及び 100 nM のフルベストラント（分解率 100%、点線）を基準にして正規化された。値は技術的反復の平均値 ± SEM（n=1）である。

表 17　　MCF7 ER 分解免疫蛍光アッセイにおけるカミゼストラント又は AZ14191353 の効力

Compound	pIC_{50}	SEM (n)
Camizestrant (AZD9833)	10.0	N/A (1)
AZ14191353 (M4)	7.3	N/A (1)

第二の試験として、MCF7 細胞を用いたホモジニアス時間分解蛍光（HTRF）アッセイにより、*in vitro* でのカミゼストラント又は AZ14484678 の ERα 分解能を評価し、24 時間後の ERα 発現量を測定した。カミゼストラントは ERα を濃度依存的に分解し、pIC_{50} は 9.9 であった。対照的に、カミゼストラント代謝物 AZ14484678（M14）は、濃度依存的な ERα 分解を誘発しなかった（pIC_{50}>5.0）（図 39、表 18）。

図 39　　HTRF アッセイを用いた MCF7 細胞におけるカミゼストラント又は AZ14484678 による 24 時間処理後の ERα 分解



MCF7 細胞を、各種濃度のカミゼストラント若しくは AZ14484678、又は 100 nM のフルベストラント（Fv）で 24 時間処理した。ERα 発現量は HTRF アッセイにより測定、DMSO 対照（分解率 0%）及び 100 nM のフルベストラント（分解率 100%、点線）を基準にして正規化した。値は平均値 ± SEM（3 回の独立した試験）である。

表 18　　MCF7 ERα 分解 HTRF アッセイにおけるカミゼストラント又は AZ14484678 の効力

Compound	Mean pIC_{50}	SEM (n)
camizestrant	9.9	0.06 (3)
AZ14484678 (M14)	>5.0	N/A (3)

これらのデータを総合すると、カミゼストラントの 2 つの N-グルクロン酸抱合代謝物（AZ14191353 及び AZ14484678）は、ERα 分解に関してそれぞれ低活性及び不活性代謝物であることが示される。

2.6.2.3　副次的薬理試験

一連の種々の *in vitro* 放射リガンド結合、酵素、機能及び電気生理学的アッセイにおけるプロファイリングを含む、カミゼストラントの副次的な薬理評価を以下に記述した。結果を薬理試験の概要表 2.6.3.3 項に要約する。過分極活性化環状ヌクレオチド依存性（HCN）チャネルに対するカミゼストラントのプロファイリングは 2.6.6 項で説明する（毒性試験の概要文 2.6.6 項参照）。

2.6.2.3.1　放射リガンド結合、酵素活性及び機能アッセイにおける選択性スクリーニング（試験 4110SV）

195 種類の異なる分子標的（受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素）を網羅した一連の種々の *in vitro* 放射リガンド結合、酵素及び機能アッセイによりカミゼストラントのス

クリーニングを行った。アッセイは濃度－反応モードで実施するか、10 μM の単一初期濃度で25%を超える活性が検出される濃度－反応曲線を用いて実施した。31 種類の標的について活性（規定した K_i 値、IC_{50} 値又は EC_{50} 値）を検出した。ERα 及び ERβ を除き、主要標的 ERα に対する活性の 100 倍以内の活性又は臨床用量 75 mg の単独投与時に認められた遊離型 C_{max}（0.037 μM）の範囲内の活性を有する標的はなかった。参考までに、最も高い活性が認められた 10 種類の標的を表 19 に示す。

表 19　*In vitro* 放射リガンド結合アッセイ及び機能アッセイにおけるカミゼストラントの影響

Target (human)	Binding K_i (μM)	Functional IC_{50} or EC_{50} (μM)	Pharmacological mode of action
Estrogen receptor-α	0.0018	nd [a]	Antagonist [b]
Estrogen receptor-β	0.0026	nd	Antagonist [b]
H_3 histamine receptor	0.33	5.1	Antagonist
Sigma σ_2 receptor	0.79	nd	nd
Sigma σ_1 receptor	1.2	nd	nd
Glucocorticoid receptor NR3C1	2.3	nd	nd
α_{1A} adrenoceptor	3.7	>30 [c]	nd
μ opioid receptor	4.3	9.5	Agonist
α_{2C} adrenoceptor	4.7	nd	nd
D_3 dopamine receptor	5.7	>100 [c]	nd

[a] nd：検出せず。分析を行っていない又は分析を行ったが、不活性若しくはデータが不十分。

[b] 「効力を裏付ける試験」の項で拮抗薬であることが実証されている（2.6.2.2.1.3 項参照）。

[c] 試験対象の最高濃度まで分析開始時のベースライン値を超える活性は認められなかった。

2.6.2.3.2　心臓イオンチャネル電気生理学的アッセイにおける選択性スクリーニング（試験 4428SV）

組換えヒト電位依存性心臓イオンチャネル（$hK_v4.3$/hKChIP2.2（I_{TO}）、$hK_v7.1$/hKCNE1（IK_S）、$hNa_v1.5$（INa）、$hK_v1.5$、$hCa_v3.2$、hHCN4）について一連の *in vitro* 電気生理学的アッセイを実施して、最大 33.3 μM のカミゼストラントについて検討を行った。カミゼストラントは、検討したいずれのチャネルに対しても活性（規定した IC_{50} 値）を示さなかった。

2.6.2.4　安全性薬理試験

カミゼストラントで安全性薬理コアバッテリー試験を実施し、神経系、心血管系及び呼吸器系への影響の可能性を検討した。これらの試験は、ICH の安全性薬理試験に関するガイドライン（ICH S7A 2001、ICH S7B 2005）に従って実施した。これに加えて GLP 非適用のフォローアップ試験及び補足的試験も実施し、カミゼストラントの心血管系への影響を検討した。GLP 適合状況を含む実施した試験の一覧を表 1 に示し、所見の概要表を 2.6.3.4 項に示す。特に記載がない限り、化合物に関連すると考えられる影響の変化の大きさは、関連する対照群と比較して評価されている。遊離型血漿中濃度は血漿蛋白非結合率を用いて算出し、ラットは 29.3%、イヌは 15.8%を用いた（薬物動態試験の概要文 2.6.4 項参照）。*In vivo* GLP 試験で使用した溶媒は脱イオン精製水であり、pH は 1 N 塩酸で 4.8～5.5 に調整した。

2.6.2.4.1 神経系

2.6.2.4.1.1 ラット Irwin 変法スクリーニング（試験 614889）

自律神経系、神経筋、感覚運動及び行動パラメータに対するカミゼストラントの影響、並びに体重、体温及び瞳孔径に対する影響を、0（溶媒）、10、25 又は 200 mg/kg のカミゼストラントの単回経口投与後 24 時間まで、覚醒した雄ラットを用いた Irwin 変法スクリーニングにより評価した。

投与 150 分後に測定した総（及び遊離型）の平均血漿中濃度は、10、25 及び 200 mg/kg のカミゼストラント投与でそれぞれ 0.322（0.0943）、1.31（0.384）及び 3.90（1.14） μM であった。

体重、体温、瞳孔径又は Irwin の観察所見には、カミゼストラントに関連するとみなされる影響はなかった。したがって、本試験の無作用量（NOEL）は 200 mg/kg であった。

2.6.2.4.2 心血管系

2.6.2.4.2.1 hERG カリウムチャネルに対する作用（試験 781812）

カミゼストラントについて、0.0290～27.6 μM の測定濃度範囲で hERG にコードされたカリウムチャネルに対する影響を検討した。カミゼストラントによる hERG テール電流阻害の IC_{50} 値は 20.7 μM であった（95%信頼区間 = 13.8～31.1 μM）。

2.6.2.4.2.2 ヒト誘導多能性幹細胞由来心筋細胞の *in vitro* 活動電位持続時間に対する効果（試験 CBL0108）

カミゼストラントの活動電位パラメータに対する効果を、ヒト誘導多能性幹細胞由来心筋細胞を用いて 0.01、0.1、1 又は 10 μM の濃度で検討した。自発拍動細胞を用いた初期評価では、カミゼストラントは経時的に拍動率を低下させることが示された。したがって、その後の評価では、電気的ペーシング下で効果を評価した。処置後 1 時間目（自発拍動）及び 72 時間目（ベースライン及び 1 時間目の平均自発拍動発現割合に近似するよう 1 Hz で電気的にペーシング）に活動電位パラメータを記録し、溶媒（0.03% DMSO）と比較した。

1 μM 以下の濃度では、カミゼストラントの生理学的に関連する影響は認められなかった。投与 1 時間後では、10 μM カミゼストラントは、1.74 倍（74%増加）、活動電位持続時間（APD_{90}）を有意に延長した。レート補正により、これは 1.22 倍（22%増加）に減少した。投与 72 時間後では、10 μM カミゼストラントが 2.50 倍（150%増加）、APD_{90} を延長した。

2.6.2.4.2.3 ラット単回投与テレメトリー（試験 BE001764-09）

テレメーターを装着した雄ラット（n=8）を用いて、動脈血圧、心拍数、QA 間隔（心収縮力と逆相関する指標）及び心電図（PR、QRS 及び QT 間隔）に対するカミゼストラントの影響について、0（溶媒（pH 6～6.5 の注射用水））、25 及び 200 mg/kg のカミゼストラントを経口投与後 46 時間まで検討した。本試験において QT 間隔は RR 間隔と相関がなかったため、QT 間隔は心拍数で補正しなかった。

25 及び 200 mg/kg のカミゼストラントを投与 2.5 時間後に測定した総（及び遊離型）カミゼストラント血漿中濃度の平均値は、それぞれ 0.93（0.27）及び 1.85（0.54） μM であった。

200 mg/kg カミゼストラントの投与後、5 時間まで血圧の上昇が認められた（収縮期血圧の最大上昇、24 mmHg、18%）。QT 間隔（最大 9 ms 延長、15%）及び心拍数（最大 64 bpm 減少、

20%）に対する延長作用（投与 46 時間後まで）も認められた。心血管系への影響に対する NOEL は 25 mg/kg であった。

2.6.2.4.2.4　　ラット反復投与テレメトリー（試験 BE001764-27）

テレメーターを装着したラットを用いて、0（溶媒）、25 及び 75 mg/kg/日のカミゼストラントを 7 日間経口投与後、カミゼストラントが動脈血圧、心拍数及び体温に及ぼす影響を検討した。NT-proBNP 血漿中濃度も解析のために収集した。

25 及び 75 mg/kg/日の用量では、総（及び遊離型）カミゼストラントの平均 C_{max} 値はそれぞれ 0.887（0.26）及び 2.15（0.63）μM であり、平均 $AUC_{(0-t)}$値はそれぞれ 10.1（2.95）及び 30.0（8.78）μM･h であった。

カミゼストラントでは、3、5 及び 7 日目に用量依存的な収縮期血圧の上昇が認められた。1 日目にのみ 75 mg/kg/日で拡張期血圧のわずかな上昇が認められ、その後 5 及び 7 日目のいずれの用量でも拡張期血圧のわずかな低下が認められた。全ての投与日において、75 mg/kg/日で心拍数の持続的減少が認められた。試験期間中にベースライン値が変化したため、25 mg/kg/日において心拍数に対する影響があるかどうかを判断することはできなかった。本試験では、心血管系への影響に対する NOEL は確立されなかった。カミゼストラントは NT-ProBNP 血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.2.5　　イヌ心血管系テレメトリー（試験 614522）

テレメーターを装着した覚醒した雄ビーグルイヌ 4 例を用いて、0（溶媒対照）、3 又は 30 mg/kg の用量で単回経口投与後、及び 10 mg/kg/日の用量で 7 日間連日反復経口投与後、カミゼストラントが動脈血圧、心拍数、左室（LV）圧パラメータ、II 誘導心電図の間隔／波形形態及び体温に及ぼす影響を評価した（表 20）。単回投与期ではクロスオーバー型デザインに従って投与した。

表 20　　カミゼストラントのイヌ心血管系テレメトリーの試験デザイン

Dog number	Camizestrant dose (mg/kg)			
	Day 1 (single dose)	Day 5 (single dose)	Days 8-14 [a] (repeat dose)	Day 19 (single dose)
Dog 1	0	30	10	3
Dog 2	0	30	10	3
Dog 3	30	0	10	3
Dog 4	30	0	10	3

[a]　7 日間連続で毎日単回投与し、1、3、5 及び 7 日目に心血管作用が記録された。

カミゼストラントの心血管系への影響を表 21 に要約する。反復投与期では、10 mg/kg/日の 7 日間投与により、いくつかの心血管系パラメータに進行性及び漸増性の変化が認められ、概して 5 日目又は 7 日目に最大の影響が認められた。これらの変化は可逆的であった。5 日間の休薬後、3 mg/kg の投与では影響は認められず、記録期間中の心血管系パラメータは溶媒対照とほぼ同程度であった。

表 21　　イヌテレメトリー試験における心血管系パラメータへのカミゼストラントの影響

Camizestrant Dose	Cardiovascular effects (peak magnitude of change vs control)	C_{max} μM [a] Total (free)	$AUC_{(0-t)}$ μM･h Total (free) [b]
3 mg/kg	NOEL	0.376 (0.0594)	1.62 (0.256)
10 mg/kg/day	**Increased:** LV systolic pressure (21 mmHg, 16%). Corrected LV end diastolic pressure (7 mmHg, 54%). LV dP/dt+ (index of LV contractility, 1951 mmHg/s, 41%). LV dP/dt- (index of LV relaxation, 1137 mmHg/s, 28%). Systolic blood pressure (32 mmHg, 21%). Pulse pressure (21 mmHg, 32%). QT (34 ms, 15%) and QTca interval (15 ms, 6%). **Decreased:** Diastolic blood pressure (11 mmHg, 13%). Heart rate (40 bpm, 37%). QA interval (index inversely related to LV contractility, 9 ms, 8%). PR interval (6 ms, 7%).	2.83 (0.447)	28.9 (4.57)
30 mg/kg	**Increased:** LV dP/dt+ (1211 mmHg/s, 25%). LV dP/dt- (450 mmHg/s, 12%). Systolic blood pressure (11 mmHg, 7%). Pulse pressure (12 mmHg, 17%). **Decreased:** PR interval (5 ms, 6%). QA interval (7 ms, 6%).	8.61 (1.36)	151 (23.9)

[a]　t_{max} は投与約 2 時間後。

[b]　$AUC_{(0-t)}$において、t は 3 mg/kg 投与した全動物で 6 時間、10 mg/kg/日投与した全動物で 24 時間、30 mg/kg 投与した全動物で 48 時間であった。

心電図波形の形態解析は、各記録期間中の最大 13 の異なる時点で、1 分間にわたって実施した。10 mg/kg/日の投与では、イヌ 4 例中 1 例で APC の発現が認められ、3 日目に 3 回の APC、5 日目に 24 回の APC、7 日目に 7 回の APC が認められた。APC は、試験前にも溶媒対照投与後にも認められなかったことから、カミゼストラントに関連するものと考えられた。この特定のイヌに対する APC への影響は可逆的であり、5 日後に 3 mg/kg を投与した後には APC は認められなかった。他のイヌでは、カミゼストラントに関連する APC は認められなかった。

3 mg/kg の単回投与では心血管系パラメータ及び体温に変化はなく、これが NOEL（単回投与）と考えられた。

2.6.2.4.2.6　イヌを用いた探索的心血管系試験（試験 616053 及び試験 510439）

カミゼストラントの臨床試験において心拍数減少が認められた後（臨床的安全性 2.7.4.2.1.7.1.1 項参照）、イヌを用いた探索的心血管系試験を実施し、心拍数減少に対するカミゼストラントの影響を更に検討した。これらの試験の目的は、カミゼストラント誘発性の心拍数低下が認められる中、運動又は陽性変時作用薬の投与等の刺激に対する反応を評価することであった。

正常な心拍数に対する各種介入の影響を、溶媒投与した雄ビーグルイヌで評価した。その後、同じイヌに 5 日間以上連続してカミゼストラントを経口投与し、その結果生じたカミゼストラントに関連する心拍数減少が認められる中で介入の影響を再評価した。検討した介入は、15 分間の社会的交流及び運動時間、ムスカリン受容体拮抗薬アトロピンとグリコピロニウム臭化物、β アドレナリン受容体作動薬イソプレナリン、β1 アドレナリン受容体拮抗薬アテノロールであった。これらの介入はカミゼストラントの最終投与から 2 時間以上後に実施され、正常な心拍数の下で得られた反応と比較した。最初の試験は、テレメトリーを埋め込んだイヌを用いて実施し（試験 616053）、2 番目の試験は体外ジャケット式のテレメトリー（試験 510439）を用いて実施した。

10 又は 20 mg/kg/日のカミゼストラント反復投与により心拍数が用量依存的に減少した。介入に対する陽性変時作用反応の要約を表 22 に示す。カミゼストラントにより心拍数減少を誘発したイヌでは、一定期間の運動により心拍数が増加し、増加の程度は正常な心拍数の下（溶媒単独投与）で認められたのと同程度であった。カミゼストラントで心拍数減少を誘発したイヌでは、イソプレナリン、アトロピン又はグリコピロニウム臭化物の静脈内投与後に心拍数が増加したものの、その増加の程度は正常な心拍数（溶媒単独投与）のイヌでの反応に比べ小さかった。

表 22　　イヌにおいて心拍数を上昇させるようデザインされた一連の介入に対するカミゼストラント誘発性の心拍数低下が認められるときの変時作用反応（試験 616053 と試験 510439 のデータ統合）

Chronotropic stimulus	Mean heart rate increase (mean % change from pre-dose baseline)		
	Vehicle	10 mg/kg/day camizestrant	20 mg/kg/day camizestrant
15-minute social interaction / exercise	75 bpm (72%)	Not evaluated	60 bpm (115%)
Isoprenaline 0.2 µg/kg/min IV infusion for 10 min	82 bpm (86%)	Not evaluated	23 bpm (37%)
Isoprenaline 0.4 µg/kg/min IV infusion for 10 min	Not evaluated	Not evaluated	23 bpm (40%)
Atropine 60 µg/kg IV bolus	88 bpm (148%)	33 bpm (102%)	Not evaluated
Atropine 100 µg/kg IV bolus	82 bpm (157%)	41 bpm (99%)	39 bpm (83%)
Glycopyrrolate 10 µg/kg IV bolus	46-76 bpm (122-144%) [a]	7 bpm (85%)	2 bpm (60%)
Glycopyrrolate 30 µg/kg IV bolus	107-115 bpm (142-154%) [a]	46 bpm (117%)	11 bpm (67%)

[a]　2 つの異なる群のデータ。

カミゼストラント 20 mg/kg を 6 日間反復経口投与し、カミゼストラントの最終投与 5 時間後にアトロピン 100 µg/kg を静脈内投与したところ、アトロピン投与の約 1.25 時間後に、一部又は全てのイヌに軽度から重度の臨床所見が認められた。それは、足のふらつき、歩行時の異常、後肢の硬直、静かに見える、食物の吐出、運動失調、歩行時の円背、吐気（非生産性）、全身振戦（最大重度まで）、静止時の前肢の開脚、浅速呼吸、横臥、興奮、粘膜乾燥であった。これらの臨床所見は、カミゼストラント存在下でのアトロピン静脈内投与に伴うと考えられた。3 例は投与約 17 時間後に回復し、1 例は運動失調と円背（投与 2 日後）及び円背（投与 3 日後）の軽度の徴候が依然として認められた。カミゼストラントを 20 mg/kg/日の用量で反復投与して 24 時間後

にアトロピン 100 μg/kg を静脈内投与した場合には、このような一般状態の変化は認められず、カミゼストラント単独投与でも認められなかった。

カミゼストラントの最終投与から 2 時間後、アトロピン（100 μg/kg、静脈内投与）又はグリコピロニウム臭化物（30 μg/kg、静脈内投与）はカミゼストラント 10 mg/kg/日の反復投与併用時に良好な忍容性を示した。カミゼストラントを 20 mg/kg/日の用量で 6 日間反復投与後、カミゼストラントの最終投与 2 時間後にグリコピロニウム臭化物 30 μg/kg を静脈内投与したとき、忍容性があり、認められたのは軽度の活動性低下、口内や歯茎の乾燥、若干の振戦及び過剰な舐め行動であった。これはグリコピロニウム臭化物の薬理作用である抗コリン作用に関連すると考えられた。

アトロピン又はグリコピロニウム臭化物をカミゼストラント 20 mg/kg の反復投与中止後に投与し、これらの薬剤の変時作用効果を検討した。アトロピン（100 μg/kg、静脈内投与）をカミゼストラントの最終投与から 24 時間後に投与したとき、忍容性は良好であり、心拍数の増加（51 bpm）が認められたが、正常な心拍数のイヌにアトロピンを投与したとき（129 bpm、溶媒投与したイヌ）よりも程度は小さかった。これは、アトロピンの完全変時作用効果を回復させるために、カミゼストラントの最終投与後 24 時間を超えることが必要であることを示している。グリコピロニウム臭化物の心拍数反応の回復について、長期にわたり検討した。この結果から、カミゼストラント 20 mg/kg/日の投与中止 4 日後、グリコピロニウム臭化物 30 μg/kg を静脈内投与したときの心拍数反応（194 bpm まで 114%の増加）は、グリコピロニウム臭化物単独投与後に認められた反応（242 bpm まで 142%の増加）と概ね同程度であった。

経口アテノロール 10 mg/kg 単独投与において心拍数が減少し、その影響の大きさはカミゼストラント 10 mg/kg/日の存在下と非存在下で同程度であった。アテノロールとの併用において、アトロピン 100 μg/kg を静脈内投与したところ心拍数が増加し、1 分間の拍動数の増加はカミゼストラント存在下で抑制されたが、変化率においては、増加の大きさは溶媒対照後に認められたものと同程度であった。

カミゼストラントについて単独投与又はグリコピロニウム臭化物若しくはアトロピンとの併用投与のいずれにおいても（10 及び／又は 20 mg/kg）、投与間で血漿中の平均 C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は同程度であった。

カミゼストラントを 10 又は 20 mg/kg/日で併用投与したときのグリコピロニウム臭化物 10 μg/kg の平均血漿中曝露量（C_0（0 時間時点の濃度）及び $AUC_{(0-t)}$）は、溶媒と併用投与したときのグリコピロニウム臭化物の血漿中曝露量と比較して 1.3～1.8 倍大きかった。同様に、グリコピロニウム臭化物 30 μg/kg とカミゼストラント 20 mg/kg/日を併用投与したときのグリコピロニウム臭化物の平均血漿中曝露量（C_0 及び $AUC_{(0-t)}$）は、2.0～4.3 倍であった。

アトロピン 60 又は 100 μg/kg をカミゼストラント 10 mg/kg と併用投与したときのアトロピンの C_0 及び $AUC_{(0-t)}$の平均値は、溶媒対照を投与したときより 1.8～2.7 倍高かった。アトロピンの C_0 及び $AUC_{(0-t)}$の平均値は、溶媒対照と併用投与した場合も、カミゼストラントと併用投与した場合も、アトロピンの用量に比例して増加した。アトロピン 100 μg/kg をカミゼストラント 10 mg/kg と併用投与したときのアトロピンの平均脳内濃度は、溶媒対照と併用投与したときより 2.7～3.5 倍高かった。

2.6.2.4.3 呼吸器系

2.6.2.4.3.1 ラットの呼吸機能（試験 614894）

雄ラットに 0（溶媒）、10、25 又は 200 mg/kg のカミゼストラントを単回強制経口投与した後、呼吸数、一回換気量、分時換気量、吸気及び呼気時間、並びに最大吸気及び呼気流量に関するカミゼストラントの影響を全身プレチスモグラフィーにより 8 時間まで評価した。

投与 8.5 時間後の呼吸器評価終了後に測定した総（及び遊離型）の平均血漿中濃度は、10、25 及び 200 mg/kg のカミゼストラント投与でそれぞれ 0.143（0.0419）、0.567（0.166）及び 6.83（2.00） μM であった。

10、25 又は 200 mg/kg のカミゼストラントを投与したラットで評価した呼吸器系パラメータに生物学的に関連した変化はなかったため、NOEL は 200 mg/kg であった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験

カミゼストラントは強力かつ選択的な ERα 分解薬であり、ER に対する活性化作用のない完全拮抗薬でもある。カミゼストラントによる ERα ダウンレギュレーションは、9 種類の ER 陽性細胞株においてフルベストラントの場合と同等で、ERα の分解の直接的な結果であった。カミゼストラントは、乳癌モデルにおいて全トランスクリプトームレベルでエストラジオール誘発性 ER 活性に完全に拮抗し、ER 陽性乳癌細胞株、子宮内膜癌細胞株又はラット子宮 *in vivo* アッセイにおいて ER 活性化能を示さなかった。カミゼストラントは ER 陽性細胞株において細胞増殖を強力に阻害し、ER 陰性細胞株では増殖抑制能を示さなかったことから、カミゼストラントの ER に対する作用により *in vitro* で増殖抑制効果が生じることが示された。カミゼストラントは野生型 ERα を阻害するだけでなく、変異型の受容体に結合し、最も一般的な *ESR1*m の多くを発現する MCF7 細胞の増殖を抑制することができ、*ESR1*wt 及び *ESR1*m の両方で活性を有することが示された。

In vivo において、カミゼストラントの 1 日 1 回経口投与によって ERα 又は PR 蛋白質発現量が用量依存的に低下し、用量依存的な腫瘍増殖抑制が認められた。カミゼストラント 10 mg/kg 単独投与によって、広範な種類の ER 陽性乳癌 PDX モデルにおいて、縮小を含む顕著な腫瘍増殖抑制が認められた。また、カミゼストラントには、全 3 種の CDK4/6 阻害薬（アベマシクリブ、パルボシクリブ又は ribociclib）との併用効果も認められた。単独投与及び併用投与の活性は、*ESR1*wt 及び *ESR1*m 腫瘍のほか、過去に内分泌療法と CDK4/6 阻害薬の併用投与を受けたことがある患者由来のモデルにおいて、そして前臨床的に生成された獲得性パルボシクリブ耐性モデルにおいても認められた。以上のデータを総合すると、カミゼストラントは、経口投与が可能で、強力かつ選択的に ERα を分解し、ER に対する完全拮抗作用を有する薬剤であることが示され、承認されている 3 種類の CDK4/6 阻害薬（アベマシクリブ、パルボシクリブ又は ribociclib）のいずれかとの併用において、カミゼストラントが内分泌療法の基本治療としての役割を支持している。

2.6.2.6.2　副次的薬理試験及び安全性薬理試験

副次的薬理試験及び安全性薬理試験で認められた所見は、用量 75 mg でのカミゼストラントのヒト血漿中曝露量の状況で考慮すべきである。以下に示す安全域は、75 mg のカミゼストラント 1 日 1 回投与（単独投与、又はアベマシクリブ若しくはパルボシクリブとの併用）でヒトにおいて認められた血漿中曝露量に基づいて算出されている。カミゼストラント 75 mg の 1 日 1 回投与時の全体集団における AUC_{ss} 及び $C_{max,\ ss}$ の中央値はそれぞれ 1050.9 ng·hr/mL（2.21 μM･h）及び 71.5 ng/mL（0.15 μM）であった。これは、ヒトにおける遊離型 AUC_{ss} 及び遊離型 $C_{max,\ ss}$ がそれぞれ 0.546 μM･h 及び 0.037 μM であることに相当する。また、カミゼストラント 75 mg を 1 日 1 回投与時の日本人患者集団における AUC_{ss} 及び $C_{max,\ ss}$ の中央値はそれぞれ 1090.5 ng･hr/mL（2.29 μM･h）及び 81.2 ng/mL（0.17 μM）であり、遊離型 AUC_{ss} 及び遊離型 $C_{max,\ ss}$ はそれぞれ 0.566 μM･h 及び 0.042 μM に相当する。

副次的薬理試験のスクリーニングでは、ERα 及び ERβ に対する活性は、ERα リガンド結合ドメインアッセイで検出された活性と同程度であった（IC_{50} 値は 2.4 nM）（2.6.2.3.1 項参照）。残り 193 種類の標的において、カミゼストラントは ERα LBD の IC_{50} 値の 100 倍以内の活性を示さなかった。ERα 及び ERβ を除き、患者に 75 mg を単独投与したときの遊離型 $C_{max,\ ss}$（0.037 μM）の 100 倍以内の活性を示す標的はなかった。患者に 75 mg を投与したとき、ERα 及び ERβ 以外のこれら標的の占有率（したがって薬理学的効果）はごくわずかと予測できる。

副次的薬理スクリーニングでは、オフターゲットの μ オピオイド受容体アゴニスト作用が検出された。μ オピオイドアゴニストはイヌにおいて、虹彩レベルではなく中枢神経系での作用を介して縮瞳を引き起こすことが知られている（Lee and Wang 1975）。イヌ 1 か月間試験には、中枢 μ オピオイドアゴニスト活性評価のバイオマーカーとして瞳孔径測定を組み入れたが（試験 506464、毒性試験の概要文 2.6.6.3.3.2 項参照）、1 日目の 10 又は 20 mg/kg/日投与後、1 又は 2 時間で瞳孔径の拡大が認められた。投与 4 時間後までに回復が認められ、28 日目には瞳孔径の変化は認められなかった。瞳孔径の縮小は認められなかったため、有意な中枢 μ オピオイドアゴニスト作用はないと考えられる。

心血管系に対するカミゼストラントの影響を、ラット単回及び反復投与テレメトリー試験、並びにイヌ反復投与テレメトリー試験（GLP 適用）で評価した。イヌでは 10 mg/kg/日の反復投与でいくつかの心血管系パラメータへの影響（特に左室パラメータ（左室収縮能の指標としての dP/dt+を含む）の増加、収縮期血圧上昇、脈圧上昇及び Qtca 間隔延長、並びに拡張期血圧低下、心拍数減少及び PR 間隔短縮）が認められた。記録日ごとに徐々に影響の程度は変化し、5 日目又は 7 日目に最大の影響が認められた。10 mg/kg/日の効果は、遊離型 C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$値がそれぞれ 0.447 μM 及び 4.57 μM･h のときに明らかであり、臨床用量である 75 mg を単独投与したときの遊離型の値のそれぞれ約 12 倍及び約 8 倍（カミゼストラント 75 mg を単独投与時の日本人患者集団における遊離型 $C_{max,\ ss}$ 及び AUC_{ss} のそれぞれ約 11 倍及び 8 倍）であった。更に、血漿中濃度（投与後 4 時間に測定）は 7 日間の投与期間を通じて同程度であり（薬物動態の概要文 2.6.4.8.6.3 項参照）、心血管系パラメータに対する進行性の作用は、反復投与したカミゼストラントの血漿中への蓄積によるものではないことが示唆された。

投与 2、10 及び 25 日目に心血管系の測定を行ったイヌ 1 か月間毒性試験（試験 506464、毒性試験の概要文 2.6.6.3.3.2 項参照）では、カミゼストラントは動脈圧パラメータ、QA 間隔、心拍数、QTca 間隔、及び PR 間隔に対して、イヌテレメトリー試験で観察された作用と同様の作用を示した。概して、これらのパラメータは、3 つの用量（5、10 及び 20 mg/kg/日）において用量－反応関係を示し、10 mg/kg/日での変化の大きさは、同じ用量及びほぼ同程度の曝露量で実施したイヌテレメトリー試験で認められた変化と同程度であった。心血管系パラメータに対する作用は

遅発性であり、概して 10 日目に最高に達し、25 日目には同程度のままか又はやや減弱した。これらのパラメータは、最終投与から 3 日後又は 22 日後までに試験前のベースライン値に戻った。非臨床機序検討試験から得られた結果は、洞房結節内の HCN チャネル電流／ペースメーカー電流を減少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と一致していた（毒性試験の概要文 2.6.6.8.3 項参照）。徐脈は、臨床データに基づいてカミゼストラントについて特定された重要なリスクである。カミゼストラントに関連した徐脈が認められたが、徐脈による治療変更は少なく、また徐脈による投与中止は報告されておらず、グレード 3 以上の事象も報告されなかった。カミゼストラントの心血管系に対する残存作用の機序は不明である。

イヌ 9 か月間毒性試験（試験 509313、毒性試験の概要文 2.6.6.3.3.3 項参照）では、カミゼストラントによる心拍数減少及び QTca 延長が認められた。これらの変化は、概して 10 及び 20 mg/kg/日では初回記録時（23 日目）に、5 mg/kg/日では 2 回目の記録時（86 日目）に認められた。10 及び 20 mg/kg/日における投与 23 日目の変化の大きさは、同じ用量を投与したイヌ 1 か月間毒性試験で 25 日目に認められた変化と同程度であった。9 か月間毒性試験でのその後の評価では、心拍数減少及び QTca 延長の程度が更に増大した。最終的に（269 日目）、カミゼストラント 20 mg/kg/日で最大 67 bpm の心拍数減少及び最大 25 ms の QTca 間隔延長が認められた。用量に依存しない PR 間隔の短縮も 5 及び 10 mg/kg/日では認められたが、20 mg/kg/日では認められなかった。

GLP イヌテレメトリー試験（試験 614522）では、10 mg/kg 以上の用量でカミゼストラントを投与したとき、LV dP/dt+の増加及びそれに伴う QA 間隔の短縮が認められた。イヌ 1 か月間毒性試験では、QA 間隔の用量依存的短縮も認められたが、最終投与の 3 日後には試験前のベースラインレベルまで戻った。総合すると、これらのデータにより、カミゼストラントの投与による左室収縮能の可逆的増加が認められた。イヌ 1 か月間毒性試験では、QA 間隔がベースラインに回復した後、20 mg/kg/日の最終投与から 22 日後に QA 間隔の延長（左室収縮能の低下を示す可能性）が認められた。他に随伴する心血管系への影響又は心臓における病理組織学的変化は認められなかったことから、この QA 間隔延長の毒性学的意義は不明である。

GLP イヌテレメトリー試験（試験 614522）において、カミゼストラント 10 mg/kg/日の投与により、投与 7 日目に最大となる遅発性の QTca 間隔延長が認められた。QTca 間隔延長は遊離型 C_{max} の 0.447 μM で認められたが、これは hERG に対する IC_{50} 値（20.7 μM）の約 46 分の 1 に相当する。hERG に対する IC_{50} を下回る遊離型血漿中濃度で QTca 間隔延長が生じると考えられるが、QTca 間隔延長の発現が遅延したことから、他の機序が関与している可能性がある。この点は、心再分極が遅延整流電流によって媒介されないラットにおいて、カミゼストラントが QT 間隔延長を引き起こしたという観察結果によって裏付けられている（ICH S7B 2005）。このことから、イヌにおける QTca 間隔への影響は、hERG の阻害が介在したものではないことが更に裏付けられる。

カミゼストラント投与後に心拍数減少が認められたことから、観察された心拍数範囲（RR 間隔は心拍数と逆相関する）における QT 間隔と RR 間隔の関連性について検討するため、イヌ 9 か月間毒性試験の心電図のデータを用いて QT/RR 解析を個体別に実施した。10 及び 20 mg/kg/日についてのプロットは、大半の動物で QT/RR 関係に明らかな上方シフトが認められたため、イヌにおいて QTca 間隔延長作用が認められたのは、観察された心拍数減少のアーチファクトではなく、カミゼストラント投与に関連することが示唆された。

カミセストラント単剤療法で 75 mg から 300 mg の用量を 1 日 1 回投与したときの QTcI（個人特異的補正 QT 時間）延長の曝露量反応解析を 30 例で実施した。予測される薬剤関連の平均 QTcI 延長は、平均 $C_{max, ss}$ で 2.99 msec（90% CI：［-0.11, 6.09］）であり、75 mg の 1 日 1 回投与

後の上限は 6.09 msec（90% CI）であった。カミゼストラントの推奨用量 75 mg では、QTcI で平均 20 msec を超える増加は認められなかった。

ヒト誘導多能性幹細胞由来心筋細胞では、10 μM のカミゼストラントにおいて投与 1 時間後に測定した APD_{90} に延長が認められた。心再分極遅延に対するこの影響は、本濃度で hERG が阻害されたことと一致している。投与 72 時間後、APD_{90} の大きさは更に増大した。1 μM 以下の濃度では影響は認められず、その濃度は、患者に 75 mg を投与（単独投与、又はアベマシクリブ若しくはパルボシクリブと併用）したときの遊離型 $C_{max, ss}$（0.037 μM）の約 27 倍（カミゼストラント 75 mg を単独投与時の日本人患者集団における遊離型 $C_{max, ss}$ の約 24 倍）に相当する

GLP イヌテレメトリー試験では、10 mg/kg/日でカミゼストラントを投与したイヌ 4 例中 1 例に複数回の APC 発現が認められた。APC の発現割合（5 日目に 24 回までの APC）は、本試験の他のイヌと比較して相対的に高く、解析が 13 の別々の 1 分間セグメントのみを対象に実施されたことを考慮すると、記録期間全体の限定的な評価にすぎないと考えられる。APC の増加は可逆的であり、不整脈に進行することはなく、顕著な心血管への影響や一般状態の変化は認められなかった。イヌ 14 日間用量設定（DRF）試験では、10 又は 20 mg/kg/日で APC が認められなかった（試験 505120、毒性試験の概要文 2.6.6 項参照）。GLP イヌテレメトリー試験で APC が認められた後、イヌ 1 か月間及び 9 か月間毒性試験（試験 506464 及び試験 509313）で APC の発現率を詳細に解析した。これらの試験では、各記録日の全 23 時間の記録期間を通じて、全ての心電図複合波を評価した。イヌ 9 か月間毒性試験では、10 又は 20 mg/kg/日の用量で APC は認められなかった。1 か月間毒性試験では、23 時間の範囲での APC の自然発生率は、検討した全例において 0～29 であった。注目すべき点として、APC は未治療のビーグルイヌで自然発生することが多い（Cools et al 2011）。イヌ 1 か月間毒性試験では、20 mg/kg/日の雌 1 例で 23 時間以内に 60 回の APC が認められ、カミゼストラントと関連があると考えられた。しかし、この APC の発現率は GLP イヌテレメトリー試験で認められたものより著しく低く、APC の自然発生率の約 2 倍であった。まとめると、心電図波形を評価した 4 つのカミゼストラントイヌ試験（GLP 心血管系テレメトリー、DRF、1 か月及び 9 か月）において、10 又は 20 mg/kg/日のいずれかの反復投与を受けた 40 例のうちテレメーターを装着した 1 例のイヌのみが高頻度の APC を発現した。

したがって、APC の増加が可逆性であり、その他の観察可能な心血管後遺症を伴わずに発現したことを考慮すると、テレメーターを装着した 1 例のイヌにおける高い APC の発現率は有意な心血管リスクではないと考えられる。

カミゼストラントの臨床試験で心拍数減少が認められた後、一連の試験を実施し、カミゼストラントにより誘発した心拍数減少下のイヌを用いてイソプレナリン、アトロピン又はグリコピロニウム臭化物（陽性変時作用薬）及び運動による心拍数増加の忍容性及び有効性を検討し、アトロピン又はグリコピロニウム臭化物の薬物動態に対するカミゼストラントの影響を調べた。

運動により、溶媒存在下及びカミゼストラントにより誘発した心拍数減少下で心拍数が同様に増加したことから、心臓は内因性刺激に依然として反応することが示された。また、カミゼストラントにより誘発した心拍数減少下においてイソプレナリン、アトロピン又はグリコピロニウム臭化物を投与すると、心拍数が増加した。しかし、同じイヌで溶媒の存在下でこれらの薬剤を投与した場合と比較すると、心拍数増加の程度は小さかった。カミゼストラントがグリコピロニウム臭化物又はアトロピンの血漿中曝露量を増加させたことから、グリコピロニウム臭化物及びアトロピンの変時作用効果の低下は血漿中曝露量の減少に起因するものではなかった。これらの併用投与試験では、カミゼストラント曝露量は影響を受けなかった。

イヌにカミゼストラントを 20 mg/kg の用量で 6 日間反復投与し、カミゼストラントの最終投与 5 時間後にアトロピン 100 μg/kg を静脈内投与したところ、運動失調、振戦、異常歩行、四肢硬

直、浅速呼吸、横臥、興奮、消化管症状、粘膜乾燥等の一般状態の変化が認められた。これらの一般状態の変化は、カミゼストラント存在下でのアトロピン投与に伴う変化であると考えられ、カミゼストラント単独投与下では認められなかった。カミゼストラントの 20 mg/kg/日での最終投与 24 時間後にアトロピン 100 µg/kg を静脈内投与又はアトロピン 100 µg/kg 静脈内投与とカミゼストラント 10 mg/kg/日を併用投与した場合には、このような一般状態の変化は認められなかった。

薬物動態データによると、カミゼストラントとアトロピンを併用投与すると、有害な一般状態の変化の原因であると思われるアトロピンの血漿及び脳における曝露量が有意に増加する。この仮説は、一般状態の変化が本質的に抗コリン性であり、イヌに高用量（500 µg/kg）のアトロピンを投与したときに観察される抗コリン作動性症候群に類似しているという事実により更に裏付けられる（Albanus et al 1969）。

イヌにおいて、アトロピンと複数の選択された代謝物の血漿中濃度に対するカミゼストラントの影響を検討することを目的として試験を行った（薬物動態の概要文 2.6.4.8.5 項参照）。その結果、カミゼストラントがアトロピンの N-脱メチル化及び水酸化を阻害することにより、ヒトにおいては関連性がないと考えられるアトロピン曝露量の増大が生じた可能性が考えられる。ヒトではアトロピン静脈内投与後に本経路（N-脱メチル化）が全排泄経路の 24%を占めることを考慮すると、カミゼストラントに阻害されることによってアトロピン曝露量が有意に増加する可能性は低い。

薬理試験の結果から、HR 陽性 HER2 陰性の局所進行又は転移性乳癌患者（ICH S9 患者集団）へのカミゼストラントの使用が支持される。

2.6.2.7　図表

図表は、本文中の適切な場所に記載した。

2.6.2.8　参考文献

Albanus et al 1969

Albanus L, Aquilonius SM, Sundwall A, Winbladh B. The fate of intracerebroventribular injection of atropine and methylatropine in relation to their pharmacological effects. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1969; 27(2): 81-96.

Cools et al 2011

Cools F, Janssens S, Vanlommel A, Teisman A, Towart R, Gallacher DJ. ECG arrhythmias in non-implanted vs. telemetry-implanted dogs: need for screening before and sufficient recovery time after implantation. J Pharmacol Toxicol Methods. 2011; 64: 60-7.

Guan et al 2019

Guan J, Zhou W, Hafner M, Blake RA, Chalouni C, Chen IP, et al. Therapeutic Ligands Antagonize Estrogen Receptor Function by Impairing Its Mobility. Cell. 2019; 178: 949-63.e18.

Harrod et al 2022

Harrod A, Lai CF, Goldsbrough I, Simmons GM, Oppermans N, Santos DB, et al. Genome engineering for estrogen receptor mutations reveals differential responses to anti-estrogens and new prognostic gene signatures for breast cancer. Oncogene. 2022; 41: 4905-15.

ICH S7A 2001

ICH S7A. 2001. ICH Harmonised Tripartite Guideline S7A. Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals.

ICH S7B 2005

ICH S7B. 2005. ICH Harmonised Tripartite Guideline S7B. The Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarisation (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals.

Lee and Wang 1975

Lee HK and Wang SC. Mechanism of morphine-induced miosis in the dog. J Pharmacol Exp Ther. 1975; 192: 415-31.

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: e0231999.

Toy et al 2017

Toy W, Weir H, Razavi P, Lawson M, Goeppert AU, Mazzola AM, et al. Activating ESR1 Mutations Differentially Affect the Efficacy of ER Antagonists. Cancer Discov. 2017; 7: 277-87.

第 2 部　CTD の概要

一般名：カミゼストラント

版番号：[redacted]

2.6.3　薬理試験概要表
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 3
2.6.3.1　薬理試験：一覧表 4
2.6.3.2　効力を裏付ける試験 7
2.6.3.3　副次的薬理試験 7
2.6.3.4　安全性薬理試験 8
2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験 14

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
bpm	Beats per minute：拍／分
CHO	Chinese hamster ovary：チャイニーズハムスターの卵巣
C_{max}	Maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
DMSO	Dimethyl sulfoxide：ジメチルスルホキシド
EC_{50}	Concentration causing half maximal effect：薬物の 50%有効濃度
ER	Estrogen receptor：エストロゲン受容体
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
h	Hours：時間
hERG	Not applicable：該当せず
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
IV	Intravenous administration：静注
K_i	Inhibition constant：阻害定数
LBD	Ligand binding domain：リガンド結合ドメイン
MCF7	Michigan Cancer Foundation-7 breast cancer cell line：Michigan Cancer Foundation-7 乳癌細胞株
n	Number：例数
NA	Not applicable：該当せず
NOEL	No observed effect level：無影響量
PDX	Patient derived xenograft：患者由来異種移植
PK/PD	Pharmacokinetic/pharmacodynamic：薬物動態／薬力学
PR 間隔	ECG interval measured from the beginning of the P wave to the beginning of the QRS complex：心電図における P 波の開始から QRS 波の開始までの間隔
QA 間隔	ECG interval between the Q wave and the onset of the systolic blood pressure signal：心電図における Q 波から収縮期血圧信号の開始までの間隔
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 波の開始から T 波の終了までの間隔
QTca	Heart rate corrected QT interval：心拍数で補正した QT 間隔
SD	Standard deviation：標準偏差
t_{max}	Time of occurrence of maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
UK	the United Kingdom：英国
US	the United States：米国

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

Type of Study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number	CTD Module No.
1.1 Primary Pharmacodynamics					
Binding potency of AZD9833 against nuclear hormone receptors	Receptor LBDs and ligands	In vitro	AstraZeneca, UK	Pharmacology Report-01	4.2.1.1.1
In Vitro Cellular Pharmacology and Mechanism of Action of AZD9833	Human cancer cell lines	In vitro	AstraZeneca, UK, US	Pharmacology Report-02	4.2.1.1.2
In Vivo Anti-Tumour and Pharmacodynamic Dose Response	Human xenograft and PDX models in mice	Oral	AstraZeneca, UK, US	Pharmacology Report-03	4.2.1.1.3
In vivo efficacy in ER+ breast cancer patient derived xenograft	Human PDX models in mice	Oral	[redacted], [redacted], US [redacted] [redacted] ([redacted]), US AstraZeneca, US	Pharmacology Report-04	4.2.1.1.4
In vivo efficacy of AZD9833 & palbociclib in ER+ breast cancer patient xenografts	Human PDX models in mice	Oral	AstraZeneca, US	Pharmacology Report-05	4.2.1.1.5
Effect of AZD9833 on Juvenile Rat Uterine Weight	Juvenile rats	Oral	[redacted], France	Pharmacology Report-06	4.2.1.1.6
Combinatorial efficacy of camizestrant (AZD9833) and abemaciclib in ER+ breast cancer patient derived xenograft (ie remove in vivo at start)	Human PDX models in mice	Oral	[redacted], US	ONC9833-002	4.2.1.1.7
In Vitro Cellular Potency of AZ14191353 a glucuronide metabolite of camizestrant (AZD9833)	Human cancer cell lines	In vitro	AstraZeneca, UK	ONC9833-003	4.2.1.1.8
In vivo pharmacodynamics and pharmacokinetics of camizestrant in HBXF079- LTED PDX model	Human PDX models in mice	Oral	AstraZeneca, US	ONC9833-006	4.2.1.1.9

Type of Study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number	CTD Module No.
In vivo monotherapy Anti-Tumour Efficacy of Camizestrant in a Panel of ER+ BC PDX Models	Human PDX models in mice	Oral	AstraZeneca, UK, US [redacted], US [redacted], US [redacted] ([redacted]), Spain [redacted], France [redacted], France	ONC9833-007	4.2.1.1.10
In vivo combinatorial efficacy of camizestrant and CDK4/6 inhibitors in a panel of ER+ breast cancer PDX models	Human PDX models in mice	Oral	AstraZeneca, UK [redacted], US [redacted], US	ONC9833-008	4.2.1.1.11
In Vitro Cellular Potency of AZ14484678 (M14) a glucuronide metabolite of camizestrant (AZD9833)	Human cancer cell lines	In vitro	AstraZeneca, UK	ONC9833-009	4.2.1.1.12
In vitro anti-proliferative activity of camizestrant in combination with CDK4/6i (palbociclib, ribociclib or abemaciclib) in ER+ breast cancer cell lines	Human cancer cell lines	In vitro	AstraZeneca, UK	ONC9833-010	4.2.1.1.13
In vitro effect of camizestrant plus CDK4/6i (palbociclib, ribociclib or abemaciclib) on the expression of pathway biomarkers downstream of ER and CDK4/6	Human cancer cell lines	In vitro	AstraZeneca, UK	ONC9833-011	4.2.1.1.14
In vitro Characterisation of camizestrant activity against a panel of nuclear receptors	Human cancer cell lines	In vitro	[redacted], US	ONC9833-012	4.2.1.1.15
In vitro Profiling the Activity of Camizestrant Against MCF-7 Cells Expressing a Panel of Clinically Relevant ESR1 Mutations	Cells, genes	In vitro	[redacted], UK AstraZeneca, UK	ONC9833-013	4.2.1.1.16
In vivo Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Camizestrant in CTC174 and MCF7	Human cancer cell lines	Oral	AstraZeneca, UK, US	ONC9833-014	4.2.1.1.17
Combinatorial Anti-Tumour Efficacy and Pharmacodynamics of Camizestrant and Ribociclib in the MCF7 Xenograft Model	Human xenograft model in mice	In vivo, oral	[redacted], [redacted], UK	ONC9833-016	4.2.1.1.18

Type of Study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number	CTD Module No.
Translational PK/PD for AZD9833	Human xenograft and PDX models in mice	In vivo, oral	AstraZeneca, UK, US	ONC9833-017	4.2.1.1.19
1.2 Secondary Pharmacodynamics					
Selectivity Screening in Radioligand Binding, Enzyme Activity and Functional Assays in vitro	Receptors, enzymes, ion channels and transporters	In vitro	[redacted], France	4110SV	4.2.1.2.1
Selectivity Screening in Cardiac Ion Channel Electrophysiological Assays in vitro	Cardiac ion channels	In vitro	AstraZeneca UK	4428SV	4.2.1.2.2
1.3 Safety Pharmacology					
Nervous System	Rat/ Han Wistar	Oral	[redacted], UK	614889 [a]	4.2.1.3.1
Cardiovascular System	hERG ion channel	In vitro	[redacted], UK	781812 [a]	4.2.1.3.2
Cardiovascular System	Human cardiomyocytes	In vitro	[redacted], UK	CBL0108	4.2.1.3.3
Cardiovascular System	Rat/ Han Wistar	Oral	AstraZeneca UK	BE001764-09	4.2.1.3.4
Cardiovascular System	Rat/ Han Wistar	Oral	AstraZeneca UK	BE001764-27	4.2.1.3.5
Cardiovascular System	Dog/ beagle	Oral	[redacted], UK	614522 [a]	4.2.1.3.6
Cardiovascular System	Dog/ beagle	Oral	[redacted], UK	616053	4.2.1.3.7
Cardiovascular System	Dog/ beagle	Oral	[redacted], UK	510439	4.2.1.3.8
Respiratory System	Rat/ Han Wistar	Oral	[redacted], UK	614894 [a]	4.2.1.3.9
1.4 Pharmacodynamic Drug Interactions					
No studies conducted					

[a] Pivotal nonclinical safety studies were conducted in OECD member countries and in accordance with OECD Test Guidelines and Principles of Good Laboratory Practice (GLP) and relevant International Conference on Harmonisation guidelines.

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験で得られた成績は、薬理試験の概要文 2.6.2 項に要約を示している。

2.6.3.3　副次的薬理試験

<table>
<tr><th>Organ systems evaluated</th><th>Species/ strain</th><th>Method of administration</th><th>Doses (μM)</th><th>Gender and number per group</th><th>Noteworthy findings</th><th>Testing Facility</th><th>Study number</th></tr>
<tr><td>NA</td><td>Radioligand binding and enzyme assays</td><td>In vitro</td><td>Initial single concentration of 10 μM, with concentration-response curves generated where > 25% activity was detected.</td><td>NA</td><td>Activity (a defined K_i, IC_{50} or EC_{50} value) was detected for 31 targets. Apart from ERα and β, no targets had activity within 100-fold of the ERα primary target.
The 10 targets with most potent binding Ki are listed below:
<table>
<tr><th>Target (human)</th><th>Binding K_i (μM)</th></tr>
<tr><td>Estrogen receptor-α</td><td>0.0018</td></tr>
<tr><td>Estrogen receptor-β</td><td>0.0026</td></tr>
<tr><td>H_3 histamine receptor</td><td>0.33</td></tr>
<tr><td>Sigma σ_2 receptor</td><td>0.79</td></tr>
<tr><td>Sigma σ_1 receptor</td><td>1.2</td></tr>
<tr><td>Glucocorticoid receptor NR3C1</td><td>2.3</td></tr>
<tr><td>α_{1A} adrenoceptor</td><td>3.7</td></tr>
<tr><td>μ opioid receptor</td><td>4.3</td></tr>
<tr><td>α_{2C} adrenoceptor</td><td>4.7</td></tr>
<tr><td>D_3 dopamine receptor</td><td>5.7</td></tr>
</table></td><td>[redacted], France</td><td>4110SV</td></tr>
</table>

Organ systems evaluated	Species/ strain	Method of administration	Doses (μM)	Gender and number per group	Noteworthy findings	Testing Facility	Study number
NA	Selectivity Screening in Cardiac Ion Channel Electrophysiological Assays in vitro	In vitro	≤33	NA	Camizestrant had no activity (a defined IC_{50} value) at any of the channels tested.	AstraZeneca, UK	4428SV

All secondary pharmacodynamics studies were non-GLP
NA = not applicable

2.6.3.4 安全性薬理試験

Organ systems evaluated	Species / strain	Method of administration	Doses (mg/kg)[a]	Gender and number per group	Noteworthy findings	Testing Facility	GLP compliance	Study number
Nervous	Rat / Crl:WI (Han)	Oral (gavage)	0, 10, 25, 200	6 M	200 mg/kg: NOEL for effects on the body weight, body temperature, pupil size or Irwin observations. AZD9833 group mean ± SD plasma concentrations measured at 150 minutes post-dose were 0.322 ± 0.108, 1.31 ± 0.215 and 3.90 ± 1.28 μM at 10, 25 and 200 mg/kg, respectively.	[redacted], UK	Yes	614889
Cardiovascular (hERG)	CHO cells express-ing the hERG channel	in vitro	0.0290, 0.0969, 0.437, 1.89, 7.94, 27.6 μM AZD9833 (measured)	n=5 cells (cumulative concentration effect curve)	AZD9833 inhibited hERG tail current with an IC_{50} of 20.7 μM (95% confidence intervals = 13.8 to 31.1 μM).	[redacted], UK	Yes	781812
Cardiovascular (Human cardiomyocytes)	Human IPS-CMs	in vitro	vehicle (0.03% DMSO) 0.01, 0.1, 1,10 μM AZD9833	n = 10 wells	1 μM and below, no effects. 10 μM AZD9833: increased action potential duration (APD_{90}) by 74% (1 hours) and 149% (72 hours).	[redacted], UK	No	CBL0108

Organ systems evaluated	Species / strain	Method of administration	Doses (mg/kg)[a]	Gender and number per group	Noteworthy findings	Testing Facility	GLP compliance	Study number
Cardiovascular (Conscious telemetry)	Rat / Crl:WI (Han)	Oral (gavage)	0, 25, 200	8 M	25 mg/kg: NOEL. 200 mg/kg: Increased blood pressure (systolic blood pressure 24 mmHg, 18%). Prolonged QT interval (9 ms, 15%). Decreased heart rate (64 bpm, 20%). AZD9833 group mean ± SD plasma concentrations measured at 2.5 h post-dose were 0.93 ± 0.29 and 1.85 ± 0.52 μM at 25 and 200 mg/kg, respectively.	AstraZeneca, UK	No	BE001764-09
Cardiovascular (Conscious telemetry)	Rat / Crl:WI (Han)	Oral (gavage)	7 day repeat dose: 0, 25, 75	8 M	25 mg/kg: Increased systolic blood pressure on Days 3, 5 and 7 (9 mmHg, 7%). Decreased diastolic blood pressure on Days 5 and 7 (9 mmHg, 8%). 75 mg/kg: Increased systolic blood pressure on all Days (18 mmHg, 8%). Increased diastolic blood pressure on Day 1 (9 mmHg, 9%) followed by a decrease on Days 5 and 7 (14 mmHg, 5%). Decreased heart rate on all Days (89 bpm, 23%). AZD9833 group mean ± SD plasma C_{max} measured at 2 h post-dose (T_{max}) were 0.88 ± 0.18 and 2.15 ± 0.73 μM at 25 and 75 mg/kg, respectively.	AstraZeneca, UK	No	BE001764-27
Cardiovascular (Conscious telemetry)	Dog / beagle	Oral (gavage)	Single dose: 0, 3, 30	4 M	3 mg/kg: NOEL 30 mg/kg: Increased systolic blood pressure (11 mmHg, 7%), pulse pressure (12 mmHg, 17%),	[redacted], UK	Yes	614522

Organ systems evaluated	Species / strain	Method of administration	Doses (mg/kg)[a]	Gender and number per group	Noteworthy findings	Testing Facility	GLP compliance	Study number
			7 day Repeat dose: 10		dP/dt+ (1211 mmHg/s, 25%) and dP/dt- (450 mmHg/s, 12%). Decreased PR interval (5 ms, 6%) and QA interval (7 ms, 6%). 10 mg/kg: Increased dP/dt+ (772 mmHg/s, 15%) on Day 1. Progressive daily changes with peak effects on Day 5 to 7. Increased LVSP (21 mmHg, 16%), corrected LVEDP (7 mmHg, 54%), dP/dt+ (1951 mmHg/s, 41%), dP/dt- (1137 mmHg/s, 28%), systolic blood pressure (32 mmHg, 21%), pulse pressure (21 mmHg, 32%), QT interval (34 ms, 15%) and QTca interval (15 ms, 6%). Decreased diastolic blood pressure (11 mmHg, 13%), heart rate (40 bpm, 37%), QA interval (9 ms, 8%) and PR interval (6 ms, 7%). These changes were reversible after approximately five days. 1 of the 4 dogs exhibited increasing incidences of atrial premature complexes. AZD9833 group mean ± SD plasma C_{max} values were 0.376, 2.83 ± 0.391 and 8.61 µM, at 3, 10 and 30 mg/kg, respectively, with t_{max} at approximately 2 hours post dose.			
Cardiovascular (Conscious telemetry)	Dog / beagle	Oral (Gavage): AZD9833	AZD9833: 0 (Vehicle) 20 mg/kg/day	4 M	AZD9833: AZD9833 dosed for 5 days decreased 24 h-mean heart rate by 23 bpm (27%). On 4th day AZD9833 mean plasma	[redacted], UK	No	616053

Organ systems evaluated	Species / strain	Method of administration	Doses (mg/kg)[a]	Gender and number per group	Noteworthy findings	Testing Facility	GLP compliance	Study number
		Vehicle Atenolol Intravenous (Bolus): IV saline Atropine Intravenous (10 min infusion) IV saline Isoprenaline	Combined with vehicle or AZD9833: Atropine IV: 0 (saline) 30 µg/kg 100 µg/kg or Isoprenaline IV: 0 (saline) 0.2 µg/kg/min 0.4 µg/kg/min or Atenolol: 10 mg/kg		concentration (±SD) at 2 h post dose was 8.86 ±1.5 µmol/L. Exercise for 15 minutes: Similar increases in heart rate in presence of vehicle (75 bpm, 72%) or AZD9833 (60 bpm, 115%). Atropine & Vehicle: 30 µg/kg atropine - no increase in heart rate. 100 µg/kg atropine increased heart rate for up to 3 h. Atropine & AZD9833: 30 & 100 µg/kg atropine increased heart rate less than that following vehicle administration but for a longer duration (up to 10 h). Combination of AZD9833 & 100 µg/kg atropine resulted in mild to severe clinical signs (abnormal gait & ataxia, stiff hind limbs, front legs splayed, retching, generalised tremors, panting, lying on side, agitated behaviour and dry mucous membranes). Isoprenaline & Vehicle: 0.2 µg/kg/min isoprenaline increased heart rate by 82 bpm (0.4 µg/kg/min not dosed). Isoprenaline & AZD9833: 0.2 & 0.4 µg/kg/min isoprenaline increased heart rate by 23 bpm. Atenolol: Decrease in heart rate of similar magnitude with vehicle or AZD9833.			

Organ systems evaluated	Species / strain	Method of administration	Doses (mg/kg)[a]	Gender and number per group	Noteworthy findings	Testing Facility	GLP compliance	Study number
Cardiovascular (Conscious telemetry)	Dog / beagle	Oral (Gavage): AZD9833 Vehicle Atenolol Intravenous (Bolus): IV saline Atropine Glycopyrrolate	AZD9833: 0 (Vehicle) 10 mg/kg/day (Group 1) 20 mg/kg/day (Group 2) Chronotropic Agents in combination with AZD9833 or vehicle: Glycopyrrolate: 0 (saline) 10 µg/kg 30 µg/kg or Atropine: 0 (saline) 60 µg/kg 100 µg/kg or Atenolol and atropine: 10 mg/kg (atenolol) 100 µg/kg (atropine)	6 Males: Group 1: 3 males Group 2: 3 males	AZD9833: Four daily doses of AZD9833 at 10 or 20 mg/kg/day resulted in decreased heart rate by 20 bpm (21%) and 27 bpm (28%), respectively. Glycopyrrolate & Vehicle: glycopyrrolate, administered nominally 2 h following administration of vehicle resulted in increased heart rate by 46 and 115 bpm, respectively at 10 µg/kg and by 76 and 107 bpm, respectively at 30 µg/kg. Glycopyrrolate & AZD9833: 10 or 30 µg/kg of glycopyrrolate, administered nominally 2 h following administration of AZD9833, resulted in increased heart rate by 7 and 46 bpm, respectively, in the presence of 10 mg/kg/day AZD9833 and by 2 and 11 bpm, respectively, in the presence of 20 mg/kg/day AZD9833. Glycopyrrolate: 4 days after cessation of dosing AZD9833 at 20 mg/kg/day, the heart rate response to 3 further doses of glycopyrrolate, at 30 µg/kg administered 24, 28 and 96 h following the last dose of AZD9833, returned to approximate glycopyrrolate baseline levels.	[redacted], UK	No	510439

Organ systems evaluated	Species / strain	Method of administration	Doses (mg/kg)[a]	Gender and number per group	Noteworthy findings	Testing Facility	GLP compliance	Study number
					Atropine & Vehicle: 60 or 100 µg/kg of atropine, administered nominally 2 h following administration of vehicle, resulted in increased heart rate by 88 and 82 bpm, respectively. Atropine & AZD9833: 60 or 100 µg/kg of atropine, administered nominally 2 h following administration of AZD9833, resulted in increased heart rate by 33 and 41 bpm, respectively, in the presence of 10 mg/kg/day AZD9833; 100 µg/kg atropine dosed 24 h after the last dose of AZD9833 at 20 mg/kg/day was well tolerated and caused an increase in heart rate of 51 bpm. Atenolol: 10 mg/kg atenolol decreased heart rate to a similar extent in the presence of vehicle or AZD9833.			
Respiratory	Rat / Crl:WI (Han)	Oral (gavage)	0, 10, 25, 200	8 M	200 mg/kg: NOEL for effects on the respiratory parameters. AZD9833 group mean ± SD plasma concentrations measured at 8.5 h post-dose were 0.143 ± 0.0497, 0.567 ± 0.269 and 6.83 ± 1.38 µM at 10, 25 and 200 mg/kg respectively.	[redacted], UK	Yes	614894

[b] Single dose unless specified otherwise

M = male

2.6.3.5　　薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。