第 2 部　CTD の概要

一般名：カミゼストラント

版番号：■

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
カミゼストラント

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
本概要で参照する試験 5
2.7.1.1 背景及び概観 6
2.7.1.1.1 緒言 6
2.7.1.1.1.1 カミゼストラントの生物薬剤学的特性 6
2.7.1.1.1.2 カミゼストラント製剤の開発及び臨床開発で使用した製剤 6
2.7.1.1.2 カミゼストラントの *in vitro* 試験 7
2.7.1.1.2.1 *In vitro* [redacted]の開発 7
2.7.1.1.2.2 錠剤間のブリッジングのための *in vitro* 溶出性比較 7
2.7.1.1.3 第 I 相生物薬剤学試験 8
2.7.1.1.4 分析法 8
2.7.1.1.4.1 カミゼストラントの分析法 8
2.7.1.1.4.2 生体試料中薬物濃度分析法 8
2.7.1.1.4.2.1 生体試料中カミゼストラント濃度分析法 9
2.7.1.1.4.2.2 ヒト血漿中パルボシクリブ濃度分析法 11
2.7.1.1.4.2.3 ヒト血漿中アベマシクリブ濃度分析法 11
2.7.1.1.4.2.4 ヒト血漿中 ribociclib 濃度分析法 12
2.7.1.1.4.2.5 ヒト血漿中ミダゾラム濃度分析法 12
2.7.1.1.4.2.6 ヒト血漿中カルバマゼピン濃度分析法 13
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.1.2.1 生物薬剤学的評価に用いる薬物動態データを取得した個々の試験 13
2.7.1.2.1.1 相対バイオアベイラビリティ、食事の影響、及び絶対バイオアベイラビリティを検討した試験（D8530C00004 試験） 13
2.7.1.2.1.2 ADME 試験（D8532C00005 試験） 14
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.1.3.1 カミゼストラント製剤からのカミゼストラントのバイオアベイラビリティ 15
2.7.1.3.1.1 カミゼストラントの生物薬剤学特性 15
2.7.1.3.1.1.1 カミゼストラントの溶解性 15
2.7.1.3.1.1.2 カミゼストラントの膜透過性 15
2.7.1.3.1.2 臨床データ 16
2.7.1.3.1.3 Biopharmaceutics Classification System 16
2.7.1.3.1.4 カミゼストラントの相対バイオアベイラビリティ 16
2.7.1.3.2 バイオアベイラビリティに対する食事の影響 18
2.7.1.4 付録 20
2.7.1.4.1 第 I 相生物薬剤学試験の概要表 21
2.7.1.4.2 分析法の要約 21

表目次

表 1　試験一覧 5
表 2　臨床試験で使用したカミゼストラント製剤 7
表 3　相対バイオアベイラビリティ試験（D8530C00004 試験）で使用したカミゼストラント製剤 7
表 4　ヒト血漿中及び尿中カミゼストラント濃度分析法 10
表 5　[redacted] 錠及び [redacted] 錠を単回経口投与したときのカミゼストラントの曝露量の幾何平均比及び比の 90% CI（D8530C00004 試験、薬物動態解析対象集団） 17
表 6　[redacted] 錠を空腹時又は食後に単回経口投与したときのカミゼストラント曝露量の幾何平均比及び比の 90% CI（D8530C00004 試験、薬物動態解析対象集団） .. 19
表 7　各臨床試験で用いた分析法及びバリデーション報告書の概要 21
表 8　ヒト K_2-EDTA 血漿中カミゼストラント濃度測定に用いた AZ33HPP 法の分析性能の要約 23
表 9　ヒト K_2-EDTA 血漿中カミゼストラント濃度測定に用いた 98AZHPP 法の分析性能の要約 28
表 10　ヒト尿中のカミゼストラント濃度測定に用いた AZ33HUP 法の分析性能の要約 31
表 11　AZ33HPP 法と 98AZHPP 法のクロスバリデーションの要約 34
表 12　ヒト血漿中アベマシクリブ濃度測定に用いた ABERHPP 法の分析性能の要約 . 35
表 13　ヒト血漿中 ribociclib 濃度測定に用いた RIBOHPP 法の分析性能の要約 38
表 14　ヒト血漿中ミダゾラム濃度測定に用いた AZMMHPP 法の分析性能の要約 41
表 15　ヒト血漿中カルバマゼピン濃度測定に用いた CBAMHPC 法の分析性能の要約. 43
表 16　第 I 相試験で使用した他の薬物の生体試料中濃度分析法 45

略語及び専門用語一覧表

本臨床概要では、以下の略語及び専門用語を使用する。

略語及び専門用語	用語の説明（英語）	用語の説明（日本語）
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝、及び排泄
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time t	投与後 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{τ}/D	Dose normalised AUC_{τ}	用量で補正した AUC_{τ}
BCS	Biopharmaceutics Classification System	－
[redacted]	[redacted]	[redacted]
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{max}/D	Dose normalised C_{max}	用量で補正した C_{max}
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
[redacted]	[redacted]	[redacted]
IR	Intermediate release	即放
IS	Internal standard	内標準物質
K_2-EDTA	Dipotassium ethylenediaminetetraacetic	エチレンジアミン四酢酸二カリウム塩
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法
QC	Quality control	品質管理
[redacted]	[redacted]	[redacted]
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
USA	United States of America	米国

錠剤名	説明
[redacted] 錠	カミゼストラント 75 mg 即放性フィルムコーティング錠
[redacted] 錠	カミゼストラント 75 mg 即放性フィルムコーティング錠、市販予定の [redacted] 錠のプロトタイプ
[redacted] 錠	カミゼストラント 75 mg 即放性フィルムコーティング錠、市販用 [redacted] 錠

本概要で参照する試験

表 1　　試験一覧

Study (Study status/DCO)	Study design and population	Treatment groups and dose regimen	Number of participants planned/treated	Location in Module 5
D8530C00004 Relative bioavailability/food effect/absolute bioavailability study (Completed/[redacted]2021)	A Phase I, single-centre, open-label, randomised, single-dose study to determine the relative bioavailability of different oral camizestrant tablet formulations and a camizestrant oral solution, the effect of food on the PK of an oral camizestrant tablet formulation, and the absolute bioavailability of camizestrant following co-administration of an oral camizestrant tablet formulation with a single radiolabelled IV microdose of [^{14}C] camizestrant, in healthy post-menopausal female participants.	Cohorts 1 and 2: 4 administrations of the camizestrant 75 mg oral dose level Cohorts 3 and 4: 3 administrations of the camizestrant 300 mg oral dose level Participants received a single oral dose of camizestrant on up to 4 separate occasions, in either the fed or fasted state. It was planned that for half the participants, on 1 fasted dosing occasion, the oral dose would be co-administered with a radiolabelled IV microdose of [^{14}C] camizestrant 100 µg	Total: 32/32 Camizestrant 75 mg: 16/16 Camizestrant 300 mg: 16/16	5.3.1.2
D8532C00005 ADME Study (Completed/[redacted]2022)	A Phase I, single-centre, open-label, non-randomised, single-dose, single-period study to assess the mass balance recovery, metabolite profile and metabolite identification of [^{14}C] camizestrant after oral administration in healthy, post-menopausal female participants.	Single dose of 75 mg [^{14}C] camizestrant oral solution (NMT 0.67 MBq) on Day 1	6/6	5.3.3.1

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　緒言

本生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要は、内分泌療法による一次治療中にエストロゲン受容体 α 遺伝子変異が発現したホルモン受容体陽性（HR+）／ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性（HER2-）の局所進行又は転移乳癌を有する成人患者の治療として、AZD9833（以下、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（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）を併用投与するカミゼストラントの承認申請を裏付ける生物薬剤学データを示すものである。

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

75 mg 錠は、推奨用量であるカミゼストラント 75 mg を 1 日 1 回投与するために設計されている。

カミゼストラントの市販用製剤は、IR 錠の目標製品品質プロファイルを満たすように開発した。

2.7.1.1.1.1　カミゼストラントの生物薬剤学的特性

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

第 I 相、第 II 相、及び第 III 相試験で使用された [redacted] 錠は、[redacted]にて、第 III 相試験で使用された市販予定の [redacted] 錠と同等の *in vitro* [redacted]を示した。同様に、臨床開発を通じて使用した [redacted] 錠と、市販予定の [redacted] 錠のプロトタイプとして使用した [redacted] 錠は同じ *in vitro* [redacted]を示し、D8530C00004 試験にて同様の薬物動態プロファイルが示された。以上のことより、特に [redacted] 錠と [redacted] 錠のバイオアベイラビリティが同程度であることが示されていること、及び [redacted] 錠の[redacted]が [redacted]、[redacted] 錠と [redacted] 錠は臨床上同様の性能を示すと考えられる。

2.7.1.1.1.2　カミゼストラント製剤の開発及び臨床開発で使用した製剤

製剤開発は、カミゼストラントの物理化学的特性と、IR 錠の目標製品品質プロファイルに基づいて実施した。カミゼストラントの臨床試験で使用した製剤を表 2 に要約し、製剤間の相対バイオアベイラビリティを検討した試験（D8530C00004 試験）で使用した製剤を表 3 に示す。[redacted] によって製造した製剤と、市販用製剤の製造プロセスである [redacted] に相当する [redacted] によって製造した製剤間のブリッジングは D8530C00004 試験で実施した。臨床開発の全ての相について、すなわち以下に挙げる全ての種類の錠剤の組成は同じであり、市販用製剤の組成とも同一である。組成の詳細及び選択された賦形剤に関する開発過程は、2.3.P.2.2 項に記載する。

表 2　　臨床試験で使用したカミゼストラント製剤

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

表 3　　相対バイオアベイラビリティ試験（D8530C00004 試験）で使用したカミゼストラント製剤

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

カミゼストラントのフィルムコーティング錠は、その目標製品品質プロファイル（2.3.P.2 項 表 2 参照）に示された基準を満たすように開発された。

2.7.1.1.2　カミゼストラントの *in vitro* 試験

2.7.1.1.2.1　*In vitro* 溶出試験法の開発

pH 1.2～6.8 の範囲での溶出比較試験には、以下の溶出試験法を用いた（2.3.P.2 項 Attachment 1 参照）：

- pH 1.2、人工胃液（酵素不使用）900 mL、パドル法、75 rpm
- pH 4.5、50 mM 酢酸緩衝液 900 mL、パドル法、75 rpm
- pH 6.8、50 mM リン酸緩衝液 900 mL、パドル法、ピークベッセル、50 rpm

2.7.1.1.2.2　錠剤間のブリッジングのための *in vitro* [redacted]比較

相対バイオアベイラビリティ試験（D8530C00004 試験）で使用した [redacted] 錠及び [redacted] 錠の含量違いの各製剤、第 III 相試験で使用した [redacted] 錠及び市販用 [redacted] 錠について、[redacted]をカバーする試験液中で *in vitro* の[redacted]を比較してブリッジングした。

[redacted] 錠と [redacted] 錠間、及び [redacted] 錠と [redacted] 錠間の比較から、[redacted]の類似性が示された。

In vitro ブリッジングに関する詳細は、2.3.P.2.2 項を参照のこと。

2.7.1.1.3　第 I 相生物薬剤学試験

カミゼストラントの生物薬剤学的特性は、2 つの第 I 相試験、すなわち閉経後の健康女性治験参加者を対象とした相対バイオアベイラビリティ、食事の影響、及び絶対バイオアベイラビリティを検討した試験（D8530C00004 試験）並びに閉経後の健康女性治験参加者を対象とした ADME 試験（D8532C00005 試験）で評価した（詳細は表 1 参照）。

D8530C00004 試験では、閉経後の健康女性治験参加者を対象に、カミゼストラントを [redacted] 錠、[redacted] 錠、及び液剤として投与したときのカミゼストラントの曝露量を比較した。曝露量（C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{inf}）は [redacted] 錠、[redacted] 錠、及び液剤間で同程度であり、これら製剤変更がカミゼストラントの吸収に影響しないことが示された（詳細は 2.7.1.2.1.1 項参照）。本試験では、[redacted] 錠投与時の曝露量に対する高脂肪食の影響についても、一晩絶食後投与時と比較し検討した（D8530C00004 試験、詳細は 2.7.1.2.1.1 項参照）。カミゼストラントを高脂肪食摂取後に投与したときの曝露量（C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{inf}）は、空腹時に投与したときと同程度であった。したがって、カミゼストラントのバイオアベイラビリティは食事の影響を受けず、食事の有無にかかわらず投与可能である。また、本試験にて、カミゼストラントの [redacted] 錠 75 及び 300 mg での絶対バイオアベイラビリティ（90% CI）は、それぞれ 42.5%（36.8%～49.0%）及び 55.1%（48.5%～62.5%）と算出された（D8530C00004 試験の CSR Table 14.2.2.4 参照）。75 及び 300 mg コホートでの終末相における消失半減期の幾何平均値は、20～23 時間であった。

D8532C00005 試験において、閉経後の健康女性治験参加者に[^{14}C]-カミゼストラント 75 mg を単回経口投与したとき、投与量の 4.8%が未変化体のカミゼストラントとして、16.8%が総放射能として尿中に排泄された。全体として、総放射能の 65.1%（カミゼストラント及び代謝物の合計、詳細は 2.7.1.2.1.2 項参照）が糞便中に回収されたことから、経口カミゼストラントの主な消失経路は糞便中排泄であることが示された。糞便中では総放射能の 0.57%及び 14.3%のみがそれぞれ投与後 24 時間及び 48 時間で排泄され、大部分は投与後 48 時間から 192 時間の間に排泄された。

上記の生物薬剤学試験に加えて、臨床薬理試験（2.7.2 項）には、用量比例性、乳癌患者における曝露量、薬物相互作用、並びにその他の外因性及び内因性要因の薬物動態に対する影響に関するデータも記載されている。臨床薬理試験の一覧は、2.7.2 項の表 1 を参照のこと。臨床試験の一覧表は、5.2 項を参照のこと。

2.7.1.1.4　分析法

2.7.1.1.4.1　カミゼストラントの分析法

製剤中のカミゼストラントの分析法の詳細は、2.3.P.5.2 項を参照のこと。これらの分析法は医薬品規制調和国際会議 Q2 分析法バリデーション（ICH Q2）に従ってバリデートされている。溶出試験については、開発段階では使用目的に沿って適切にバリデートされた別の方法も使用した。これらの方法の詳細については、2.3.P.2 項 Attachment 1 を参照のこと。

2.7.1.1.4.2　生体試料中薬物濃度分析法

全ての生体試料中薬物濃度分析法について、臨床試験への使用に適していることを示すバリデーションが実施された。

2.7.1.1.4.2.1　生体試料中カミゼストラント濃度分析法

ヒト血漿中及び尿中カミゼストラント濃度分析法の開発並びにバリデーションは、AstraZeneca からの委託にて、[redacted]（[redacted]、[redacted]、[redacted], USA）で実施された。その後、ヒト血漿中濃度分析法を [redacted] ([redacted]) [redacted].に移管し、バリデーション及びクロスバリデーションを実施した。

ヒト血漿中及び尿中カミゼストラント濃度の測定に用いた、バリデートされた分析法の要約を表 4 に示す。

表 4　　ヒト血漿中及び尿中カミゼストラント濃度分析法

Method	Analyte	Matrix	Report No [a]	LLOQ ng/mL	Linear range ng/mL
AZ33HPP	Camizestrant	Plasma (K2-EDTA)	8388242 8388242 Addendum 1 8388242 Addendum 2 [b] 8388242 Addendum 3	0.500	0.500 to 500
98AZHPP	Camizestrant	Plasma (K2-EDTA)	8445246 [b]	0.500	0.500 to 500
AZ33HUP	Camizestrant	Urine treated with Triton X-100 solution (1:10)	8388243 8388243 Addendum 1 8388243 Addendum 2 8388243 Addendum 3	0.500	0.500 to 500

[a] Refers to Method Validation Reports, located in Module 5.3.1.4.

[b] Includes the cross-validation of methods AZ33HPP and 98AZHPP.

各臨床試験で使用した生体試料中薬物濃度分析法の概要を表 7 に示す。臨床試験で使用中の生体試料中薬物濃度分析法の性能は、各分析バッチにおいて試験試料とともに QC 試料を分析することによってモニターした。QC 試料の測定結果は、各試験の CSR の Appendix 中に報告されている。生体試料中薬物濃度分析法の性能の要約を AZ33HPP 法について表 8 に、98AZHPP 法について表 9 に、AZ33HUP 法について表 10 に示す。ヒト血漿中カミゼストラント濃度測定法の AZ33HPP 法は、[redacted]（[redacted], [redacted], USA）で開発及びバリデートされ、その後 [redacted] ([redacted]) [redacted].に移管、バリデート、及びクロスバリデートされた。クロスバリデーションのデータを表 11 に要約する。

全ての生体試料中カミゼストラント濃度分析法では、検量線用標準試料、QC 用試料、及び臨床試験の実試料（25 µL）に、[$^2H_6$]-カミゼストラント（別名[$^2H_6$] AZ14115469）を IS として添加し、タンパク質沈殿（血漿）又は検体希釈（尿）にて処理した。その後、試料中のカミゼストラントは LC-MS/MS で分離・検出した。検量線用標準試料での被験物質／IS ピーク面積比を用いて、$1/x^2$ 重み付け線形回帰分析により検量線を作成した。カミゼストラントの濃度は、各実試料中での面積比を、対応する検量線の面積比と比較することによって定量した。

全ての分析のバリデーションにて、スクリーニングしたマトリックス試料での各分析対象物質の保持時間に、測定に影響するような内因性物質又は併用薬による妨害ピークは認められなかった。これらの分析法は、選択性及びマトリックス効果を含む全てのバリデーション項目の判定基準を満たした。

バリデーションでの真度及び精度の要約並びに安定性データを AZ33HPP 法、98AZHPP 法、及び AZ33HUP 法について、それぞれ表 8、表 9、及び表 10 に示す。

2.7.1.1.4.2.2　ヒト血漿中パルボシクリブ濃度分析法

D8530C00001 試験でヒト血漿中パルボシクリブの測定に用いた分析法の性能は、各分析バッチにおいて試験試料とともに QC 試料を分析することによってモニターした。

検量線用標準試料、QC 用試料、及び臨床試験の実試料（50 µL）に IS として PF-00954847 を添加し、タンパク質沈殿（血漿）にて処理した。試料中のパルボシクリブを LC-MS/MS で分離・検出した。検量線用標準試料での被験物質／IS ピーク面積比を用いて、$1/x^2$ 重み付け線形回帰分析により検量線を作成した。パルボシクリブの濃度は、各実試料中での面積比を対応する検量線の面積比と比較することによって定量した。

全ての分析のバリデーションにて、スクリーニングしたマトリックス試料の各分析対象物質の保持時間に、測定に影響するような内因性物質による妨害ピークは認められなかった。これらの分析法は、選択性及びマトリックス効果を含む全てのバリデーション項目の判定基準を満たした。

血漿中パルボシクリブは、設定温度-20°C 及び-70°C での凍結／融解を最大 5 回繰り返しても十分な安定性を示した。

2.7.1.1.4.2.3　ヒト血漿中アベマシクリブ濃度分析法

D8530C00001 試験でヒト血漿中アベマシクリブの測定に用いた分析法の概要及び分析法の性能の要約を表 12 に示す。この分析法の性能は、各分析バッチにおいて試験試料とともに QC 試料を分析することによってモニターした。

検量線用標準試料、QC 用試料、及び臨床試験の実試料（25 µL）にアベマシクリブ-d8 を IS として添加し、タンパク質沈殿（血漿）により処理した。試料中のアベマシクリブを LC-MS/MS で分離・検出した。検量線用標準試料での被験物質／IS ピーク面積比を用いて、$1/x^2$ 重み付け線形回帰分析により検量線を作成した。アベマシクリブの濃度は、各実試料中での面積比に対応する検量線の面積比と比較することによって定量した。

全ての分析のバリデーションにて、スクリーニングしたマトリックス試料中の各分析対象物質の保持時間に、測定に影響するような内因性物質による妨害ピークは認められなかった。これらの分析法は、選択性及びマトリックス効果を含む全てのバリデーション項目の判定基準を満たした。

血漿中アベマシクリブは、凍結／融解（設定温度-10°C～-30°C 及び-60°C～-80°C）を最大 5 回繰り返しても十分な安定性を示した。バリデーションの真度及び精度の要約並びにその他の安定性データを表 12 に示す。

2.7.1.1.4.2.4　ヒト血漿中 ribociclib 濃度分析法

D8530C00001 試験でヒト血漿中 ribociclib の測定に用いた分析法の概要及び分析法の性能の要約を表 13 に示す。この分析法の性能は、各分析バッチにおいて試験試料とともに QC 試料を分析することによってモニターした。

検量線用標準試料、QC 用試料、及び臨床試験の実試料（25 µL）に IS として ribociclib-d6 を添加し、タンパク質沈殿（血漿）により処理した。試料中の ribociclib を LC-MS/MS で分離・検出した。検量線用標準試料での被験物質／IS ピーク面積比を用いて、$1/x^2$ 重み付け線形回帰分析により検量線を作成した。ribociclib の濃度は、各実試料中での面積比に対応する検量線の面積比と比較することによって定量した。

全ての分析のバリデーションにて、スクリーニングしたマトリックス試料中の各分析対象物質の保持時間に、測定に影響するような内因性物質又は併用薬による妨害ピークは認められなかった。これらの分析法は、選択性及びマトリックス効果を含む全てのバリデーション項目の判定基準を満たした。

血漿中 ribociclib は、凍結／融解（設定温度-10°C～-30°C 及び-60°C～-80°C）を最大 5 回繰り返しても十分な安定性を示した。バリデーションの真度及び精度の要約並びにその他の安定性データを表 13 に示す。

2.7.1.1.4.2.5　ヒト血漿中ミダゾラム濃度分析法

D8532C00006 試験でヒト血漿中ミダゾラムの測定に用いた分析法の概要及び分析法の性能の要約を表 14 に示す。この分析法の性能は、各分析バッチにおいて試験試料とともに QC 試料を分析することによってモニターした。

検量線用標準試料、QC 用試料、及び臨床試験の実試料（50 µL）に IS としてミダゾラム-d4 を添加し、タンパク質沈殿（血漿）により処理した。試料中のミダゾラム濃度は、LC-MS/MS で分離・検出した。検量線用標準試料での被験物質／IS ピーク面積比を用いて、$1/x^2$ 重み付け線形回帰分析により検量線を作成した。各分析対象物質の濃度は、各実試料中での面積比を対応する検量線の面積比と比較することによって定量した。

全ての分析のバリデーションにて、スクリーニングしたマトリックス試料中の各分析対象物質の保持時間に、測定に影響するような内因性物質による妨害ピークは認められなかった。これら

の分析法は、選択性及びマトリックス効果を含む全てのバリデーション項目の判定基準を満たした。

血漿中ミダゾラムは、凍結／融解（設定温度-10°C～-30°C 及び-60°C～-80°C）を最大 5 回繰り返しても十分な安定性を示した。バリデーションの真度及び精度の要約並びにその他の安定性データを表 14 に示す。

2.7.1.1.4.2.6　ヒト血漿中カルバマゼピン濃度分析法

D8532C00006 試験でヒト血漿中カルバマゼピンの測定に用いた分析法の概要及び分析法の性能の要約を表 15 に示す。この分析法の性能は、各分析バッチにおいて試験試料とともに QC 試料を分析することによってモニターした。

検量線用標準試料、QC 用検体、及び臨床試験の実試料（10 μL）に IS としてカルバマゼピン-d10 を添加し、保持型液－液抽出法（血漿）により処理した。試料中のカルバマゼピン濃度は、LC-MS/MS を分離・検出した。検量線用標準試料での被験物質／IS ピーク面積比を用いて、$1/x^2$ 重み付け線形回帰分析により検量線を作成した。各分析対象物質の濃度は、各実試料中での面積比を対応する検量線の面積比と比較することによって定量した。

全ての分析のバリデーションにて、スクリーニングしたマトリックス試料中の各分析対象物質の保持時間に、測定に影響するような内因性物質による妨害ピークは認められなかった。本分析法は、選択性及びマトリックス効果を含む全てのバリデーション項目の判定基準を満たした。

血漿中カルバマゼピンは、凍結／融解（設定温度-10°C～-30°C 及び-60°C～-80°C）を最大 5 回繰り返しても十分な安定性を示した。バリデーションの真度及び精度の要約並びにその他の安定性データを表 15 に示す。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本項に記載する生物薬剤学試験の一覧を表 1 に示す。

また、本項には、生物薬剤学試験で得られた主な結果の概要を記載する。D8530C00004 試験及び D8532C00005 試験の CSR は第 5 部を、個々の試験のまとめは 2.7.6 項を参照のこと。

2.7.1.2.1　生物薬剤学的評価に用いる薬物動態データを取得した個々の試験

本項では、閉経後の健康女性治験参加者を対象とした試験での薬物動態評価のうち、生物薬剤学に直接関連する内容に焦点を当てて要約する（相対バイオアベイラビリティ、食事の影響、及び絶対バイオアベイラビリティを検討した試験［D8530C00004 試験］については 2.7.1.2.1.1 項、ADME 試験［D8532C00005 試験］については 2.7.1.2.1.2 項参照）。薬物動態、薬力学、又は内因性要因の影響等、生物薬剤学評価以外の目的で検討したその他の試験については、臨床薬理試験 2.7.2 項でより詳細に考察する。

2.7.1.2.1.1　相対バイオアベイラビリティ、食事の影響、及び絶対バイオアベイラビリティを検討した試験（D8530C00004 試験）

相対バイオアベイラビリティ：

本試験では、閉経後の健康女性治験参加者を対象に、2 種類の用量（75 及び 300 mg）のカミゼストラント錠剤及び液剤（75 mg のみ）を空腹時に単回経口投与したときのカミゼストラントの相対バイオアベイラビリティを評価した（表 1 参照）。錠剤は [redacted] 錠又は [redacted] 錠を用いた。

- [redacted] 錠と [redacted] 錠を比較したときの曝露量は同程度であった。[redacted] 錠に対する [redacted] 錠の相対バイオアベイラビリティ（C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{inf} の幾何平均比［90% CI］）は、75 mg 用量（15 例）でそれぞれ 98.74%（87.42%～111.53%）、95.71%（90.93%～100.73%）、及び 97.41%（92.59%～102.48%）であり、300 mg 用量（15 例）でそれぞれ 96.64%（86.88%～107.50%）、99.33%（94.80%～104.08%）、及び 100.42%（96.16%～104.88%）であった。
- [redacted] 錠と液剤を用量 75 mg で比較したときの曝露量は同程度であり（15 例）、液剤に対する [redacted] 錠の相対バイオアベイラビリティ（C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{inf} の幾何平均比［90% CI］）は、それぞれ 97.47%（86.30%～110.09%）、103.02%（97.88%～108.43%）、及び 102.11%（97.05%～107.42%）であった。
- [redacted] 錠と液剤を用量 75 mg で比較したときの曝露量は同程度であり（15 例）、液剤に対する [redacted] 錠の相対バイオアベイラビリティ（C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{inf} の幾何平均比［90% CI］）は、それぞれ 96.24%（85.25%～108.65%）、98.59%（93.69%～103.75%）、及び 99.46%（94.56%～104.61%）であった。

食事の影響：

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

- 曝露量は 75 mg（16 例）及び 300 mg（15 例）のいずれの用量においても、食後投与と空腹時投与で同程度であり、食後投与の空腹時投与に対する C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{inf} の幾何平均比（90% CI）は、75 mg でそれぞれ 106.24%（94.33%～119.65%）、110.86%（105.46%～116.54%）、及び 109.79%（104.36%～115.50%）、300 mg でそれぞれ 115.89%（104.33%～128.72%）、103.39%（98.74%～108.27%）、及び 102.29%（98.00%～106.76%）であった。

絶対バイオアベイラビリティ：

閉経後の健康女性治験参加者を対象に、カミゼストラント [redacted] 錠を 75 又は 300 mg の用量で単回経口投与時に[^{14}C]-カミゼストラント（マイクロドーズ）の静脈内投与に併用することにより、絶対バイオアベイラビリティを検討した（各用量 6 例）。

- [redacted] 錠を 75 又は 300 mg 経口投与したときのカミゼストラントの絶対バイオアベイラビリティは、それぞれ 42.5%及び 55.1%と算出された。

D8530C00004 試験の詳細については、2.7.6 項の個々の試験のまとめを参照のこと。

2.7.1.2.1.2　ADME 試験（D8532C00005 試験）

本試験では、カミゼストラントのマスバランス及び代謝物プロファイルの評価、並びに代謝物同定を実施した（表 1 参照）。閉経後の健康女性治験参加者（6 例）それぞれに、[^{14}C]-カミゼス

トラント経口液剤 75 mg（0.67 MBq 以下）を単回投与した。血液試料は、放射能及びカミゼストラントの濃度測定、それらに基づく薬物動態パラメータ算出、並びに代謝物プロファイリング及び代謝物同定のために投与後 168 時間（全血中の総放射能の分析には 120 時間）まで採取した。尿試料は Day 1 から Day 8 まで、糞便試料は Day -1 から Day 8 まで採取した。

結果

- [^{14}C]-カミゼストラント 75 mg を単回経口投与したとき、投与後 432 時間までに投与された放射能の平均 82%が尿糞便中に回収された。
- 放射能の 65.1%（カミゼストラント及びその代謝物組成は、カミゼストラント：14.5%、M1 [AZ141161678]：14.5%、M41：5.0%、M46 [AZ14458713]及び M43：4.0%、M2 [AZ14108679]：3.6%、M40：2.5%、M44：1.8%、M42：0.7%、未同定代謝物［総放射能の 1%超］：6.5%、及びバックグラウンドレベルの未同定代謝物［総放射能の 1%未満］：11.9%）及び 16.8%がそれぞれ糞便中及び尿中に回収されたことから、カミゼストラント 75 mg を経口投与したときの主な消失経路は糞便中であることが示された。
- 糞便中に回収された放射能のうち、わずか 14.3%が投与後 48 時間までに排泄され、大部分は投与後 48～192 時間に排泄された。
- 投与量の約 4.8%が未変化体のままカミゼストラントとして尿中に排泄された。
- 血漿中において、カミゼストラントの AUC は放射能の AUC の 8.4%を占めた。

D8532C00005 試験の更なる詳細については、個々の試験のまとめ 2.7.6 項及び臨床薬理試験 2.7.2 項を参照のこと。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　カミゼストラント製剤からのカミゼストラントのバイオアベイラビリティ

2.7.1.3.1.1　カミゼストラントの生物薬剤学特性

カミゼストラントの生物薬剤学的特性は、主にカミゼストラント ■ 錠又は ■ 錠を投与して評価した。カミゼストラントの生物薬剤学的特性については、以下に考察する（2.3.P.2.1 項及び 2.3.P.2.2 項も参照）。

2.7.1.3.1.1.1　カミゼストラントの溶解性

カミゼストラントは二塩基性化合物であり、pKa 値は 4.78 及び 8.34 である。37℃の消化管の pH 範囲を示す水性液中での溶解度は高い（1.1 mg/mL 以上）。治療用量（75 mg）は、この pH 範囲で 250 mL 未満よりはるかに少ない液量に溶解する。カミゼストラントは、BCS（M9 Biopharmaceutics Classification System - Based Biowaivers 2021）による高溶解性の原薬である。

2.7.1.3.1.1.2　カミゼストラントの膜透過性

カミゼストラントの *in vitro* 膜透過性は、Caco-2 細胞を用いた双方向輸送で評価されている。見かけの膜透過係数は、ドナー側濃度 0.001、0.012、0.12、及び 0.4 mg/mL でそれぞれ 4.78、6.20、21.9、及び 29.0×10^{-6} cm/s と、高膜透過性マーカーであるミノキシジルより高いか、同程度であった。ミノキシジルの見かけの膜透過係数は 4.55×10^{-6} cm/s であった。

2.7.1.3.1.2　臨床データ

第 I 相試験である SERENA-1 試験（D8530C00001 試験）で、単回及び 1 日 1 回反復経口投与によってカミゼストラントは吸収され、t_{max}（中央値）は 2.17～3.89 時間であった。カミゼストラントを用量範囲 25～450 mg で単回及び反復投与したとき、カミゼストラントの C_{max} 及び AUC は用量比を上回る増加を示し、power model（log[C_{max} 又は AUC]=傾き×log[用量]+切片）を当てはめたときの傾きの推定値は 1.18～1.38 であった。カミゼストラント 25 mg に対する 75 mg の幾何最小二乗平均の比は、AUC_{τ}/D が 0.99（90% CI：0.77～1.27）、C_{max}/D が 1.08（90% CI：0.83～1.41）であり、90% CI が 1 を包含することから、75 mg までの用量で曝露量がほぼ用量に比例して増加することが示唆された。カミゼストラント 75 mg に対する 150 mg の幾何最小二乗平均の比は、AUC_{τ}/D が 1.25（90% CI：1.02～1.53）、C_{max}/D が 1.28（90% CI：1.04～1.58）であり、90% CI の下限値は 1 をわずかに上回る程度であったことから、75 mg 反復投与と 150 mg 反復投与の間でのカミゼストラント曝露量の非線形は臨床上問題となる程度ではなかった。

D8530C00004 試験では、[redacted] 錠と [redacted] 錠を比較したときの薬物動態は同様であった。更に、[redacted] 錠及び [redacted] 錠の薬物動態は液剤（75 mg のみで試験）と同様であったことから、カミゼストラントの吸収は溶解性に制限されず、製剤は経口バイオアベイラビリティに影響を及ぼさないことが示された。

2.7.1.3.1.3　Biopharmaceutics Classification System

カミゼストラントは、溶解性及び膜透過性の高い原薬である。カミゼストラントは BCS クラス I に分類されると考えられ、生物薬剤学的リスクは低い。詳細は 2.3.P.2.1 項及び 2.3.P.2.2 項を参照のこと。

2.7.1.3.1.4　カミゼストラントの相対バイオアベイラビリティ

第 III 相試験での [redacted] 錠から [redacted] 錠へのブリッジングは、[redacted]、[redacted]、及び [redacted] の工程で製造された錠剤間の *in vitro* 溶出プロファイルの類似性、並びに相対バイオアベイラビリティ試験（D8530C00004 試験）で [redacted] 錠と [redacted] 錠を比較したときの曝露量の類似性を示すデータに基づいた。

D8530C00004 試験では、一晩絶食下で 75 及び 300 mg を単回投与したときのカミゼストラントの曝露量は、[redacted] 錠と [redacted] 錠で同程度であった。75 mg 投与後の t_{max} の中央値（範囲）は、[redacted] 錠で 6（2.00～6.20）時間、[redacted] 錠で 4（2.00～6.04）時間であった。300 mg 投与後の t_{max} の中央値（範囲）は、[redacted] 錠で 2.007（2.00～8.00）時間、[redacted] 錠で 4（2.02～6.00）時間であった。

[redacted] 錠に対する [redacted] 錠の C_{max} 及び AUC の幾何平均比の点推定値は 1 に近かった。この解析により、[redacted] 錠と [redacted] 錠の曝露量は同程度であるという結論が支持された（表 5）。

表 5　　■■ 錠及び ■■ 錠を単回経口投与したときのカミゼストラントの曝露量の幾何平均比及び比の 90% CI（D8530C00004 試験、薬物動態解析対象集団）

		Test			Reference				
PK parameter	Comparison (test vs reference)	n	Adjusted geometric mean	90% CI of adjusted geometric mean	n	Adjusted geometric mean	90% CI of adjusted geometric mean	Point estimate of geometric mean ratio of test vs reference	90% CI of geometric mean ratio of test vs reference
Cmax (ng/mL)	75 mg ■■ tablet fasted vs 75 mg ■■ tablet fasted	15	31.7	27.2, 37.0	15	32.1	27.5, 37.5	98.74	87.42, 111.53
AUC0-t (ng·h/mL)		15	591	514, 680	15	617	537, 710	95.71	90.93, 100.73
AUC (ng·h/mL)		15	662	571, 768	15	680	586, 788	97.41	92.59, 102.48
Cmax (ng/mL)	300 mg ■■ tablet fasted vs 300 mg ■■ tablet fasted	15	182	165, 200	15	188	171, 207	96.64	86.88, 107.50
AUC0-t (ng·h/mL)		15	3000	2660, 3380	15	3020	2680, 3400	99.33	94.80, 104.08
AUC (ng·h/mL)		15	3240	2860, 3670	15	3230	2850, 3650	100.42	96.16, 104.88

Source: Table 11, Study D8530C00004 CSR, Module 5.3.1.2.

2.7.1.3.2　　バイオアベイラビリティに対する食事の影響

高脂肪食摂取後投与と一晩絶食後投与での曝露量が同程度であったことから、カミゼストラントは食事の有無にかかわらず投与可能であることが示された（表 6）。

表 6　　[redacted] 錠を空腹時又は食後に単回経口投与したときのカミゼストラント曝露量の幾何平均比及び比の 90% CI（D8530C00004 試験、薬物動態解析対象集団）

		Test			Reference				
PK parameter	Comparison (test vs reference)	n	Adjusted geometric mean	90% CI of adjusted geometric mean	n	Adjusted geometric mean	90% CI of adjusted geometric mean	Point estimate of geometric mean ratio of test vs reference	90% CI of geometric mean ratio of test vs reference
Cmax (ng/mL)	75 mg [redacted] tablet fed vs 75 mg [redacted] tablet fasted	16	33.7	28.9, 39.2	15	31.7	27.2, 37.0	106.24	94.33, 119.65
AUC0-t (ng·h/mL)		16	655	569, 754	15	591	514, 680	110.86	105.46, 116.54
AUC (ng·h/mL)		15	727	627, 843	15	662	571, 768	109.79	104.36, 115.50
Cmax (ng/mL)	300 mg [redacted] tablet fed vs 300 mg [redacted] tablet fasted	15	211	192, 231	15	182	165, 200	115.89	104.33, 128.72
AUC0-t (ng·h/mL)		15	3100	2750, 3490	15	3000	2660, 3380	103.39	98.74, 108.27
AUC (ng·h/mL)		15	3320	2930, 3750	15	3240	2860, 3670	102.29	98.00, 106.76

Source: Table 11, Study D8530C00004 CSR, Module 5.3.1.2.

2.7.1.4　付録

2.7.1.4.1　　第 I 相生物薬剤学試験の概要表

In vitro 溶出試験及び関連する結果の要約を品質の項に示す（2.3.P.2.2 項参照）。

臨床試験で得られた薬物動態パラメータの要約表を臨床薬理の概要に示す（2.7.2 項 Appendix A 参照）。

2.7.1.4.2　　分析法の要約

表 7　　各臨床試験で用いた分析法及びバリデーション報告書の概要

Study	Analyte	Matrix	Study validation report [a, b]
D8534C00001 (SERENA-6)	Camizestrant	Human plasma (K2-EDTA)	[redacted] Study No 8388242 and Addendums 1, 2, and 3 Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection.
D8530C00001 (SERENA-1)	Camizestrant	Human plasma (K2-EDTA)	[redacted] Study No 8388242 and Addendums 1, 2, and 3 Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection.
	Camizestrant	Human urine (treated with Triton X-100 solution [1:10])	[redacted] Study No 8388243 and Addendums 1, 2, and 3 Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection.
	Palbociclib	Human plasma (K2-EDTA)	[redacted] Validation Study No A5489006 and Addendums 1, 2, 3, 4, and 5 Validation of an HPLC-MS/MS Assay Method for the Determination of PD-0332991 and PF-05089326 in Human Dipotassium EDTA Human Plasma" (Dipotassium EDTA)
	Everolimus	Human whole blood (K2-EDTA)	[redacted] Study No 8442417 and Amendment 1 and Addendum 2 Validation of a Method for the Determination of Everolimus in Human Whole Blood by LC-MS/MS Detection (in Madison).
	Abemaciclib	Human plasma (K2-EDTA)	[redacted] Study No 8454444 and Addendums 1 and 2 Validation of a Method for the Determination of Abemaciclib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection.
	Ribociclib	Human plasma (K2-EDTA)	[redacted] Study No 8484639 and Addendums 1 and 2, Validation of a Method for the Determination of Ribociclib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection.
D8530C00002 (SERENA-2)	Camizestrant	Human plasma (K2-EDTA)	[redacted] Study No 8388242 and Addendums 1, 2, and 3 Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection.

表 7　　各臨床試験で用いた分析法及びバリデーション報告書の概要

Study	Analyte	Matrix	Study validation report [a, b]
D8530C00006 (Japan Phase I Study)	Camizestrant	Human plasma (K2-EDTA)	[redacted] Study No 8388242 and Addendums 1, 2, and 3 Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection.
D8530C00007 (China Phase I Study)	Camizestrant	Human plasma (K2-EDTA)	[redacted] Study No 8445246 Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Plasma by LC/MS/MS.
	Everolimus	Human whole blood (K2-EDTA)	[redacted] Study No 8473532 Validation of a Method for the Determination of Everolimus in Human Whole Blood by LC-MS/MS Detection.
D8530C00004	Camizestrant	Human plasma (K2-EDTA)	[redacted] Study No 8388242 and Addendums 1, 2, and 3 Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection.
	[^{14}C] camizestrant	Human plasma (K2-EDTA)	Analysis of [^{14}C] AZD9833 in human plasma samples using UPLC+AMS: method qualification
D8532C00002	Camizestrant	Human plasma (K2-EDTA)	[redacted] Study No 8388242 and Addendums 1, 2, and 3 Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection.
D8532C00003	Camizestrant	Human plasma (K2-EDTA)	[redacted] Study No 8388242 and Addendums 1, 2, and 3 Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection.
D8532C00005	Camizestrant	Human plasma (K2-EDTA)	[redacted] Study No 8388242 and Addendums 1, 2, and 3 Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection.
	Camizestrant	Human urine (treated with Triton X-100 solution [1:10])	[redacted] Study No 8388243 and Addendums 1, 2, and 3 Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection.
D8532C00006	Camizestrant	Human plasma (K2-EDTA)	[redacted] Study No 8388242 and Addendums 1, 2, and 3 Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection.
	Midazolam	Human plasma (K2-EDTA)	[redacted] Study No 8453622 and Addendum 1 Validation of a Method for the Determination of Midazolam in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection.

表 7　　各臨床試験で用いた分析法及びバリデーション報告書の概要

Study	Analyte	Matrix	Study validation report [a, b]
	Carbamazepine	Human plasma (K2-EDTA)	[redacted] Study No 8537341 and Addendum 1 Validation of a Method for the Determination of Carbamazepine in Human Plasma by LC-MS/MS Detection
D8530C00003 (SERENA-3)	Camizestrant	Human plasma (K2-EDTA)	[redacted] Study No 8388242 and Addendums 1, 2, and 3 Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection.

[a] Refer to Method Validation Reports, located in Module 5.3.1.4.

[b] LC-MS/MS methodology was used for all analytes except for [^{14}C] camizestrant which utilised UPLC+AMS methodology. The UPLC+AMS method was qualified and not validated.

表 8　　ヒト K_2-EDTA 血漿中カミゼストラント濃度測定に用いた AZ33HPP 法の分析性能の要約

Bioanalytical method validation report name and amendments	[redacted] Study No 8388242: Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection [redacted] Study No 8388242 Addendum 1: Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection – Report Addendum 1: Extended Matrix Frozen Stability Analysis. [redacted] Study No 8388242 Addendum 2: Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection – Report Addendum 2: Cross-validation of methods AZ33HPP and 98AZHPP and Interference Assessment of AZD9833 Glucuronide on AZD9833. [redacted] Study No 8388242 Addendum 3: Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection – Report Addendum 3: To Establish the Stability of Camizestrant in the Presence of AZD5305
Method description	A method (AZ33HPP) was validated for measuring camizestrant in human plasma (K2-EDTA). Samples were analysed using a 25 µL aliquot volume and processed by protein precipitation followed by LC/MS/MS. Camizestrant concentrations were calculated with a $1/x^2$ linear regression over a concentration range of 0.5 to 500 ng/mL using AZD9833-d6 as an IS. An API 500 (PE Sciex) was operated in the selected reaction monitoring mode under optimised conditions for detection of camizestrant positive ions formed by electrospray ionisation.

表 8　　ヒト K_2-EDTA 血漿中カミゼストラント濃度測定に用いた AZ33HPP 法の分析性能の要約

Materials used for calibration curve and concentration	Human plasma (K2-EDTA) Reference material: camizestrant Calibration standard concentrations: Camizestrant: 0.500, 1.00, 4.00, 15.0, 50.0, 200, 425, and 500 ng/mL		
Validated assay range	0.500 to 500 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Human plasma (K2-EDTA) Reference material: camizestrant QC levels: Camizestrant: 0.500, 1.50, 20.0, 200, 400, and 4000 ng/mL		
Minimum required dilutions	NA		
Source and lot of reagents	NA		
Regression model and weighting	Linear $1/x^2$		
Validation Parameters	**Method Validation Summary**		**Source Location[a]**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 6.2 of report 8388242
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ camizestrant	-2.2 to 2.2	Table 6.2 of report 8388242
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ camizestrant	1.7 to 7.8	Table 6.2 of report 8388242
QCs performance during accuracy and precision	Cumulative accuracy (%bias) in 18 QCs QCs for camizestrant	-6.0 to 0.0	Table 6.6 of report 8388242
	Inter-batch %CV QCs for camizestrant	2.0 to 7.2	Table 6.6 of report 8388242
	Total Error QCs for camizestrant	NA	NA
Selectivity and matrix effect	Camizestrant Matrix Effect at LLOQ (n = 6) %Bias -0.6, %RSD 2.2 Camizestrant MF low: MF = 0.958 to 1.06, IS = 0.975 to 1.07, IS normalised MF: 0.973 to 1.07 Camizestrant MF high: MF = 0.965 to 1.01, IS = 0.968 to 1.01, IS normalised MF: 0.984 to 1.01		Tables 6.10 and 6.11 of report 8388242

表 8　　ヒト K_2-EDTA 血漿中カミゼストラント濃度測定に用いた AZ33HPP 法の分析性能の要約

Interference and specificity	6 different lots tested No significant interference which affected the integrity of the data detected at the retention times of interest.	Figures 7.9 to 7.14 of report 8388242
Haemolysis effect	Single lot tested. No significant impact in samples evaluated with up to 2% haemolysis	Table 6.13 of report 8388242
Lipemic effect	Single lot tested. No significant impact in samples with hyperlipidaemia.	Table 6.14 of report 8388242
Dilution linearity and hook effect	NA	NA
Bench-top/process stability	Primary standard solutions, camizestrant: 6 hours at room temperature Intermediate solutions, camizestrant: 6 hours at room temperature IS working solution: AZD9833-d6 6 hours at room temperature Matrix bench top stability: 25 hours at room temperature Processed sample stability: refrigerated (2 to 8°C) for 286 hours Processed sample viability: refrigerated (2 to 8°C) for 298 hours Stability in whole blood: 2 Hours at room temperature or wet ice conditions	Table 6.15, 6.16, 6.17, 6.18, 6.21, 6.22, and 6.23 of report 8388242
Freeze-thaw stability	5 cycles at -10 to -30°C 5 cycles at -60 to -80°C	Table 6.19 of report 8388242
Long-term storage	344 days at -10 to -30°C 1093 days at -60 to -80°C	Table 6.5 of report 8388242 Addendum 1 and Table 7.13 of report 8388242 Addendum 2
Parallelism	NA	NA
Carry over	Carryover observed was not significant and did not affect the integrity of the data generated.	Figure 7.8 of report 8388242
Method Performance in Clinical Study D8530C00004 (Bioanalysis Report 8447062)		
Assay passing rate	26 of 27 analytical runs accepted for camizestrant	Table 9.1 of report 8447062
Standard curve performance	%RSD 3.7 to 7.2, %Bias -1.1 to 0.5	Table 9.3 of report 8447062
QC performance	%RSD 3.4 to 6.6, %Bias -2.8 to 5.0	Table 9.5 of report 8447062
Method reproducibility	146 of 147 incurred samples re-analysed, 99.3% met acceptance criteria 7.7% of total number of samples analysed	Table 9.10 of report 8447062
Study sample analysis/ stability	Samples analysed within proven stability	NA

表 8　　ヒト K_2-EDTA 血漿中カミゼストラント濃度測定に用いた AZ33HPP 法の分析性能の要約

Method Performance in Clinical Study D8532C00005 (Bioanalysis Report 8497124)		
Assay passing rate	2 of 2 analytical runs accepted for camizestrant	Table 10.1 of report 8497124
Standard curve performance	%RSD 0.7 to 1.8, %Bias -1.0 to 0.8	Table 10.3 of report 8497124
QC performance	%RSD 1.4 to 2.7, %Bias -1.5 to 2.0	Table 10.5 of report 8497124
Method reproducibility	Not required	NA
Study sample analysis/ stability	Samples analysed within proven stability	NA
Method Performance in Clinical Study D8530C00006 (Bioanalysis Report 8446349)		
Assay passing rate	4 of 4 analytical runs accepted for camizestrant	Table 9.1 of report 8446349
Standard curve performance	%RSD 2.1 to 6.9, %Bias -5.0 to 2.7	Table 9.3 of report 8446349
QC performance	%RSD 1.8 to 6.3, %Bias -3.1 to 5.3	Table 9.5 of report 8446349
Method reproducibility	24 of 24 incurred samples reanalysed, 100.0% met acceptance criteria, 10.6% of total number of samples analysed	Table 9.7 of report 8446349
Study sample analysis/ stability	Samples analysed within proven stability	NA
Method Performance in Clinical Study D8532C00003 (Bioanalysis Report 8507846)		
Assay passing rate	5 of 5 analytical runs accepted for camizestrant	Table 9.1 of report 8507846
Standard curve performance	%RSD 2.5 to 6.3, %Bias -5.3 to -2.0	Table 9.3 of report 8507846
QC performance	%RSD 3.9 to 8.3, %Bias -4.0 to -1.3	Table 9.5 of report 8507846
Method reproducibility	51 of 58 incurred samples reanalysed, 87.9% met acceptance criteria, 11.5% of total number of samples analysed	Table "1 RESULTS SUMMARY" of report 8507846
Study sample analysis/ stability	Samples analysed within proven stability	NA
Method Performance in Clinical Study D8532C00002 (Bioanalysis Report 8510724)		
Assay passing rate	10 of 10 runs met acceptance criteria	Table 9.1 of report 8510724
Standard curve performance	%RSD 2.9 to 6, %Bias -1.5 to 2.2	Table 9.3 of report 8510724
QC performance	%RSD 4.6 to 6.1, %Bias 0.1 to 1.9	Table 9.5 of report 8510724
Method reproducibility	42 of 44 incurred samples reanalysed, 95.5% met acceptance criteria, 10.6% of total number of samples analysed	Table 9.7 of report 8510724
Study sample analysis/ stability	Samples analysed within proven stability	NA
Method Performance in Clinical Study D8532C00006 (Bioanalysis Report 8541539 [Part A])		
Assay passing rate	2 of 3 runs met acceptance criteria	Table 11.1 of report 8541539
Standard curve performance	%RSD 1.6 to 4.0, %Bias -3.2 to 4.0	Table 11.5 of report 8541539

表 8　　ヒト K_2-EDTA 血漿中カミゼストラント濃度測定に用いた AZ33HPP 法の分析性能の要約

QC performance	%RSD 1.5 to 3.0, %Bias -2.8 to 2.7	Table 11.11 of report 8541539
Method reproducibility	Not required	NA
Study sample analysis/ stability	Samples analysed within proven stability	NA
Method Performance in Clinical Study D8530C00001 (Bioanalysis Report 8395364 – Clinical Subject Groups A-K/L)		
Assay passing rate	85 of 92 regressed runs met acceptance criteria	Table 14.1 of report 8395364
Standard curve performance	%RSD 3.7 to 6.0, %Bias -2.2 to 1.5	Table 14.8 of report 8395364
QC performance	%RSD 4.5 to 6.9, %Bias 0.0 to 2.0	Table14.20 of report 8395364
Method reproducibility	295 of 301, 98.0% met acceptance criteria	Table 14.33 of report 8395364
Study sample analysis/ stability	Samples analysed within proven stability	NA
Method Performance in Clinical Study D8530C00001 (Bioanalysis Report 8395364 – Clinical Subject Groups A-D)		
Assay passing rate	AZD9833: 56 of 60 runs met acceptance criteria	Table 10.1 of report 8395364
Standard curve performance	%RSD 3.4 to 6.1 %Bias -2.8 to 1.6	Table 10.4 of report 8395364
QC performance	%RSD 4.1 to 6.7 %Bias 0.5 to 4.0	Table 10.8 of report 8395364
Method reproducibility	190 of 191, 99.5% met acceptance criteria	Table 10.13 of report 8395364
Study sample analysis/ stability	Samples analysed within proven stability	NA
Method Performance in Clinical Study D8530C00001 (Bioanalysis Report 8395364 – Clinical Subject Groups E-J)		
Assay passing rate	84 of 93 regressed runs met acceptance criteria	Table 9.1 of report 8395364
Standard curve performance	%RSD 3.6 to 6.1 %Bias -2.2 to 1.4	Table 9.4 of report 8395364
QC performance	%RSD 4.4 to 7.3 %Bias 0.0 to 2.0	Table 9.8 of report 8395364
Method reproducibility	238 of 241, 98.8% met acceptance criteria	Table 9.12 of report 8395364
Study sample analysis/ stability	NA	NA
Method Performance in Clinical Study D8530C00002 (Bioanalysis Report 8420875)		
Assay passing rate	6 of 7 analytical runs accepted for camizestrant	Table 9.1 of report 8420875
Standard curve performance	%RSD 2.3 to 6.6, %Bias -0.9 to 1.1	Table 9.3 of report 8420875
QC performance	%RSD 2.5 to 4.1, %Bias -2.2 to 0.6	Table 9.5 of report 8420875
Method reproducibility	Not required	NA
Study sample analysis/ stability	Samples analysed within proven stability	NA
Method Performance in Clinical Study D8530C00003 (Bioanalysis Report 8442579)		
Assay passing rate	10 of 12 analytical runs accepted for camizestrant	Table 9.1 of report 8442579
Standard curve performance	%RSD 2.5 to 5.6, %Bias -1.4 to 0.8	Table 9.3 of report 8442579

表 8　　ヒト K_2-EDTA 血漿中カミゼストラント濃度測定に用いた AZ33HPP 法の分析性能の要約

QC performance	%RSD 3.3 to 8.2, %Bias -0.9 to 1.4	Table 9.5 of report 8442579
Method reproducibility	13 of 13 incurred samples reanalysed, 100.0% met acceptance criteria, 5.0% of total number of samples analysed (Deviation to the sample analysis plan and reported)	Table 9.7 of report 8442579
Study sample analysis/ stability	Samples analysed within proven stability	NA
Method Performance in Clinical Study D8534C00001 (Bioanalysis Report 8457052)		
Assay passing rate	14 of 18 runs met acceptance criteria for camizestrant	Table 9.1 of report 8472131
Standard curve performance	%RSD 3.0 to 7.3, %Bias -2.9 to 1.4	Table 9.3 of report 8472131
QC performance	%RSD 2.7 to 8.3, %Bias -0.3 to 3.1	Table 9.5 of report 8472131
Method reproducibility	69 of 71, 97.2% met acceptance criteria	Table 9.7 of report 8472131
Study sample analysis/ stability	Samples analysed within proven stability	NA
Method Performance in Clinical Study D8532C00006 (Bioanalysis Report 8541540 [Part B])		
Assay passing rate	10 of 11 runs met acceptance criteria	Table 11.1 of report 8541540
Standard curve performance	%RSD 4.4 to 6.2, %Bias -2.2 to 2.2	Table 11.5 of report 8541540
QC performance	%RSD 6.6 to 14.4, %Bias -3.5 to 2.0	Table 11.11 of report 8541540
Method reproducibility	81 of 83 incurred samples reanalysed, 97.6% met acceptance criteria, 10.7% of total number of samples analysed	Table 11.16 of report 8541540
Study sample analysis/ stability	Samples analysed within proven stability	NA

[a] Refer to Method Validation Reports, located in Module 5.3.1.4.

表 9　　ヒト K_2-EDTA 血漿中カミゼストラント濃度測定に用いた 98AZHPP 法の分析性能の要約

Bioanalytical method validation report name and amendments	[redacted] Study No 8445246: Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Plasma by LC/MS/MS
Method description	A method (98AZHPP) was validated for measuring camizestrant in human plasma (K2-EDTA). Samples were analysed using a 25 µL aliquot volume and processed by protein precipitation followed by LC/MS/MS. Camizestrant concentrations were calculated with a $1/x^2$ linear regression over a concentration range of 0.5 to 500 ng/mL using AZD9833-d6 as an IS. An API 5500 (PE Sciex) was operated in the selected reaction monitoring mode under optimised conditions for detection of camizestrant positive ions formed by electrospray ionisation.

表 9　　ヒト K_2-EDTA 血漿中カミゼストラント濃度測定に用いた 98AZHPP 法の分析性能の要約

Materials used for calibration curve and concentration	Human plasma (K2-EDTA) Reference material: camizestrant Calibration standard concentrations: Camizestrant: 0.500, 1.00, 4.00, 15.0, 50.0, 200, 425, and 500 ng/mL		
Validated assay range	0.500 to 500 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Human plasma (K2-EDTA) Reference material: camizestrant QC levels: Camizestrant: 0.500, 1.50, 20.0, 200, 400, and 4000 ng/mL		
Minimum required dilutions	NA		
Source and lot of reagents	NA		
Regression model and weighting	Linear $1/x^2$		
Validation Parameters	**Method Validation Summary**		**Source Location[a]**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 7.2 of report 8445246
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ camizestrant	-2.0% to 4.0%	Table 7.2 of report 8445246
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ camizestrant	1.4% to 4.6%	Table7.2 of report 8445246
QCs performance during accuracy and precision	Cumulative accuracy (%bias) in 6 QCs QCs for camizestrant	-2.3% to 1.0%	Table 7.6 of report 8445246
	Inter-batch %CV QCs for camizestrant	4.2% to 6.0%	Table 7.6 of report 8445246
	Total Error QCs for camizestrant	NA	NA

表 9　　ヒト K_2-EDTA 血漿中カミゼストラント濃度測定に用いた 98AZHPP 法の分析性能の要約

Selectivity and matrix effect	6 different lots tested Camizestrant Matrix effect (LLOQ): %RSD 7.4, %Bias -5.4 to 9.2 Camizestrant Matrix effect (Chinese Population): low: %RSD 3.8, %Bias -3.3 to 7.3 Camizestrant Matrix effect (Chinese Population): high: %RSD 3.9, %Bias -7.8 to 3.0 Camizestrant MF low: MF = 0.933 to 1.03, IS = 0.946 to 1.02, IS normalised MF: 0.964 to 1.06, %RSD 3.9 Camizestrant MF high: MF = 0.932 to 0.995, IS = 0.938 to 1.01, IS normalised MF: 0.973 to 1.01, %RSD 1.3	Tables 7.10, 7.26, and 7.11 of report 8445246
Interference and specificity	6 different lots tested No interference greater than acceptable limits detected at the retention times of interest.	Figures 8.7 to 8.14 of report 8445246
Haemolysis effect	Single lot tested. No significant impact in samples evaluated with up to 2% haemolysis.	Table 7.13 of report 8445246
Lipemic effect	Single lot tested. No significant impact in samples with hyperlipidaemia.	Table 7.14 of report 8445246
Dilution linearity and hook effect	NA	NA
Bench-top/process stability	Primary standard solutions: AZD983: refrigerated (2 to 8°C) 220 days, at least 24 hours room temperature. Intermediate solutions: AZD9833: refrigerated (2 to 8°C) 219 days, room temperature at least 24 hours IS working solution: AZD9833-d6 at least 24 hours at room temperature Matrix bench top stability: 26 hours at room temperature Processed sample stability: refrigerated (2 to 8°C) for 118 hours Stability in whole blood: 2 hours at room temperature or on wet ice	Table 7.15 to 7.20, 7.24 and 7.25 of report 8445246

表 9　　ヒト K_2-EDTA 血漿中カミゼストラント濃度測定に用いた 98AZHPP 法の分析性能の要約

Freeze-thaw stability	5 cycles at -10 to -30°C, 5 cycles at -60 to -80°C	Table 7.21 of report 8445246
Long-term storage	344 days at -10 to -30°C, 1093 days at -60 to -80°C	Table 6.5 of report Addendum 1 8388242 and Table 7.13 Addendum 2 8388242
Parallelism	NA	NA
Carry over	There was no evidence of carryover within the chromatographic regions of the analyte and IS.	Figure 8.8 of report 8445246
Method Performance in Clinical Study D8530C00007 (Bioanalysis Report 8461357)		
Assay passing rate	7 of 11 runs met acceptance criteria	Table 10.1 of report 8461357
Standard curve performance	%RSD 3.0 to 5.1, %Bias -2.4 to 1.6	Table 10.4 of report 8461357
QC performance	%RSD 2.7 to 6.1, %Bias 0.3 to 1.9	Table 10.8 of report 8461357
Method reproducibility	60 of 60 incurred samples reanalysed, 100.0% met acceptance criteria, 10.9% of total number of samples analysed	Table 10.13 of report 8461357
Study sample analysis/ stability	Samples analysed within proven stability	NA

[a] Refer to Method Validation Reports, located in Module 5.3.1.4.

表 10　　ヒト尿中のカミゼストラント濃度測定に用いた AZ33HUP 法の分析性能の要約

Bioanalytical method validation report name and amendments	[redacted] Study No 8388243: Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection [redacted] Study No 8388243 Addendum 1: Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection – Report Addendum 1: Matrix Frozen Stability Analysis. [redacted] Study No 8388243 Addendum 2: Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection – Report Addendum 2: Matrix Frozen Stability Analysis. [redacted] Study No 8388243 Addendum 3: Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection – Report Addendum 3: Untreated Matrix Stability Evaluation

表 10　　ヒト尿中のカミゼストラント濃度測定に用いた AZ33HUP 法の分析性能の要約

Method description	A method (AZ33HUP) was validated for measuring camizestrant in human urine (urine treated with Triton X-100 solution [1:10]). Samples were analysed using a 25 µL aliquot volume and processed by sample dilution followed by LC/MS/MS. Camizestrant concentrations were calculated with a $1/x^2$ linear regression over a concentration range of 0.5 to 500 ng/mL using AZD9833-d6 as an IS. An API 500 (PE Sciex) was operated in the selected reaction monitoring mode under optimised conditions for detection of camizestrant positive ions formed by electrospray ionisation.		
Materials used for calibration curve and concentration	Human urine (treated with Triton X-100 solution [1:10]) Reference material: camizestrant Calibration standard concentrations: Camizestrant: Equivalent Final Concentration in Untreated Urine, 0.500, 1.00, 4.00, 15.0, 50.0, 200, 425, and 500 ng/mL		
Validated assay range	0.500 to 500 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Human Urine (treated with Triton X-100 solution [1:10]) Reference material: camizestrant QC levels: Camizestrant: Equivalent final concentration in untreated urine, 0.500, 1.50, 20.0, 200, 400, and 4000 ng/mL (at 100x dilution factor)		
Minimum required dilutions	NA		
Source and lot of reagents	NA		
Regression model and weighting	Linear $1/x^2$		
Validation Parameters	**Method Validation Summary**		**Source Location[a]**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 6.2 of report 8388243
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ camizestrant	-2.0 to 2.0	Table 6.2 of report 8388243
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ camizestrant	1.7 to 5.9	Table 6.2 of report 8388243
QCs performance during accuracy and precision	Cumulative accuracy (%bias) in 6 QCs QCs for camizestrant	-4.0 to -1.0	Table 6.6 of report 8388243
	Inter-batch %CV QCs for camizestrant	2.7 to 10.2	Table 6.6 of report 8388243
	Total Error QCs for camizestrant	NA	Table 6.6 of report 8388243

表 10　　ヒト尿中のカミゼストラント濃度測定に用いた AZ33HUP 法の分析性能の要約

Selectivity and matrix effect	6 different lots tested Matrix effect at 0.500 ng/mL, %Bias 1.4, %RSD 1.4 Camizestrant MF low: MF = 0.736 to 0.997, IS = 0.717 to 0.999, IS normalised MF: 0.980 to 1.05 Camizestrant MF high: MF = 0.829 to 0.981, IS = 0.877 to 1.01, IS normalised MF: 0.931 to 0.995	Tables 6.10 and 6.11 of report 8388243
Interference and specificity	6 different lots tested No significant interference detected at the retention times of interest which affected the integrity of the data.	Figures 7.9 to 7.14 of report 8388243
Haemolysis effect	NA	NA
Lipemic effect	NA	NA
Dilution linearity and hook effect	NA	NA
Bench-top/process stability	Primary standard solutions, camizestrant: 6 hours at room temperature (表 8) Intermediate solutions, camizestrant: 6 hours at room temperature (表 8) IS working solution, AZD9833-d6: 6 hours at room temperature (表 8) Matrix bench top stability: camizestrant 25 hours at room temperature Processed sample stability: camizestrant 196 hours at 2 to 8°C Processed sample viability: camizestrant 226 hours at 2 to 8°C Non treated urine: camizestrant 24 hours at room temperature	Table 6.12, 6.15, 6.16, and 6.18 of report 8388243
Freeze-thaw stability	5 cycles at -10 to -30°C 5 cycles at -60 to -80°C	Table 6.13 of report 8388243
Long-term storage	339 days at -10 to -30°C 1090 days at -60 to -80°C	Table 6.5 of report 8388243 Addendum 1 and Table 6.5 of Addendum 2
Parallelism	NA	NA
Carry over	No significant interference detected at the retention times of interest which affected the integrity of the data.	Figure 7.8 of report 8388243

表 10　　ヒト尿中のカミゼストラント濃度測定に用いた AZ33HUP 法の分析性能の要約

Method Performance in Clinical Study D8532C00005 (Bioanalysis Report 8497124)		
Assay passing rate	2 of 2 runs met acceptance criteria	Table 10.1 of report 8497124
Standard curve performance	%RSD 0.7 to 2.5, %Bias -1.0 to 0.8	Table 10.3 of report 8497124
QC performance	%RSD 1.4 to 2.7, %Bias -1.5 to 2.0	Table 10.5 of report 8497124
Method reproducibility	NA	NA
Study sample analysis/ stability	Samples analysed within proven stability	NA
Method Performance in Clinical Study D8530C00001 (Bioanalysis Report 8395364 - Clinical Subject Groups A-D)		
Assay passing rate	15 of 18 runs met acceptance criteria	Table 10.1 of report 8395364
Standard curve performance	%RSD 3.2 to 6.5, %Bias -2.4 to 2.0	Table 10.15 of report 8395364
QC performance	%RSD 3.2 to 10.6, %Bias -1.0 to 2.7	Table 10.17 of report 8395364
Method reproducibility	Not Required but analysed inadvertently 20 of 21 incurred samples reanalysed, 95.2% met acceptance criteria	Table 13.2 of report 8395364
Study sample analysis/ stability	Samples analysed within proven stability	NA

[a] Refer to Method Validation Reports, located in Module 5.3.1.4.

表 11　　AZ33HPP 法と 98AZHPP 法のクロスバリデーションの要約

Bioanalytical method validation report name	Validation of a Method for the Determination of AZD9833 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection Addendum No. 2	
Changes in method	No changes to method	
New validated assay range if any	NA	
Validation parameters	**Cross-validation Performance**	**Source Location[a]**

表 11　　AZ33HPP 法と 98AZHPP 法のクロスバリデーションの要約

Standard calibration curve performance during cross-validation sample analysis	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ: AZ33HPP 98AZHPP	0.5 to 500 ng/mL -3.3% to 5.0% -4.7% to 4.8%	Table 8.1 and Table 8.3 of Report Addendum 2 8388242
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ: AZ33HPP 98AZHPP	NA (n = 2) NA (n = 2)	Table 8.1 and Table 8.3 of Report Addendum 2 8388242
QCs performance during cross-validation sample analysis	Cumulative accuracy (% bias) in 2 QCs at 5 levels: AZ33HPP 98AZHPP	-1.5 to 2.0 -8.0 to 5.3	Table 8.1 and Table 8.3 of Report Addendum 2 8388242
	Inter-batch % CV: AZ33HPP 98AZHPP	NA (n = 2) NA (n = 2)	Table 8.1 and Table 8.3 of Report Addendum 2 8388242
	Percent total error	NA	NA
Cross-validation	Number of spiked and incurred samples analysed	42 Relative % Difference -12.1 to 6.7 (one incurred sample result -15.6)	Table 8.2 of Report Addendum 2 8388242
List other parameters	6 < LLOQ samples	All < LLOQ	Table 8.2 of Report Addendum 2 8388242

[a]　Refer to Method Validation Reports, located in Module 5.3.1.4.

表 12　　ヒト血漿中アベマシクリブ濃度測定に用いた ABERHPP 法の分析性能の要約

Bioanalytical method validation report name and amendments	[redacted] Study No 8454444: Validation of a Method for the Determination of Abemaciclib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection. [redacted] Study No 8454444 Addendum 1: Validation of a Method for the Determination of Abemaciclib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection - Report Addendum 1: Matrix Frozen Stability Analysis and Stored Solution Stability Evaluation. [redacted] Study No 8454444 Addendum 2: Validation of a Method for the Determination of Abemaciclib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection - Report Addendum 2: Matrix Frozen Stability Analysis.

表 12　　ヒト血漿中アベマシクリブ濃度測定に用いた ABERHPP 法の分析性能の要約

Method description	A method was validated for measuring abemaciclib in human plasma (K2-EDTA). Samples were analysed using a 25 µL aliquot volume and processed by protein precipitation followed by LC-MS/MS. Abemaciclib concentrations were calculated with a $1/x^2$ linear regression over a concentration range of 2.00 to 500 ng/mL using abemaciclib-d8 as an IS. An API 5500 (PE Sciex) was operated in the selected reaction monitoring mode under optimised conditions for detection of abemaciclib positive ions formed by electrospray ionisation.		
Materials used for calibration curve and concentration	Human plasma (K2-EDTA) Reference material: abemaciclib Calibration standard concentrations: Abemaciclib: 2.00, 4.00, 10.0, 30.0, 100. 250, 450, 500 ng/mL		
Validated assay range	2.00 to 500 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Human plasma (K2-EDTA) Reference material: abemaciclib QC levels: Abemaciclib 2.00, 6.00, 40.0, 250, 400, 4000 ng/mL		
Minimum required dilutions	NA		
Source and lot of reagents	NA		
Regression model and weighting	Linear $1/x^2$		
Validation Parameters	**Method Validation Summary**		**Source Location[a]**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 6.2 of report 8454444
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ abemaciclib	-3.5 to 5.0	Table 6.2 of report 8454444
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ abemaciclib	2.5 to 11.9	Table 6.2 of report 8454444
QCs performance during accuracy and precision	Cumulative accuracy (%bias) in 6 QCs QCs for abemaciclib	-6.5 to 3.2	Table 6.4 of report 8454444
	Inter-batch %CV QCs for abemaciclib	2.8 to 6.4	Table 6.4 of report 8454444
	Total Error QCs for abemaciclib	NA	NA

表 12　　ヒト血漿中アベマシクリブ濃度測定に用いた ABERHPP 法の分析性能の要約

Selectivity and matrix effect	6 different lots tested Matrix effect at 2 ng/mL, %Bias 3.0, %RSD 5.2 (n = 1 per lot) Abemaciclib matrix effect low QC: %Bias -9.5 to 4.8, %RSD 3.7 to 13.6 (n = 3 per lot) Abemaciclib matrix effect high QC: %Bias -6.8 to -2.0, %RSD 1.2 to 6.3 (n = 3 per lot) Abemaciclib MF low QC: 1.02 to 1.15, IS 1.03 to 1.12, IS normalised 0.972 to 1.03 Abemaciclib MF high QC: 1.03 to 1.08, IS 1.01 to 1.05, IS normalised 1.00 to 1.03	Table 6.8 and 6.9 of report 8454444 and Table 6.5 of report 8454444 Addendum 1
Interference and specificity	6 different lots tested No interference greater than acceptable limits detected at the retention times of interest.	Figure 7.9 to 7.14 of report 8454444
Haemolysis effect	Passes acceptance criteria	Table 6.11 of report 8454444
Lipemic effect	Passes acceptance criteria	Table 6.12 of report 8454444
Dilution linearity and hook effect	NA	NA
Bench-top/process stability	Primary standard solutions: Abemaciclib at 1.00 mg/mL prepared in DMSO: Methanol (50:50): 129 days at 2°C to 8°C and 27 hours at room temperature Intermediate solutions: Abemaciclib at 80000 ng/mL prepared in Methanol: Water (50:50): 22 days at 2°C to 8°C and 27 hours at room temperature Matrix: 28 hours (Low and High QC) 37 hours (DiQC) at room temperature Whole Blood: 2 hours at room temperature, 2 hours on wet ice Processed Sample Stability: 120 hours at 2°C to 8°C (LoQC) Processed Sample Viability: 129 hours at 2°C to 8°C	Tables 6.13 to 6.17, 6.20 and 6.21 of report 8454444 Table 6.5 of report 8454444 Addendum 1 and Table 6.6 and Table 6.9 of report 8454444 Addendum 2
Freeze-thaw stability	5 cycles at -10°C to -30°C 5 cycles at -60°C to -80°C	Table 6.18 of report 8454444
Long-term storage	410 days at -10°C to -30°C 817 days at -60°C to -80°C	Table 6.6 of Addendum 1 and Table 6.8 of Addendum 2 of report 8454444
Parallelism	NA	NA
Carry over	Passes acceptance criteria	NA
Method Performance in Clinical Study D8530C00001 (Bioanalysis Report 8395364 – Clinical Subject Groups A-K/L)		

表 12　　ヒト血漿中アベマシクリブ濃度測定に用いた ABERHPP 法の分析性能の要約

Assay passing rate	18 of 21 regressed runs met acceptance criteria	Table 14.16 of report 8395364
Standard curve performance	%RSD 4.3 to 5.7, %Bias -2.3 to 2.4	Table 14.10 of report 8395364
QC performance	%RSD 6.1 to 8.8, %Bias -1.8 to 3.5	Table 14.23 of report 8395364
Method reproducibility	86.1% of repeat and original results were within 20% of each other. (Pass: 62, Fail: 10)	Table 14.34 of report 8395364
Study sample analysis/ stability	Samples analysed within proven stability	NA
Method Performance in Clinical Study D8530C00001 (Bioanalysis Report 8395364 – Clinical Subject Groups E-J)		
Assay passing rate	8 of 10 runs met acceptance criteria	Table 9.7 of report 8395364
Standard curve performance	%RSD 3.7 to 6.2, %Bias -2.3 to 3.0	Table 9.5 of report 8395364
QC performance	%RSD 7.7 to 10.5, %Bias -2.8 to 4.8	Table 9.9 of report 8395364
Method reproducibility	Not required	NA
Study sample analysis/ stability	Samples analysed within proven stability	NA

[a] Refer to Method Validation Reports, located in Module 5.3.1.4.

表 13　　ヒト血漿中 ribociclib 濃度測定に用いた RIBOHPP 法の分析性能の要約

Bioanalytical method validation report name and amendments	[redacted] Study No 8484639: Validation of a Method for the Determination of Ribociclib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection. [redacted] Study No 8484639 Addendum 1: Validation of a Method for the Determination of Ribociclib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection - Report Addendum 1: Matrix Frozen Stability Evaluation. [redacted] Study No 8484639 Addendum 2: Validation of a Method for the Determination of Ribociclib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection - Report Addendum 2: Matrix Frozen Stability Confirmatory Evaluation.
Method description	A method was validated for measuring ribociclib in human plasma (K2-EDTA). Samples were analysed using a 25 µL aliquot volume and processed by protein precipitation followed by LC-MS/MS. Ribociclib concentrations were calculated with a $1/x^2$ linear regression over a concentration range of 5.00 to 2500 ng/mL using ribociclib-d6 as an IS. An API 5000 (PE Sciex) was operated in the selected reaction monitoring mode under optimised conditions for detection of ribociclib and ribociclib-d6 positive ions formed by electrospray ionisation.

表 13　　ヒト血漿中 ribociclib 濃度測定に用いた RIBOHPP 法の分析性能の要約

Materials used for calibration curve and concentration	Human plasma (K2-EDTA) Reference material: ribociclib IS: ribociclib-d6 Ribociclib standard concentrations: 5.00, 10.0, 30.0, 100, 300, 1000, 2000, 25000 ng/mL		
Validated assay range	5.00 to 2500 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Human plasma (K2-EDTA) Reference material: ribociclib QC levels: Ribociclib: 5.00, 15.0, 125, 1250, 1880, 37500 ng/mL		
Minimum required dilutions	NA		
Source and lot of reagents	NA		
Regression model and weighting	Linear $1/x^2$		
Validation Parameters	**Method Validation Summary**		**Source Location[a]**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 6.2 of report 8484639
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ ribociclib	-2.1 to 1.3	Table 6.2 of report 8484639
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ ribociclib	2.4 to 4.4	Table 6.2 of report 8484639
QCs performance during accuracy and precision	Cumulative accuracy (%bias) in 6 QCs QCs for ribociclib	-5.1 to -2.0	Table 6.4 of report 8484639
	Inter-batch %CV QCs for ribociclib	3.5 to 8.5	Table 6.4 of report 8484639
	Total Error QCs for ribociclib	NA	NA
Selectivity and matrix effect	6 different lots tested Matrix effect at 5 ng/mL, %Bias -5.4 to -0.2 (n = 1 per lot) Ribociclib MF low QC: 0.992 to 1.08, IS 0.992 to 1.08, IS normalised 0.987 to 1.01 Ribociclib MF high QC: 1.00 to 1.03, IS 1.00 to 1.03, IS normalised 0.981 to 1.00		Table 6.7 and 6.8 of report 8484639
Interference and specificity	6 different lots tested No interference greater than acceptable limits detected at the retention times of interest.		Figures 7.8 to 7.13 of report 8484639
Haemolysis effect	Passes acceptance criteria		Table 6.10 of report 8484639

表 13　　ヒト血漿中 ribociclib 濃度測定に用いた RIBOHPP 法の分析性能の要約

Lipemic effect	Passes acceptance criteria	Table 6.10 of report 8484639
Dilution linearity and hook effect	NA	NA
Bench-top/process stability	Primary standard solutions: 1.00 mg/mL prepared in Methanol: Water (50:50 v/v): 25 days at 2°C to 8°C and 24 hours at room temperature Intermediate solutions: 0.100 µg/mL prepared in Methanol: Water (50:50): 25 days at 2°C to 8°C and 24 hours at room temperature Matrix: 24 hours (Low and High QC) 24 hours at room temperature Whole blood: 3 hours at room temperature Processed Sample Stability: 331 hours at 2°C to 8°C Processed Sample Viability: 335 hours at 2°C to 8°C	Table 6.12 to 6.16 and 6.19 to 6.21 of report 8484639
Freeze-thaw stability	5 cycles at -10°C to -30°C 5 cycles at -60°C to -80°C	Table 6.17 of report 8484639
Long-term storage	456 days at -10°C to -30°C 451 days at -60°C to -80°C	Table 6.5 of Addendum 1 to report 8484639
Parallelism	NA	NA
Carry over	Passes acceptance criteria	NA
Method Performance in Clinical Study D8530C00001 (Bioanalysis Report 8395364 – Clinical Subject Groups A-K/L)		
Assay passing rate	19 of 21 regressed runs met acceptance criteria	Table 14.17 of report 8395364
Standard curve performance	%RSD 2.6 to 4.9, %Bias -3.7 to 3.0	Table 14.11
QC performance	%RSD 3.5 to 6.1, %Bias 0.0 to 1.3	Table 14.24
Method reproducibility	96 of 101, 95.0% met acceptance criteria 10.5% of total number of samples analysed	Table 14.35
Study sample analysis/ stability	Samples analysed within known stability	NA

[a] Refer to Method Validation Reports, located in Module 5.3.1.4.

表 14　　ヒト血漿中ミダゾラム濃度測定に用いた AZMMHPP 法の分析性能の要約

Bioanalytical method validation report name and amendments	[redacted] Study No 8453622: Validation of a Method for the Determination of Midazolam in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection. [redacted] Study No 8453622 Addendum 1: Validation of a Method for the Determination of Midazolam in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection - Report Addendum 1: Method Transfer and Long-Term Stability Validation Procedures.		
Method description	A method was validated for measuring midazolam in human plasma (K2-EDTA). Samples were analysed using a 50 µL aliquot volume and processed by supported liquid extraction followed by LC-MS/MS. Midazolam concentrations were calculated with a $1/x^2$ linear regression over a concentration range of 0.0500 to 50.0 ng/mL using midazolam-d4 as an IS. An API 5500 (PE Sciex) was operated in the selected reaction monitoring mode under optimised conditions for detection of midazolam and midazolam-d4 positive ions formed by electrospray ionisation.		
Materials used for calibration curve and concentration	Human plasma (K2-EDTA) Reference material: midazolam IS: midazolam-d4 Calibration standard concentrations: 0.0500, 0.100, 0.400, 1.5, 6.00, 24.0, 45.0, 50.0 ng/mL		
Validated assay range	0.0500 to 50 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Human plasma (K2-EDTA) Reference material: midazolam QC levels: Midazolam: 0.0500, 0.150, 2.00, 25.0, 40.0, 800 ng/mL		
Minimum required dilutions	NA		
Source and lot of reagents	NA		
Regression model and weighting	Linear $1/x^2$		
Validation Parameters	**Method Validation Summary**		**Source Location[a]**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 6.2 of report 8453622
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ midazolam	-3.1 to 1.8	Table 6.2 of report 8453622
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ midazolam	2.0 to 4.7	Table 6.2 of report 8453622
QCs performance during accuracy and precision	Cumulative accuracy (%bias) in 6 QCs QCs for midazolam	-3.0 to 0.3	Table 6.4 of report 8453622
	Inter-batch %CV QCs for midazolam	2.3 to 5.2	Table 6.4 of report 8453622

表 14　　ヒト血漿中ミダゾラム濃度測定に用いた AZMMHPP 法の分析性能の要約

	Total Error QCs for midazolam	NA	NA
Selectivity and matrix effect	6 different lots tested Matrix effect at 0.005 ng/mL, %Bias 6.6, %RSD 9.3 (n = 1 per lot) Midazolam MF: low QC 0.947 to 1.03: IS 0.984 to 1.01, IS normalised 0.938 to 1.04 Midazolam MF: high QC 0.982 to 0.996, IS 0.978 to 1.01, IS normalised 0.987 to 1.01		Table 6.9 and 6.10 of report 8453622
Interference and specificity	6 different lots tested No interference greater than acceptable limits detected at the retention times of interest.		Figure 7.3 to 7.15 of report 8453622
Haemolysis effect	Passes acceptance criteria		Table 6.12 of report 8453622
Lipemic effect	Passes acceptance criteria		Table 6.13 of report 8453622
Dilution linearity and hook effect	NA		NA
Bench-top/process stability	Stock solution: midazolam at 100 ug/mL in methanol 196 days at 2°C to 8°C Stock solution: midazolam-d4 at 10 ug/mL in methanol 365 days at -30°C Intermediate solutions: midazolam at 4000 ng/mL prepared in methanol: 28 days at 2°C to 8°C, 20 hours at room temperature IS working solution midazolam-d4 at 5.00 ng/mL prepared in methanol:water (50:50), 20 hours at room temperature Matrix bench-top stability 24 hours at room temperature Processed sample stability 262 hours at 2°C to 8°C Processed sample viability 269 hours at 2°C to 8°C		Table 6.14 to 6.17, 6.20, 6.21 and 6.22 of report 8453622
Freeze-thaw stability	5 cycles at -10°C to -30°C 5 cycles at -60°C to -80°C		Table 6.18 of report 8453622
Long-term storage	500 days at -10°C to -30°C 500 days at -60°C to -80°C		Table 6.7 and 6.8 of report 8453622 Addendum 1
Parallelism	NA		NA
Carry over	Passes acceptance criteria		NA
Method Performance in Clinical Study D8532C00006 (Bioanalysis Report – 8541539 Part A)			
Assay passing rate	15 of 15 runs met acceptance criteria for midazolam		Table 11.1 of report 8541539

表 14　　ヒト血漿中ミダゾラム濃度測定に用いた AZMMHPP 法の分析性能の要約

Standard curve performance	%RSD 1.6 to 4.9, %Bias -1.0 to 0.8	Table 11.6 of report 8541539
QC performance	%RSD 1.6 to 4.3, %Bias -0.5 to 0.4	Table 11.12 of report 8541539
Method reproducibility	62 of 62, 100.0% met acceptance criteria	Table 11.17 of report 8541539
Study sample analysis/ stability	Samples analysed within proven stability	NA

[a] Refer to Method Validation Reports, located in Module 5.3.1.4.

表 15　　ヒト血漿中カルバマゼピン濃度測定に用いた CBAMHPC 法の分析性能の要約

Bioanalytical method validation report name and amendments	[redacted] Study No 8537341: Validation of a Method for the Determination of Carbamazepine in Human Plasma by LC-MS/MS Detection [redacted] Study No 8537341 Addendum 1: Validation of a Method for the Determination of Carbamazepine in Human Plasma by LC-MS/MS Detection	
Method description	A method was validated for measuring carbamazepine in human plasma (K2-EDTA). Samples were analysed using a 10 µL aliquot volume and processed by supported liquid extraction followed by LC-MS/MS. Carbamazepine concentrations were calculated with a $1/x^2$ linear regression over a concentration range of 50.0 to 50000 ng/mL using carbamazepine-d_{10} as an IS.	
Materials used for calibration curve and concentration	Human plasma (K2-EDTA) Reference material: Carbamazepine IS: Carbamazepine-d_{10} Calibration standard concentrations: 50.0, 100, 400, 1600, 7500, 25000, 45000 and 50000 ng/mL	
Validated assay range	50.0 to 50000 ng/mL	
Material used for QCs and concentration	Human plasma (K2-EDTA) Reference material: Carbamazepine QC levels: Carbamazepine: 50.0, 150, 1800, 20000, 40000 and 250000 ng/mL	
Minimum required dilutions	NA	
Source and lot of reagents	NA	
Regression model and weighting	Linear $1/x^2$	
Validation Parameters	**Method Validation Summary**	**Source Location[a]**

表 15　　ヒト血漿中カルバマゼピン濃度測定に用いた CBAMHPC 法の分析性能の要約

Standard calibration curve performance during accuracy and precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 6.2 of report 8537341
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ carbamazepine	-2.5 to 2.8	Table 6.2 of report 8537341
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ carbamazepine	2.1 to 5.5	Table 6.2 of report 8537341
QCs performance during accuracy and precision	Cumulative accuracy (%bias) in 6 QCs QCs for carbamazepine	-4.7 to 2.5	Table 6.4 of report 8537341
	Inter-batch %CV QCs for carbamazepine	2.1 to 5.1	Table 6.4 of report 8537341
	Total Error QCs for carbamazepine	NA	NA
Selectivity and matrix effect	6 different lots tested Matrix effect at 150 ng/mL, %Bias -7.3 to -2.0, %RSD 0.4 to 5.0 (n = 3 per lot) Matrix effect at 40000 ng/mL, %Bias -1.0 to 3.0, %RSD 1.0 to 2.7 (n = 3 per lot)		Table 6.7 of report 8537341
Interference and specificity	6 different lots tested No interference greater than acceptable limits detected at the retention times of interest.		Figure 7.3 to 7.15 of report 8537341
Haemolysis effect	Passes acceptance criteria		Table 6.8 of report 8537341
Lipemic effect	Passes acceptance criteria		Table 6.9 of report 8537341
Dilution linearity and hook effect	NA		NA
Bench-top/process stability	Stock solution: carbamazepine at 10 mg/mL in Acetonitrile: DMSO (50:50): 19 days at 2°C to 8°C and 24 hours at room temperature Intermediate solutions: carbamazepine at 1250 ng/mL prepared in Acetonitrile: DMSO (50:50): 17 days at 2°C to 8°C, 24 hours at room temperature Matrix bench-top stability 25 hours at room temperature Processed sample stability 96 hours at 2°C to 8°C Processed sample viability 100 hours at 2°C to 8°C		Table 6.11 to 6.15, 6.18, 6.19 of report 8537341
Freeze-thaw stability	5 cycles at -10°C to -30°C 5 cycles at -60°C to -80°C		Table 6.16 of report 8537341

表 15　　ヒト血漿中カルバマゼピン濃度測定に用いた CBAMHPC 法の分析性能の要約

Long-term storage	386 days at -10°C to -30°C (LQC and HQC) 38 days at -10°C to -30°C (DQC) 386 days at -60°C to -80°C (LQC, HQC, DQC)	Table 6.17 of report 8537341 and table 6.5 of report 8537341 Addendum 1
Parallelism	NA	NA
Carry over	Passes acceptance criteria	NA
Method Performance in Clinical Study D8532C00006 (Bioanalysis Report – 8541540 [Part B])		
Assay passing rate	4 of 4 runs met acceptance criteria for carbamazepine	Table 11.1 of report 8541540
Standard curve performance	%RSD 1.5 to 4.3, %Bias -2.6 to 2.8	Table 11.6 of report 8541540
QC performance	%RSD 1.3 to 10.1, %Bias -0.6 to 3.0	Table 11.12 of report 8541540
Method reproducibility	30 of 31, 96.8% met acceptance criteria 12.9% of total number of samples analyzed	Table 11.17 of report 8541540
Study sample analysis/ stability	Samples analysed within proven stability	NA

[a] Refer to Method Validation Reports, located in Module 5.3.1.4.

表 16　　第 I 相試験で使用した他の薬物の生体試料中濃度分析法

Analyte	Clinical Study	Method name and analytical technique	Matrix	Report name [a]	LLOQ	Validated assay range
Everolimus	D8530C00001 D8530C00007	EVRLHBP LC-MS/MS	Human whole blood (K2-EDTA)	D8530C00001: [redacted] Study No 8442417 and Amendment 1 and Addendum 2 Validation of a Method for the Determination of Everolimus in Human Whole Blood by LC-MS/MS Detection (in Madison). D8530C00007: [redacted] ([redacted]) Study No 8473532 Validation of a Method for the Determination of Everolimus in Human Whole Blood by LC-MS/MS Detection.	0.500 ng/mL	0.500 - 500 ng/mL

表 16　　第 I 相試験で使用した他の薬物の生体試料中濃度分析法

Analyte	Clinical Study	Method name and analytical technique	Matrix	Report name [a]	LLOQ	Validated assay range
[^{14}C]-camizestrant	D8530C00004	P9759_01 UPLC+AMS [b]	Human plasma (K2-EDTA)	Determination of [^{14}C] AZD9833 in human plasma samples using UPLC+AMS: method qualification	1.10 mBq/mL	1.10 - 220 mBq/mL [b]

[a] Refer to Method Validation Report; located in Section 5.3.1.4.

[b] The UPLC+AMS method used to quantify [^{14}C] AZD9833 concentrations in human plasma was qualified.

第 2 部　CTD の概要

一般名：カミゼストラント

版番号：■

2.7.2　臨床薬理試験
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
本概要で参照する試験 10
本概要で参照する解析 13
2.7.2.1 背景及び概観 14
2.7.2.1.1 臨床薬理試験の概要 14
2.7.2.1.1.1 ヒト生体試料試験の概要 14
2.7.2.1.1.2 臨床薬理試験の概要 14
2.7.2.1.1.2.1 PBPK モデリングの概要 15
2.7.2.1.1.2.2 母集団薬物動態解析の概要 16
2.7.2.1.1.2.3 曝露－有効性解析及び曝露－安全性解析の概要 16
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.2.2.1 個々の試験の記述的要約 17
2.7.2.2.1.1 癌患者を対象とした試験 17
2.7.2.2.1.1.1 SERENA-6 試験 17
2.7.2.2.1.1.2 SERENA-1 試験：D8530C00001 試験（パート A、B、C、D、G、H、K、及び L） 18
2.7.2.2.1.1.3 SERENA-2 試験：D8530C00002 試験 25
2.7.2.2.1.1.4 国内第 I 相試験：D8530C00006 試験 27
2.7.2.2.1.1.5 中国第 I 相試験：D8530C00007 試験 28
2.7.2.2.1.1.6 SERENA-3 試験：D8530C00003 試験 29
2.7.2.2.1.2 健康治験参加者を対象とした試験 31
2.7.2.2.1.2.1 イトラコナゾールとの DDI 試験：D8532C00003 試験 31
2.7.2.2.1.2.2 ミダゾラム及びカルバマゼピンとの DDI 試験：D8532C00006 試験 32
2.7.2.2.1.2.3 ヒト ADME 試験：D8532C00005 試験 34
2.7.2.2.1.2.4 肝機能障害者を対象とした試験：D8532C00002 試験 36
2.7.2.2.1.2.5 相対バイオアベイラビリティ、食事の影響、及び絶対バイオアベイラビリティを検討した試験：D8530C00004 試験 37
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 39
2.7.2.3.1 健康治験参加者におけるカミゼストラントの薬物動態 39
2.7.2.3.1.1 吸収 42
2.7.2.3.1.2 分布 42
2.7.2.3.1.3 代謝及び排泄 43
2.7.2.3.2 癌患者におけるカミゼストラントの薬物動態 49
2.7.2.3.2.1 単回投与したときの薬物動態 49
2.7.2.3.2.1.1 吸収 49
2.7.2.3.2.1.2 分布 52
2.7.2.3.2.1.3 代謝及び排泄 52
2.7.2.3.2.1.4 用量比例性 53

2.7.2.3.2.2　反復投与したときの薬物動態 55
2.7.2.3.2.2.1　吸収 55
2.7.2.3.2.2.2　反復投与後の累積性 55
2.7.2.3.2.3　カミゼストラントの薬物動態に関する全体的な要約 58
2.7.2.3.2.4　患者における母集団薬物動態評価 58
2.7.2.3.3　カミゼストラントの薬物動態に対する内因性要因の影響 61
2.7.2.3.3.1　人種及び民族 61
2.7.2.3.3.2　年齢 63
2.7.2.3.3.3　腎機能障害 63
2.7.2.3.3.4　肝機能障害 64
2.7.2.3.3.5　性別 69
2.7.2.3.3.6　体重 69
2.7.2.3.4　カミゼストラントの薬物動態に対する外因性要因の影響 70
2.7.2.3.4.1　食事 70
2.7.2.3.4.2　喫煙又はその他のニコチン製品の使用 71
2.7.2.3.4.3　薬物相互作用 71
2.7.2.3.4.3.1　カミゼストラントが被相互作用薬となる可能性 71
2.7.2.3.4.3.2　カミゼストラントが相互作用薬となる可能性 72
2.7.2.3.4.3.3　CYP3A、CYP2C9、CYP2C19、及び UGT1A4 の被相互作用薬又は相互作用薬としてのカミゼストラントの DDI の要約 78
2.7.2.3.4.3.4　胃内 pH を変化させる薬物 79
2.7.2.3.4.3.5　アベマシクリブ、パルボシクリブ、及び ribociclib と併用したときのカミゼストラントの薬物動態 80
2.7.2.3.5　カミゼストラントを単剤投与したときの薬力学、薬物動態／薬力学関係、及び曝露／反応関係 83
2.7.2.3.5.1　SERENA-6 試験の用量選択 83
2.7.2.3.5.2　SERENA-6 試験の曝露－有効性及び曝露－安全性の要約 84
2.7.2.3.5.2.1　QTcI に対するカミゼストラントの曝露の影響 86
2.7.2.4　用量設定 89
2.7.2.5　特別な試験 90
2.7.2.6　付録 90

表目次

表 1　試験一覧 10
表 2　*In vitro* 試験一覧 11
表 3　解析一覧 13
表 4　臨床薬理試験の概要 17
表 5　SERENA-1 試験の構成 19
表 6　SERENA-2 試験：少数時点で測定したカミゼストラントの血漿中濃度 26

表 7 健康治験参加者にカミゼストラントを単回経口投与したときの薬物動態パラメータの要約 40
表 8 癌患者を対象としたカミゼストラント単剤を単回投与したときの薬物動態パラメータの要約 50
表 9 SERENA-2 試験のサイクル 1 Day 15 における血漿中濃度（ng/mL）を用量で補正した値 53
表 10 カミゼンストラント単剤を反復投与したときの薬物動態パラメータの要約（SERENA-1 試験サイクル 1 Day 15、国内第 I 相試験、及び中国第 I 相試験） 56
表 11 Child-Pugh 分類による軽度、中等度、及び重度の肝機能障害を有する治験参加者、並びに肝機能が正常な治験参加者におけるカミゼストラント 75 mg を単剤及び ribociclib 併用下で 1 日 1 回投与したときの単回投与での実測値及び定常状態での予測値 66
表 12 *In vitro* 試験及び Basic 法又は静的モデルに基づくカミゼストラントの臨床 DDI の可能性の評価 73
表 13 CYP3A4/5 及び UGT1A4 の阻害薬又は誘導薬と併用したときのカミゼストラント（75 mg 1 日 1 回）への相互作用の PBPK モデルに基づく予測値及び臨床 DDI 試験の実測値の要約 75
表 14 カミゼストラント（75 mg 1 日 1 回）による相互作用の PBPK モデルによる予測値及び臨床 DDI 試験の実測値の要約 77
表 15 サイクル 1 Day 15 におけるカミゼストラントを単剤投与したとき、パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブと併用投与したときの薬物動態パラメータ 81
表 16 濃度－QTcI 解析によるカミゼストラントの $C_{max,ss}$ の幾何平均値及びΔQTcI の 90% CI 上限の予測値 87
表 A1 SERENA-6 試験：カミゼストラントの薬物濃度 91
表 A2 ER+/HER2-進行乳癌患者にカミゼストラント単剤投与したときのカミゼストラントの薬物動態パラメータ（FTIH 試験、パート A 及び B） 96
表 A3 ER+/HER2-進行乳癌患者にカミゼストラント及びパルボシクリブを併用投与したときのカミゼストラントの薬物動態パラメータ（FTIH 試験、パート C 及び D） 98
表 A4 ER+/HER2-進行乳癌患者にカミゼストラント及びアベマシクリブを併用投与したときのカミゼストラントの薬物動態パラメータ（FTIH 試験、パート G 及び H） 101
表 A5 ER+/HER2-進行乳癌患者にカミゼストラント及び ribociclib を併用投与したときのカミゼストラントの薬物動態パラメータ（FTIH 試験、パート K 及び L） 103
表 A6 日本人女性の ER+/HER2-乳癌患者にカミゼストラントを投与したときの薬物動態パラメータ 105
表 A7 中国人の ER+/HER2-転移乳癌患者にカミゼストラント単剤を単回及び反復投与したときのカミゼストラントの薬物動態パラメータ 107

表 A8　SERENA-3 試験：カミゼストラントの薬物動態パラメータ 109
表 A9　閉経後の健康女性治験参加者に[^{14}C]-カミゼストラントを経口投与したときの全血及び血漿中の薬物動態パラメータ 110
表 A10　閉経後の健康女性治験参加者にカミゼストラントを単剤及びイトラコナゾール併用下で経口投与したときのカミゼストラントの薬物動態パラメータ 111
表 A11　閉経後の健康女性治験参加者にミダゾラムを単剤及びカミゼストラントを併用下で経口投与したときのミダゾラムの薬物動態パラメータ 113
表 A12　閉経後の健康女性治験参加者にカミゼストラントを単剤及びカルバマゼピン併用下で経口投与したときのカミゼストラントの薬物動態パラメータ 114
表 A13　肝機能が正常な治験参加者又は中等度／重度の肝機能障害を有する治験参加者にカミゼストラントを単回経口投与したときのカミゼストラントの血漿薬物動態パラメータ 115
表 A14　閉経後の健康女性治験参加者に[^{14}C]-カミゼストラントを単回静脈内投与及びカミゼストラント単回経口投与を併用したときのカミゼストラントの血漿中の薬物動態パラメータ 116
表 A15　アベマシクリブ単剤の単回投与及びカミゼストラント 150 mg と併用反復投与したときのアベマシクリブの曝露量の比較 118
表 A16　カミゼストラントとの併用療法でのカミゼストラント用量別の、パルボシクリブ（125 mg）の曝露量：サイクル 1 Day 15 119

図目次

図 1　ヒト ADME 試験において[^{14}C]-カミゼストラント 75 mg を単回経口投与したときのカミゼストラント及び総放射能の血漿中濃度推移 44
図 2　[^{14}C]-カミゼストラント 75 mg を単回経口投与したときの総放射能の尿糞便中累積排泄率（算術平均±SD） 45
図 3　ヒトに[^{14}C]-カミゼストラントを投与したときに生成が確認された代謝物の推定構造（ヒト ADME 試験） 47
図 4　SERENA-1 試験のパート A においてカミゼストラント単剤を単回経口投与したときのカミゼストラントの血漿中濃度推移（幾何平均値±SD） 52
図 5　カミゼストラント単剤を単回投与したときの用量で補正した血漿中 C_{max} 及び AUC パラメータの個別値（SERENA-1 試験のパート A、サイクル 1 Day 15、薬物動態解析対象集団） 54
図 6　SERENA-1 試験のパート A においてカミゼストラントを反復経口投与したときの血漿中カミゼストラント濃度推移（幾何平均値±SD、片対数表示） 55
図 7　母集団薬物動態解析で解析した共変量のフォレストプロット 60
図 8　カミゼストラント単剤及びカミゼストラントとアベマシクリブ若しくはパルボシクリブとの併用との併合、又はカミゼストラントと ribociclib を併用投与した患者におけるカミゼストラントの AUC_{ss} に対する人種の影響 62

図 9　カミゼストラント単剤及びカミゼストラントとアベマシクリブ若しくはパルボシクリブとの併用との併合、又はカミゼストラントと ribociclib を併用投与した患者におけるカミゼストラントの AUC_{ss} に対する民族の影響 62
図 10　カミゼストラント単剤及びカミゼストラントとアベマシクリブ若しくはパルボシクリブとの併用との併合、又はカミゼストラントと ribociclib を併用投与した患者におけるカミゼストラントの AUC_{ss} に対する年齢の影響 63
図 11　カミゼストラント単剤及びカミゼストラントとアベマシクリブ若しくはパルボシクリブとの併用との併合、又はカミゼストラントと ribociclib を併用投与した患者におけるカミゼストラントの AUC_{ss} に対する腎機能障害の影響 64
図 12　カミゼストラント単剤及びカミゼストラントとアベマシクリブ若しくはパルボシクリブとの併用との併合、又はカミゼストラントと ribociclib を併用投与した患者におけるカミゼストラントの AUC_{ss} に対するベースライン時の肝機能の影響 69
図 13　カミゼストラント単剤及びカミゼストラントとアベマシクリブ若しくはパルボシクリブとの併用との併合、又はカミゼストラントと ribociclib を併用投与した患者におけるカミゼストラントの AUC_{ss} に対する体重の影響 70
図 14　カミゼストラント単剤及びカミゼストラントとアベマシクリブ若しくはパルボシクリブとの併用との併合、又はカミゼストラントと ribociclib を併用投与した患者におけるカミゼストラントの AUC_{ss} に対する胃内 pH を変化させる薬物の影響 80
図 15　カミゼストラントを単剤投与したとき、パルボシクリブ、アベマシクリブ、又は ribociclib と併用投与したときのカミゼストラントの AUC_{ss} の比較 82
図 16　AUC_{ss} の四分位数で層別化したカミゼストラント投与後の PFS の Kaplan-Meier 曲線 85
図 17　カミゼストラント 75、150、及び 300 mg 単剤を 1 日 1 回反復投与したときのカミゼストラントの血漿中濃度と ΔQTcI の関係 87
図 B1　ribociclib（400 及び 600 mg）のカミゼストラント 75 mg 併用下での薬物濃度の経時的推移と母集団薬物動態モデルによる ribociclib 単剤 400 及び 600 mg でのシミュレーションの重ね合わせ図 120
図 B2　パルボシクリブ（125 mg、21 日間投与／7 日間休薬）のカミゼストラント 75、150、及び 300 mg 併用下での薬物濃度の経時的推移と母集団薬物動態モデルによるパルボシクリブ単剤 125 mg でのシミュレーションの重ね合わせ図121
図 B3　アベマシクリブ 150 mg 1 日 2 回のカミゼストラント 75 及び 150 mg 併用下での薬物濃度の経時的推移と母集団薬物動態モデルによるアベマシクリブ単剤 150 mg のシミュレーションの重ね合わせ図 122

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明（英語）	用語の説明（日本語）
^{14}C	Carbon-14	炭素 14
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収、分布、代謝、及び排泄
AI	Aromatase inhibitor	アロマターゼ阻害薬
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-8}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 8 hours	投与後 0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}/D	Dose normalised area under plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	用量で補正した投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time t	投与後 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}/D	Dose normalised AUC_{inf}	用量で補正した AUC_{inf}
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last quantifiable concentration	投与後 0 時間から定量可能であった最終採血時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	Area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
CDK4/6	Cyclin-dependent kinase 4/6	サイクリン依存性キナーゼ 4/6
CDK4/6i	Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor	サイクリン依存性キナーゼ 4/6 阻害薬
CES2	Carboxylesterase 2	カルボキシルエステラーゼ 2
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{max}/D	Dose normalised C_{max}	用量で補正した C_{max}
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum plasma (trough) drug concentration after repetitive dosing before steady state is reached	最低血漿中濃度
$C_{min,ss}$	C_{min} at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
CP-1	Coproporphyrin-1	－

略語及び専門用語	用語の説明（英語）	用語の説明（日本語）
CrCL	Creatine clearance	クレアチニンクリアランス
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
C_{trough}	Observed lowest concentration before the next dose is administered	トラフ濃度
CV%	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
[redacted]	[redacted]	[redacted]
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
ΔQTcI	Change-from-baseline QTcI	QTcI のベースラインからの変化量
ECG	Electrocardiogram	心電図
ER	Estrogen receptor	エストロゲン受容体
ERα	Estrogen receptor alpha	エストロゲン受容体 α
ER+	Estrogen receptor positive	エストロゲン受容体陽性
*ESR1*m	Estrogen receptor alpha gene mutation	エストロゲン受容体 α 遺伝子変異
FTIH	First time in human	ヒト初回投与
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮成長因子受容体 2
HER2-	Human epidermal growth factor receptor 2 negative	ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性
HR+	Hormone receptor positive	ホルモン受容体陽性
IC_{50}	Concentration giving 50% of the DRUG-INDUCED inhibitory effect (response). Also called potency	50%阻害濃度
ICH	International Conference for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
K_i	Inhibition equilibrium constant	阻害定数
Ki-67	Antigen Kiel 67	Ki-67 抗原
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
OATP	Organic anion transporter protein	有機アニオントランスポーターポリペプチド
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PgR	Progesterone receptor	プロゲステロン受容体
popPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	ECG interval from the onset of the P wave (the onset of atrial depolarization) to the start of the QRS complex (the onset of ventricular depolarization)	心電図における P 波の開始（心房の脱分極の開始）から QRS 群の開始（心室の脱分極の開始）までの時間
QRS	ECG interval measured from the beginning of the Q wave to the end of the S wave	心電図における Q 波の開始から S 波の終了までの時間

略語及び専門用語	用語の説明（英語）	用語の説明（日本語）
QT	ECG interval measured from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave	心電図における QRS 群の開始から T 波の終了までの時間
QTc	Heart rate corrected QT interval	心拍数で補正した QT 間隔
QTcI	Optimized heart rate-corrected QT interval	患者毎の補正式により心拍数で補正した QT 間隔
Rac	Accumulation ratio (index)	累積係数（指標）
[redacted]	[redacted]	[redacted]
RR	The time elapsed between two successive R-waves of the QRS signal	QRS 群のうち心電図上連続する 2 つの R 波間の間隔
SD	Standard deviation	標準偏差
SERD	Selective estrogen receptor degrader	選択的エストロゲン受容体分解薬
$t_{1/2}$	Half-life	半減期
$t_{1/2}\lambda z$	Terminal elimination half-life	終末相における消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum concentration following drug administration	最高血漿中濃度到達時間
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UK	United Kingdom	英国
V_2/F	Apparent volume of distribution for central compartment	見かけの中心コンパートメントの分布容積
V_{ss}/F	Apparent volume of distribution at steady state after non-intravenous administration	定常状態における見かけの分布容積
V_z	Volume of distribution based on the terminal phase	終末相における分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal phase after non-intravenous administration	終末相における見かけの分布容積

本概要で参照する試験

表 1　　試験一覧

Study Number	Study name/ Abbreviation	Study title	Location in Module 4 or Module 5
Pivotal study			
D8534C00001	SERENA-6	A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess Switching to AZD9833 (a Next Generation, Oral SERD) + CDK4/6 Inhibitor vs Continuing Aromatase Inhibitor (Letrozole or Anastrozole) + CDK4/6 Inhibitor in HR+/HER2- MBC Patients with Detectable *ESR1* Mutation Without Disease Progression During 1L Treatment with Aromatase Inhibitor + CDK4/6 Inhibitor. A ctDNA-guided Early Switch Study	5.3.5.1
Evaluation studies			
D8530C00001	SERENA-1	A Phase I Dose Escalation and Expansion Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women with ER-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer	5.3.3.2
D8530C00006	Japan Phase I	A Phase I, Open-label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumor Activity of AZD9833 in Japanese Women with ER Positive, HER2 Negative Advanced Breast Cancer	5.3.3.2
Supportive studies			
D8530C00002	SERENA-2	A Randomised, Open-Label, Parallel-group, Multicentre Phase II Study Comparing the Efficacy and Safety of Oral AZD9833 versus Fulvestrant in Women with Advanced ER-Positive HER2-Negative Breast Cancer	5.3.5.4
D8530C00007	China Phase I	A Phase I Dose Escalation and Expansion Study of AZD9833 Monotherapy and in Combination with Palbociclib or Everolimus in Chinese Patients with Oestrogen Receptor Positive (ER+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HER2-) Metastatic Breast Cancer (mBC)	5.3.3.2
D8530C00003	SERENA-3	A Randomised, Open-Label, Parallel-Group, Pre-surgical Study to Investigate the Biological Effects of AZD9833 in Women with ER-positive, HER-2negative Primary Breast Cancer	5.3.4.2
D8532C00003	Itraconazole DDI study	An Open-Label, Fixed Sequence Study in Healthy Post-Menopausal Female Subjects to Assess the Pharmacokinetics of Camizestrant (AZD9833) when Administered Alone and in Combination with Itraconazole	5.3.3.4

表 1　　試験一覧

Study Number	Study name/ Abbreviation	Study title	Location in Module 4 or Module 5
D8532C00006	Midazolam and carbamazepine DDI study	A Phase I, Open-label, 2-Part, Fixed Sequence Study to Assess the Effect of Co-administration of Camizestrant (AZD9833) on the Pharmacokinetics of Midazolam Exposure (CYP3A4/5 Substrate) and of Carbamazepine (CYP3A4/5 Inducer) on Camizestrant Exposure in Healthy Post-Menopausal Female Participants	5.3.3.4
D8532C00005	ADME study	A Phase I, Open-Label, Single-Dose, Single-Period Study to Assess the Mass Balance Recovery, Metabolite Profile and Metabolite Identification of [^{14}C] AZD9833 After Oral Administration in Healthy Post-Menopausal Female Subjects	5.3.3.1
D8532C00002	Hepatic impairment study	A Phase I, Single Dose, Non-Randomised, Multicentre, Open-Label, Parallel Group Study to Investigate the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Camizestrant (AZD9833, a Next Generation, Oral Selective Estrogen Receptor Degrader) in Post-Menopausal Female Subjects	5.3.3.3
D8530C00004	Relative bioavailability, food effect and absolute bioavailability study	A Randomised, Open-Label Study to Determine the Relative Bioavailability of Different Oral AZD9833 Tablet Formulations and an AZD9833 Oral Solution, the Effect of Food on the Pharmacokinetics of an Oral AZD9833 Tablet Formulation, and the Absolute Bioavailability of AZD9833 Following Co-Administration of an Oral AZD9833 Tablet Formulation with a Single Radiolabelled Intravenous Microdose of [^{14}C]AZD9833, in Healthy Post-Menopausal Female Subjects at Two Dose Levels	5.3.1.2

表 2　　*In vitro* 試験一覧

Study Number	Study name/ Abbreviation	Study title	Location in Module 4 or Module 5
BS001884-57	N/A	The Determination of the in Vitro Binding of AZ14066724 to Plasma Proteins in the Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Mini-pig, Monkey and Human	5.3.2.1
BS001884-90		Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZD9833 (AZ14066724) in Human Liver Microsomes for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5	5.3.2.2
BS001884-92		Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZD9833 (AZ14066724) in Human Liver Microsomes for CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5	

表 2 *In vitro* 試験一覧

Study Number	Study name/ Abbreviation	Study title	Location in Module 4 or Module 5
BS001884-91		Assessment of the Cytochrome P450 Time Dependent Inhibition Potential of AZD9833 (AZ14066724) in Human Liver Microsomes	
BS001884-40		Assessment of the CYP2C9 and CYP2C19 Time Dependent Inhibition (KI/kinact) Potential of AZ14066724 in Human Liver Microsomes	
BE001610-83		In vitro metabolism of AZD9833 in mouse, rat, dog and human hepatocytes	
BS001884-89		Determination of the Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of AZD9833 (AZ14066724)	
BS002558-20		Identification of Human UDP-glucuronosyl-transferases (UGTs) Involved in the Metabolism of AZD9833 (AZ14066724)	
BS002558-21		Interplay of Transport and Metabolism of AZD9833 (AZ14066724) in Human Hepatocytes in Presence and Absence of Rifamycin SV, Quinidine, and 1-Aminobenztriazole	
CYP0750_R108		Evaluation of Induction Potential of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 by AZD9833 in Human Hepatocytes	
BS003400-46		Assessment of UGTlAl and UGT2B7 Inhibition Potential of AZD9833 (AZ14066724) in Human Liver Microsomes	
BE002560-15		AZD9833: Metabolite Profiling and Characterisation in Human Plasma Samples from the clinical study D8530C00001	5.3.2.3
BS003400-70		Assessment of the Cytochrome P450 Time Dependent Inhibition Potential of AZ14191353 in Human Liver Microsomes	5.3.2.2
BS003400-69		Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ14191353 in Human Liver Microsomes for CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5	5.3.2.2
[redacted] 20[redacted] R10295		In Vivo Metabolism of [^{14}C]-Camizestrant in Humans (Amendment 01)	5.3.2.3
BS003400-57		The Determination of the In Vitro Blood Partition of AZD9833 (AZ14066724) in Human Whole Blood	

本概要で参照する解析

表 3　　解析一覧

Analysis	Title	Location in Module 5
PBPK report	Camizestrant (AZD9833): Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling Assessment of Drug-Drug Interactions	5.3.3.4
Population PK reports	Population Pharmacokinetics of Camizestrant Monotherapy from Pooled Phase I and Phase II Trials in Patients with Breast Cancer Treated with Camizestrant. Clinical Studies: D8530C00001 (SERENA-1), D8530C00002 (SERENA-2), D8530C00003 (SERENA-3), D8530C00006 (Japan PK Study), D8530C00007 (China PK Study)	5.3.3.5
	Population Pharmacokinetic Analysis of Camizestrant in Combination with CDK4/6 inhibitors or a Monotherapy; Clinical studies: D8530C00001 (SERENA-1), D8530C00002 (SERENA-2), D8530C00003 (SERENA-3), D8530C00006 (Japan PK Study), D8530C00007 (China PK Study) and D8534C00001 (SERENA-6)	5.3.3.5
Exposure- response reports	Exposure-Response Analysis of Safety and Efficacy from Pooled Phase I and Phase II Trials in Patients with Breast Cancer Treated with Monotherapy Camizestrant	5.3.4.2
	Exposure Response Analysis of Camizestrant in Combination with CDK4/6 inhibitors; Clinical studies: D8530C00001 (SERENA-1) and D8534C00001 (SERENA-6)	5.3.4.2
	Cardiodynamic ECG Analysis Report for Part B of Study D8530C00001 (SERENA-1).	5.3.5.4

2.7.2.1　背景及び概観

本概要では、内分泌療法による一次治療中に *ESR1*m が発現した HR+/HER2-の局所進行又は転移乳癌を有する成人患者の治療として、カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の併用の承認申請を裏付ける臨床薬理データを示す。

カミゼストラントは、経口投与が可能な次世代 SERD であり、野生型 ERα 及び臨床的に意義のある変異を含む ERα のリガンド結合ドメインに競合的に結合する完全 ER 拮抗薬である。CDK4/6 阻害薬との併用におけるカミゼストラントの推奨用量は 75 mg を 1 日 1 回投与である。CDK4/6 阻害薬は、*ESR1*m が検出されたときの用量のまま、カミゼストラント開始時にも継続すべきである。推奨用量に関する情報については、各 CDK4/6 阻害薬の製品情報も参照すること。カミゼストラントの臨床薬理プロファイルは、上記臨床薬理試験に加え、*in vitro* 試験、PBPK による評価、並びに、有効性及び安全性／忍容性を評価した臨床データを用いた母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析から得られた結果に基づき、総合的に評価した。

2.7.2.1.1　臨床薬理試験の概要

2.7.2.1.1.1　ヒト生体試料試験の概要

血漿蛋白結合率、代謝の動物種差、カミゼストラントの代謝に関与する酵素の同定、CYP 及び UGT 酵素、並びにトランスポーターが関与する DDI の可能性を明らかにすることを目的とした多くの *in vitro* 試験を実施した。これらの試験の結果は、臨床薬理試験のデザインの検討、PBPK 解析に読み込む情報として、更に併用薬との DDI の可能性を評価するために使用した。ヒト生体試料を用いて実施した非臨床試験の一覧を表 1 に示す。

ヒト生体試料を用いた非臨床試験の詳細については、2.6.4 項を参照のこと。

2.7.2.1.1.2　臨床薬理試験の概要

関連する薬物動態、薬力学、及び安全性データを提供した試験の概要表については、臨床に関する概括評価本体 2.5 項の表 1 を参照のこと。

本申請における主要な試験は SERENA-6 試験である。

カミゼストラントを単剤投与したときの薬物動態は、ER+/HER2-進行乳癌患者を対象とした SERENA-1 試験（D8530C00001 試験［パート A 及び B］）において単回及び反復単剤投与したときのデータを用いて、ノンコンパートメント解析によって評価した。

カミゼストラントの薬物動態に対する内因性及び外因性要因の影響は、国内第 I 相試験（D8530C00006 試験）、中国第 I 相試験（D8530C00007 試験）、イトラコナゾールとの DDI 試験（D8532C00003 試験）、ミダゾラム及びカルバマゼピンとの DDI 試験（D8532C00006 試験）、肝機能障害者を対象とした試験（D8532C00002 試験）、相対バイオアベイラビリティ、食事の影響、及び絶対バイオアベイラビリティを検討した試験（D8530C00004 試験）、並びに母集団薬物動態解析にて定量的に評価した。

カミゼストラント未変化体の尿中排泄率が低いことから、カミゼストラントの薬物動態に対する腎機能障害の影響を評価する試験は実施しなかった。大半が正常な腎機能、又は軽度若しくは中等度の腎機能障害を有する患者を対象に、母集団薬物動態解析を実施して、CrCL の影響を評価した。

D8532C00005 試験の健康治験参加者に[^{14}C]-カミゼストラントを 75 mg の用量で単回経口投与し、カミゼストラントの代謝・排泄を検討した。更に、健康治験参加者を対象とした試験では、[redacted] 錠を投与したときのカミゼストラントの曝露量に対する高脂肪食の影響を予備的に評価し、また、[redacted] 錠、液剤（75 mg のみ）、及び [redacted] 錠（75 及び 300 mg）を投与したときのカミゼストラントの相対バイオアベイラビリティの評価を行った。今後、相対バイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験を実施する予定はない。カミゼストラントを単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティを、健康治験参加者に [redacted] 錠を 75 及び 300 mg の用量で投与して評価した。

CDK4/6 阻害薬の併用薬であるパルボシクリブ、アベマシクリブ、又は ribociclib を臨床承認用量で併用投与したときのカミゼストラントの薬物動態は、ER+/HER2-進行乳癌患者を対象とした SERENA-1 試験のパート C 及び D、G 及び H、並びに K 及び L でそれぞれ評価した。

カミゼストラント単剤の第 I 相及び第 II 相試験の併合データを用いて、初期の母集団薬物動態モデルを構築した。その後、SERENA-1 試験及び SERENA-6 試験にて、カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬の併用薬であるパルボシクリブ、アベマシクリブ、又は ribociclib 臨床承認用量で併用したときのカミゼストラントの薬物動態データを用いて、上記の母集団薬物動態モデルを更新した。母集団薬物動態解析では共変量として内因性及び外因性要因の影響を評価した（Camizestrant+CDK4/6i PopPK report 参照）。

カミゼストラントの物理化学的特性、吸収、分布、代謝、及び排泄の特性を組み入れた PBPK モデリングによる解析を [redacted] を用いて実施した。本解析の目的は、カミゼストラントが薬物代謝酵素及びトランスポーターの基質又は阻害薬となる DDI の可能性を評価すること、並びに肝機能障害を有する患者集団でのカミゼストラントの薬物動態を予測することであった（2.7.2.3.4.3 項参照）。DDI の程度に基づき、カミゼストラントを投与された患者のリスクを最小限に抑えるための添付文書が提案されている。

カミゼストラントの薬力学的活性は、SERENA-1 試験（D8530C00001 試験）及び SERENA-3 試験（D8530C00003 試験）で検討した。

SERENA-1 試験のパート B で得られた薬物濃度及び時間を対応させた心電図データの曝露－反応解析（D8530C00001 試験のパート B の Cardiodynamic ECG analysis report 参照）並びに SERENA-6 試験の集団で達成されると予想される定常状態の曝露量への QTc の外挿によって、カミゼストラントを単剤投与したときの QT/QTc 間隔延長を定常状態で評価した。

カミゼストラントの曝露量と安全性の関係は、SERENA-1 試験のパート A 及び B、SERENA-2 試験、国内第 I 相試験、並びに中国第 I 相試験から得られた単剤投与データを併合した曝露－安全性解析にて評価し、CDK4/6 阻害薬との併用投与については、SERENA-1 試験（パート C 及び D、G 及び H、K 及び L）及び SERENA-6 試験から得られた併合データを用いて評価した。

臨床試験では、カミゼストラントの血漿中濃度及び尿中濃度を、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を用いたバリデートされた生体試料中薬物濃度分析法により測定した。生体試料中薬物濃度分析法の詳細については、2.7.1.1.4 項を参照のこと。個々の試験から得られた薬物動態、薬力学、及び安全性データを 2.7.2.2 項に要約する。

2.7.2.1.1.2.1　PBPK モデリングの概要

カミゼストラントの PBPK モデルは、[redacted] ソフトウェアパッケージ（[redacted], UK）を用い、臨床薬理試験のデータとともに、カミゼストラントの物理化学的特性、吸収、分布、代謝、及び排泄の特性を組み込んで構築した。本解析の目的は、主要な薬物代謝酵素及びトランスポーターに高い感度を有する基質、阻害薬、又は誘導薬とカミゼストラントの DDI の可能性を評価することであった。また、PBPK モデルを用いて、カミゼストラントの薬物動態に対する肝機

能障害の影響も評価した。カミゼストラントの PBPK モデルの妥当性は、イトラコナゾール又はミダゾラムを併用投与したとき、及び肝機能障害を有する治験参加者に投与したときの各種結果の比較（血漿中濃度推移の実測値と予測値、薬物動態パラメータ［C_{max} 及び AUC］の実測値と予測値、モデル予測性能の統計的指標、及び臨床薬物動態への DDI の影響の実測値と予測値）によって検証した。この比較には、イトラコナゾールとの DDI 試験（D8532C00003 試験）、ミダゾラムとの DDI 試験（D8532C00006 試験）、及び単回投与の肝機能障害者を対象とした試験（D8532C00002 試験）における血漿中濃度データが含まれる。PBPK モデリングのモデルリスク評価は、Model-Informed Drug Development（MIDD）に関するドラフト版の ICH M15 ガイダンスに従って、全てのモデルの適用に対して実施した。

結果を 2.7.2.3.4.3 項に要約する。詳細については、PBPK report を参照のこと。

2.7.2.1.1.2.2　母集団薬物動態解析の概要

カミゼストラントの薬物動態を明らかにする 2 つの母集団薬物動態報告書を作成した。

最初の母集団薬物動態解析（Monotherapy PopPK report 参照）では、カミゼストラント単剤の第 I 相及び第 II 相試験の併合データ（SERENA-1 試験［D8530C00001 試験］パート A 及び B、SERENA-2 試験［D8530C00002 試験］、SERENA-3 試験［D8530C00003 試験］、国内第 I 相試験［D8530C00006 試験］、並びに中国第 I 相試験［D8530C00007 試験］、合計 421 例）を用いた。このモデルを参照モデルとした。

第 2 の解析（Camizestrant+CDK4/6i PopPK report 参照）では、SERENA-1 試験（パート C 及び D、G 及び H、K 及び L）及び SERENA-6 試験（D8534C00001 試験）の CDK4/6 阻害薬併用投与群（合計 756 例）のデータを追加し、参照モデルを更新した。結果は 2.7.2.3.2.4 項に要約する。詳細については、Camizestrant+CDK4/6i PopPK report を参照のこと。

2.7.2.1.1.2.3　曝露－有効性解析及び曝露－安全性解析の概要

カミゼストラントの曝露量と有効性又は安全性評価項目との関係を明らかにするため、以下の 3 つの曝露－反応解析を実施した：

- カミゼストラント単剤療法での安全性、有効性、及びバイオマーカーの評価項目の曝露－反応解析（Camizestrant monotherapy exposure-response report 参照）
- カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併用療法での安全性及び有効性評価項目の曝露－反応解析（Camizestrant+CDK4/6i exposure response report 参照）
- カミゼストラント単剤療法での QT/QTc 間隔延長を評価する曝露－反応解析（D8530C00001 試験のパート B の Cardiodynamic ECG analysis report 参照）

SERENA-6 試験及び SERENA-1 試験の両試験にてカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬を投与した患者から収集したデータを用いて、特に注目すべき有害事象（視覚への影響及び徐脈事象）、血液学的検査に関連する有害事象、下痢、投与中断、減量、投与変更、及び／又は投与中止に関するカミゼストラントの曝露－安全性解析を実施した。

SERENA-1 試験と SERENA-6 試験では選択基準、試験デザイン、有害事象の収集方法、及び有害事象のイベント基準が異なっており、2 試験間で安全性のイベント数に不均衡が生じる可能性があるため、これら 2 試験それぞれでの曝露－安全性解析を実施した。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

臨床試験の一覧表については、第 5 部 2 項及び表 4 を参照のこと。薬物動態、薬力学、及び／又は安全性データが得られた試験の概要を臨床に関する概括評価本体 2.5 項の表 2 に示す。

本項では、臨床薬理試験における試験デザインの重要な特徴及び主要な結果について、簡潔な記述的要約を示す。CSR は第 5 部、個々の試験のまとめは 2.7.6 項を参照のこと。

2.7.2.2.1　個々の試験の記述的要約

表 4　臨床薬理試験の概要

Study type	Study number and abbreviated title	Location in Module 2.7.2
Studies in Participants with Cancer		
Pivotal study	SERENA-6: D8534C00001	Section 2.7.2.2.1.1.1
Safety, Efficacy and PK	SERENA-1: D8530C00001	Section 2.7.2.2.1.1.2
Efficacy, Safety and PK	SERENA-2: D8530C00002	Section 2.7.2.2.1.1.3
Safety, Efficacy and PK	Japan Phase I: D8530C00006	Section 2.7.2.2.1.1.4
	Chinese Phase I: D8530C00007	Section 2.7.2.2.1.1.5
PD and PK	SERENA-3: D8530C00003	Section 2.7.2.2.1.1.6
Studies in Healthy Participants		
PK	Itraconazole DDI study: D8532C00003	Section 2.7.2.2.1.2.1
	Midazolam and carbamazepine DDI study: D8532C00006	Section 2.7.2.2.1.2.2
	ADME Study: D8530C00005	Section 2.7.2.2.1.2.3
	Hepatic impairment study: D8532C00002	Section 2.7.2.2.1.2.4
	Relative bioavailability, food effect and absolute bioavailability study: D8530C00004	Section 2.7.2.2.1.2.5

2.7.2.2.1.1　癌患者を対象とした試験

2.7.2.2.1.1.1　SERENA-6 試験

試験の表題

SERENA-6：アロマターゼ阻害薬（レトロゾール又はアナストロゾール）+CDK4/6 阻害薬による一次治療中に *ESR1* 遺伝子変異が検出され、病勢進行が認められていない HR+/HER2-の転移乳癌患者を対象として、AZD9833（次世代経口 SERD）+CDK4/6 阻害薬への切替えをアロマターゼ阻害薬+CDK4/6 阻害薬継続投与と比較して評価する、第 III 相無作為化二重盲検試験－ctDNA に基づいた早期切替え試験

試験デザイン

SERENA-6 試験は、AI（アナストロゾール又はレトロゾール）+CDK4/6 阻害薬による一次治療中に血中循環腫瘍デオキシリボ核酸（ctDNA）検査により *ESR1*m が検出され、病勢進行が認められていない HR+/HER2-の局所進行又は転移乳癌患者（閉経前女性、閉経後女性、及び男性）を対象に、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬への切替えを、AI+CDK4/6 阻害薬継続投与と比較し

て評価する、第 III 相、ランダム化、二重盲検、相互にプラセボを使用する 2 群間、国際多施設共同試験である。-

合計 315 例の患者を以下のいずれかに 1：1 の比率でランダムに割り付けた。

- カミゼストラント（75 mg、1 日 1 回経口投与）+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、アベマシクリブ、又は ribociclib を継続投与し、*ESR1*m が検出時と同用量で維持する）+AI（アナストロゾール又はレトロゾール）に対するプラセボ。
- AI（アナストロゾール 1 mg の 1 日 1 回経口投与又はレトロゾール 2.5 mg の 1 日 1 回経口投与を継続投与する）+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、アベマシクリブ、又は ribociclib を継続投与し、*ESR1*m が検出時と同用量で維持する）+カミゼストラントに対するプラセボ。

本試験の有効性及び安全性については、2.7.3.2.1 項を参照のこと。

副次目的

治験実施計画書に従ってカミゼストラントを 1 回以上投与され、1 点以上の薬物濃度測定結果が得られた全ての患者を対象に、パルボシクリブ、アベマシクリブ、又は ribociclib を併用したときのカミゼストラントの定常状態の薬物動態を評価する。

薬物濃度測定用試料の採取

カミゼストラントの曝露量を評価するため、薬物濃度測定用試料をサイクル 1 Day 15（投与前、投与後 2、4 時間）及びサイクル 2 Day 1（投与前）に少数回採取した。サイクル 7 Day 1 の投与後 1 時間以内に 1 試料を採取した。

薬物動態パラメータを算出するためのノンコンパートメント解析は実施していない。血漿中濃度を後述する（表 A1 参照）。

1 点以上の薬物濃度測定結果が得られた全ての患者（151 例）を対象に、カミゼストラントの曝露量を検討した。注目すべき測定値は、Day 15 の投与前（C_{trough}）及び投与後（2 及び 4 時間）のカミゼストラント平均血漿中濃度とした。用量を 75 mg から 50 mg に減量した患者については、次の腫瘍評価日にのみ追加の薬物濃度測定用試料を採取した。これらの薬物濃度測定用試料は、投与前（C_{trough}）及び投与後（2 及び 4 時間）に採取した。

薬物動態の結果

カミゼストラントの薬物濃度の要約を表 A1 に示す。

結論

薬物動態データから、ribociclib と併用投与したときのカミゼストラントの血漿中濃度の幾何平均値は、パルボシクリブ又はアベマシクリブと併用したときよりも概して高いことが示された。

2.7.2.2.1.1.2　SERENA-1 試験：D8530C00001 試験（パート A、B、C、D、G、H、K、及び L）

試験の表題

ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌の女性患者を対象とした AZD9833 の単剤療法又は併用療法について検討する第 I 相用量漸増・規模拡大試験（SERENA-1 試験）

試験の目的及びデザイン

本試験の主要評価項目は、ER+/HER2-進行乳癌の女性患者を対象に、カミゼストラントを単剤投与（パート A 及び B）及び他の抗悪性腫瘍薬と併用投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。併用薬には、パルボシクリブ、エベロリムス、アベマシクリブ、カピバセルチブ、ribociclib、及びアナストロゾールが含まれる。

本試験のパート A、C、G、及び K では、カミゼストラントの用量を単剤（パート A）又は CDK4/6 阻害薬のパルボシクリブ、アベマシクリブ、又は ribociclib との併用で漸増することが可能であった。本試験のパート B、D、H、及び L では、適格な患者を組み入れ／ランダム化し、カミゼストラントの指定用量での単剤投与（パート B）と、拡大パートでの CDK4/6 阻害薬と併用投与にランダム化した（表 5 参照）。

カミゼストラント非併用時の薬物濃度推移を測定するため、アベマシクリブ（パート G 及び H、カミゼストラント 150 mg コホートのみ）又は ribociclib（パート K 及び L）をカミゼストラントとの併用前に単剤で単回投与した。パート M 及び N（カミゼストラント+アナストロゾール併用投与）は治験実施計画書に含まれていたが、この治療を受けるために登録された患者はいなかった。SERENA-1 試験の一部として使用された様々な併用薬、用法・用量の要約を表 5 に示す。

表 5　　SERENA-1 試験の構成

Study Part	Investigated Regimen and Combinations
Part A + B Camizestrant Monotherapy	Part A: 25, 75, 150, 300 or 450 mg QD
	Part B: 75, 150 and 300 mg QD
Part C + D Camizestrant + Palbociclib	Part C: camizestrant 75, 150, and 300 mg QD + palbociclib 125 mg QD (21 days on/7 days off)
	Part D: camizestrant 75, 150, and 300 mg QD + palbociclib 125 mg QD (21 days on/7 days off)
Part G + H Camizestrant + Abemaciclib (±anastrozole)	Part G: camizestrant 75 and 150 mg QD + abemaciclib 150 mg bid
	Part D: camizestrant 75 and 150 mg QD + abemaciclib 150 mg bid
Part K and L Camizestrant + Ribociclib (±anastrozole)	Part K: camizestrant 75 mg QD + ribociclib 400 or 600 mg QD (21-days on/7 days off)
	Part L: camizestrant 75 mg QD + ribociclib 400 or 600 mg QD (21-days on/7 days off)

薬物濃度測定用試料の採取

ノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを算出するために、全てのパートで薬物濃度測定用試料を頻回採取した。なお、本試験のデータは母集団薬物動態解析にも使用した。

薬物動態の結果

SERENA-1 試験の薬物動態の結果の概要を以下に示す。本申請に関連する SERENA-1 試験由来のカミゼストラントの薬物動態パラメータの要約を表 15、表 A2、表 A3、表 A4、及び表 A5 に示す。

パート A 及び B（カミゼストラント単剤投与）の結果

パート A 及び B において、カミゼストラントは 25～450 mg の用量範囲で単回及び反復投与後に安定して吸収され、t_{max} の中央値は投与後 2.17～3.89 時間であった。

初回投与後の C_{max} の幾何平均値（CV%）はカミゼストラント 25、75、150、300、及び 450 mg の用量で、それぞれ 10.80 ng/mL（46.3%）、51.71 ng/mL（49.4%）、124.9 ng/mL（31.9%）、306.2 ng/mL（28.3%）、及び 644.7 ng/mL（40.9%）であった。これらの用量における $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 140.3 ng·h/mL（46.6%）、520.4 ng·h/mL（38.1%）、1234 ng·h/mL（22.7%）、3053 ng·h/mL（29.7%）、及び 5971 ng·h/mL（32.0%）であった（SERENA-1 試験の CSR Addendum 1［パート A 及び B］Table 32 参照）。

サイクル 1 Day 1 における AUC_{inf} の外挿部分の割合は大部分（61 例中 47 例）が 20%超（範囲：20.3%～64.0%）であった（SERENA-1 試験の CSR Addendum 1［パート A 及び B］Appendix 16.2.6.2.1 参照）。多くの患者で、外挿部分の割合が大きい AUC となっているため、AUC_{inf}、AUC_{inf}/D、CL/F、V_{ss}/F、及び V_z/F は慎重に検討すべきである。$t_{1/2}\lambda z$ の幾何平均値は、用量範囲を通して 9.82～13.8 時間であった。終末相の特性が十分とらえられていない可能性があるため、報告値は慎重に検討すべきである（SERENA-1 試験の CSR Addendum 1［パート A 及び B］Appendix 16.2.6.2.1 参照）。

反復投与後の $C_{max,ss}$ の幾何平均値（CV%）はカミゼストラント 25、75、150、300、及び 450 mg の用量で、それぞれ 19.90 ng/mL（65.50%）、64.73 ng/mL（49.19%）、165.6 ng/mL（36.12%）、375.8 ng/mL（40.61%）、及び 723.4 ng/mL（37.86%）であり、AUC_{τ} の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 291.0 ng·h/mL（60.63%）、862.3 ng·h/mL（46.54%）、2162 ng·h/mL（38.85%）、4784 ng·h/mL（37.67%）、及び 8416 ng·h/mL（31.09%）であった（SERENA-1 試験の CSR Addendum 1［パート A 及び B］Table 37 参照）。

パート A でカミゼストラント 25～450 mg の用量範囲で単回投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、用量の増加に伴って用量比を上回る増加を示し、power model に基づく傾きはそれぞれ 1.38（90% CI：1.30～1.46）及び 1.28（90% CI：1.21～1.35）であった。同様に、パート A 及び B のサイクル 1 Day 15 について併合した同じ用量範囲の反復投与では、C_{max} 及び AUC_{τ} についての傾きはそれぞれ 1.24（90% CI：1.15～1.32）及び 1.18（90% CI：1.10～1.26）であった（SERENA-1 試験の CSR Addendum 1［パート A 及び B］Table 33、Table 38、Table 14.2.2.11、及び Table 14.2.2.11.1 参照）。

カミゼストラント 25～450 mg の用量範囲で、用量の増加に伴って CL/F、V_z/F、及び V_{ss}/F が用量依存的に低下する傾向は、用量増加に対して非線形な曝露増加が認められたことと一貫していた。

カミゼストラント 75 mg での $AUC_{0\text{-}24}/D$ 及び C_{max}/D の 25 mg に対する一般化最小二乗平均比は、それぞれ 1.24（90% CI：0.98～1.55）及び 1.60（90% CI：1.23～2.07）であった。カミゼストラント 150 mg での $AUC_{0\text{-}24}/D$ 及び C_{max}/D の 75 mg に対する一般化最小二乗平均比は、それぞれ 1.19（90% CI：0.95～1.48）及び 1.21（90% CI：0.94～1.56）であった。これら用量間での比較の結果、90% CI が 1 を含んだことから、25～150 mg の用量範囲の $AUC_{0\text{-}24}/D$ に基づく全般的な曝露量は、用量増加におおよそ比例して増加することが示唆される（SERENA-1 試験の CSR Addendum 1［パート A 及び B］Table 14.2.2.12 参照）。

反復投与（パート A）後にカミゼストラントの累積が認められ、サイクル 1 Day 15／サイクル 1 Day 1 の幾何平均比は、$AUC_{0\text{-}24}$ が 1.43～2.04、C_{max} が 1.15～1.81 であった（SERENA-1 試験の CSR Addendum 1［パート A 及び B］Table 37 及び Table 14.2.2.4.1 参照）。

カミゼストラントの C_{max} 及び AUC_{0-24} 又は AUC_{τ}（単回投与後［パート A］及び反復投与後［パート A 及び B の併合］の幾何 CV%に基づく）の患者間変動は、22.7%～65.5%であった（SERENA-1 試験の CSR Addendum 1［パート A 及び B］Table 32、Table 37、及び Table 14.2.2.11.1 参照）。

結論

カミゼストラントは、1 日 1 回単回及び反復経口投与後、安定して吸収された（t_{max} の中央値：投与後 2.17～3.89 時間）。25～450 mg の用量範囲では、C_{max} 及び AUC は用量比を上回って増加した（単回投与したとき及び反復投与したときの power model に基づく傾きの推定値の範囲：1.18～1.38）。カミゼストラントの AUC はこの用量範囲の反復投与により 43%～104%増加した。

パート C 及び D（パルボシクリブとの併用）の結果

カミゼストラントの薬物動態

カミゼストラント 75～300 mg は、パルボシクリブと併用して 1 日 1 回単回経口投与及び反復経口投与したとき、安定して吸収された（t_{max} の中央値：投与後 2.50～3.97 時間）。

カミゼストラント 75、150、及び 300 mg を投与したときの C_{max} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 61.64 ng/mL（35.39%）、169.7 ng/mL（59.17%）、及び 353.9 ng/mL（44.75%）であった。これらの用量での AUC_{0-24} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 640.2 ng·h/mL（40.97%）、1347 ng·h/mL（28.82%）、及び 3472 ng·h/mL（48.16%）であった（SERENA-1 試験の CSR Addendum 2［パート C 及び D］Table 32、Table 14.1.3、及び Table 14.2.2.3 参照）。

カミゼストラント 75、150、及び 300 mg を反復投与したときの $C_{max,ss}$ の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 93.94 ng/mL（55.67%）、189.1 ng/mL（39.52%）、及び 385.5 ng/mL（63.42%）であった。これらの用量での AUC_{τ} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 1197 ng·h/mL（48.69%）、2419 ng·h/mL（45.38%）、及び 4936 ng·h/mL（64.60%）であった（SERENA-1 試験の CSR Addendum 2［パート C 及び D］Table 35、Table 14.1.3、及び Table 14.2.2.4.1 参照）。

カミゼストラント 75、150、及び 300 mg をパルボシクリブと併用して反復投与したとき（パート C）にカミゼストラントの累積が認められ、AUC_{0-24} のサイクル 1 Day 15／サイクル 1 Day 1 の幾何平均比はそれぞれ 1.81、1.76、及び 1.17 であり、SERENA-1 試験のパート A 及び B でカミゼストラントを単剤で投与したときの累積と同程度であった。

C_{max} 及び AUC_{0-24} 又は AUC_{τ} の CV%に基づくカミゼストラント曝露量の患者間変動は、併用療法の単回投与（パート C）及び反復投与（パート C 及び D）後に 28.8%～64.6%の範囲であり、これはカミゼストラント単剤投与後の患者間変動と一致していた（SERENA-1 試験の CSR Addendum 2［パート C 及び D］Table 32、Table 14.1.3、Table 14.2.2.3、Table 35、Table 14.1.3、及び Table 14.2.2.4.1 参照）。

パルボシクリブの薬物動態

カミゼストラントを 75、150、及び 300 mg の用量と併用反復投与したときのパルボシクリブの C_{max} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 112.7 ng/mL（41.80%）、117.6 ng/mL（43.51%）、及び 101.2 ng/mL（54.25%）であった。カミゼストラント 75、150、及び 300 mg を投与したときのパルボシクリブの AUC_{τ} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 2036 ng·h/mL（42.45%）、2168 ng·h/mL（48.16%）、及び 1791 ng·h/mL（59.52%）であった。パルボシクリブの t_{max} の中央値は、全用量範囲で 4.09～4.34 時間であった。各投与コホートにおけるパルボシクリブの C_{max} 及

び AUC_{τ} の患者間変動（幾何 CV%に基づく）は、46.2%～50.6%であった（SERENA-1 試験の CSR Addendum 2［パート C 及び D］Table 39、Table 14.1.3、及び Table 14.2.2.9 参照）。

カミゼストラント及びパルボシクリブの薬物動態パラメータを表 15、表 A3、及び表 A16 に示す。

結論

パルボシクリブと併用したときのカミゼストラントの薬物動態（SERENA-1 試験のパート C 及び D）は、カミゼストラントを単剤投与したときの薬物動態（パート A 及び B）と同様であったことから、カミゼストラントとパルボシクリブを併用したときの薬物動態に注意すべき DDI は認められないことが示された。

カミゼストラント 75～300 mg と併用したときのパルボシクリブの曝露量は同程度であったことから、カミゼストラントとの併用はパルボシクリブの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

パート G 及び H（アベマシクリブとの併用）の結果

カミゼストラントの薬物動態

アベマシクリブ 150 mg 1 日 2 回と併用で、カミゼストラント 75 及び 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、カミゼストラントは安定して吸収され、t_{max} は投与後 4 時間以内であった。

カミゼストラントの C_{max} 及び AUC の用量補正後幾何平均値の結果から、アベマシクリブ併用下定常状態にて、カミゼストラントの曝露量は用量（75 及び 150 mg）にほぼ比例して増加することが示された。

カミゼストラント 75 及び 150 mg を反復投与したときの C_{max} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 85.43 ng/mL（41.17%）及び 158.8 ng/mL（33.27%）であった。これらの用量での AUC_{τ} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 1124 ng·h/mL（41.23%）及び 2050 ng·h/mL（24.94%）であった（SERENA-1 試験の CSR Addendum 4［パート G 及び H］Table 24 及び Table 14.2.2.8 参照）。

アベマシクリブの薬物動態

アベマシクリブ 150 mg を単剤で単回投与したときのアベマシクリブの C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 142 ng/mL（57.4%、28 例）及び 3347 ng·h/mL（61.9%、15 例）であった（SERENA-1 試験の CSR Addendum 4［パート G 及び H］Table 25、Table 14.2.2.9、及び Table 14.2.2.10 参照）。

カミゼストラント 75 及び 150 mg と併用下、アベマシクリブを 1 日 2 回反復投与したときのアベマシクリブの C_{max} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 358 ng/mL（55.11%）及び 372 ng/mL（38.0%）であった。これらの用量でのアベマシクリブの AUC_{τ} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 3326 ng·h/mL（55.88%）及び 3663 ng·h/mL（39.92%）であった。各投与コホートにおけるアベマシクリブの C_{max} 及び AUC_{τ} の患者間変動（幾何 CV%に基づく）は 38%～55.9%であった（SERENA-1 試験の CSR Addendum 4［パート G 及び H］Table 27 及び Table 14.2.2.11 参照）。

アベマシクリブの AUC_{τ} の幾何平均値（カミゼストラント 75 又は 150 mg 併用下、アベマシクリブ 150 mg を 1 日 2 回投与したとき）は、それぞれ 3326 及び 3663 ng·h/mL であり、単剤で単回投与したときの AUC_{inf}（3347 ng·h/mL）と同程度であった。

同様に、AUC_{τ}（サイクル 1 Day 15 のカミゼストラント 150 mg 併用下、アベマシクリブを反復投与したとき）と AUC_{inf}（アベマシクリブを 150 mg 単剤で単回投与したとき）を同一患者内で比較したところ、比は 1.21（95% CI：0.981～1.50）であった（SERENA-1 試験の CSR

Addendum 4［パート G 及び H］Table 14.2.2.12 参照）。カミゼストラント 75 mg 群ではアベマシクリブ単剤の単回投与が実施されなかったため、カミゼストラント 75 mg との併用について同様の解析は実施されなかった。カミゼストラント及びアベマシクリブの薬物動態パラメータをそれぞれ表 A4 及び表 A15 に示す。

結論

カミゼストラント 75 mg をアベマシクリブ併用下で単回及び反復投与した場合、カミゼストラント単剤（SERENA-1 試験の CSR Addendum 1 パート A 及び B の併合）と比較して、カミゼストラントの曝露量の増加が認められた。同様の結果は、カミゼストラント 150 mg 及びアベマシクリブ併用下では認められなかった。比較は試験パートを通して異なる患者間で行われたこと、及びカミゼストラントの曝露における患者間変動を考慮すると、カミゼストラント 75 mg 及びアベマシクリブの併用による曝露量の増加は、実際に臨床的に意味のある影響とはみなされない可能性がある。

サイクル 1 Day 15 でのアベマシクリブの曝露量 C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値は、カミゼストラント 75 mg 併用と 150 mg 併用で差を示さなかった。サイクル 1 Day 15 の、カミゼストラント 150 mg との併用下、アベマシクリブを反復投与したときの AUC_{τ} と、アベマシクリブ 150 mg 単剤を単回投与したときの AUC_{inf} を同一患者内で比較したところ、比は 1.21（95% CI：0.981～1.50）であった。カミゼストラント 75 mg との併用投与群ではアベマシクリブ単剤の単回投与が実施されなかったため、カミゼストラント 75 mg との併用について同様の解析は実施されなかった。

パート K 及び L（ribociclib との併用）の結果

カミゼストラントの薬物動態

カミゼストラント 75 mg を 1 日 1 回、ribociclib 400 又は 600 mg 1 日 1 回と併用して反復経口投与したとき、カミゼストラントは安定して吸収され、t_{max} の中央値は投与後 3.57～4.00 時間であった。

カミゼストラントの C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値は、ribociclib 400 又は 600 mg 1 日 1 回との併用で概ね同程度であり、個別値の分布は重なり合っていた。

カミゼストラント 75 mg を 1 日 1 回、ribociclib 400 mg と併用して反復投与したときのカミゼストラントの C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 153.6 ng/mL（38.29%、23 例）及び 2277 ng·h/mL（42.66%、22 例）であった。一方 SERENA-1 試験のパート A 及び B でカミゼストラント 75 mg を単剤投与したときの C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 64.73 ng/mL（49%、23 例）及び 862 ng·h/mL（46%、22 例）であった。

カミゼストラント 75 mg を ribociclib 600 mg と併用して反復投与したときのカミゼストラントの C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 179.2 ng/mL（50.88%、22 例）及び 2749 ng·h/mL（54.86%、22 例）であった。一方 SERENA-1 試験のパート A 及び B でカミゼストラント 75 mg を単剤投与したときの C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 64.73 ng/mL（49.2%、22 例）及び 862 ng·h/mL（46.5%、22 例）であった。

カミゼストラント 75 mg を ribociclib 400 又は 600 mg と併用したときのカミゼストラントの AUC_{τ} の幾何平均値は、カミゼストラント 75 mg を単剤投与したとき（パート A 及び B の併合）と比較して、それぞれ 2.6 倍及び 3.2 倍高かった。

定常状態における C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何 CV%に基づく患者間変動は、38.3%～54.9%であった（SERENA-1 試験の CSR Addendum 6［パート K 及び L］Table 23 及び Table 14.2.2.2 参照）。

ribociclib の薬物動態

ribociclib の C_{max} 及び AUC の用量補正後幾何平均値の結果から、ribociclib を単剤投与したとき及びカミゼストラント併用下の定常状態にて、ribociclib の曝露量は 400 mg から 600 mg の用量に比例して増加することが示された。

カミゼストラント 75 mg と ribociclib 400 mg を 15 日間併用したときの ribociclib の C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 1333 ng/mL（45.01%、23 例）及び 17520 ng·h/mL（48.86%、22 例）であった。

カミゼストラント 75 mg と ribociclib 600 mg を 15 日間併用したときの ribociclib の C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 2013 ng/mL（37.57%、22 例）及び 28190 ng·h/mL（47.63%、22 例）であった。

ribociclib の C_{max} 及び AUC の幾何 CV%に基づく患者間変動は、単剤投与したとき及びカミゼストラントと併用したときで 37.6%～62.6%であった（SERENA-1 試験の CSR Addendum 6［パート K 及び L］Table 26 及び Table 14.2.2.5 参照）。

カミゼストラント及び ribociclib の薬物動態パラメータをそれぞれ表 15 及び表 A5 に示す。

結論

カミゼストラント 75 mg と ribociclib 400 又は 600 mg を併用したときのカミゼストラントの C_{max} 及び AUC_{τ} は、カミゼストラント 75 mg を単剤投与したとき（パート A 及び B の併合）と比較して、ribociclib 400 mg 併用時では 2.4 倍及び 2.6 倍高く、ribociclib 600 mg 併用時では 2.8 倍及び 3.2 倍高かった。得られた曝露量の結果は、カミゼストラント 150 mg を単剤投与したとき（パート A 及び B の併合）と同程度であった。

薬力学の結果、4β-ヒドロキシコレステロールの測定（パート A）

試験デザイン

CYP3A4/5 誘導は、サイクル 1 Day 1、Day 8、及び Day 15、並びにサイクル 2 から 4 Day 1 に採取した試料での血漿中 4β-ヒドロキシコレステロールの変化量を測定することにより評価した。

結果及び結論

カミゼストラント 25～450 mg 単剤を 1 日 1 回、3 サイクルにわたって連続経口投与したときの 4β-ヒドロキシコレステロール／コレステロール比のベースラインからの変化は無視できる程度であったことから、カミゼストラントは CYP3A4/5 の代謝を誘導しないと考えられた（SERENA-1 試験の CSR Addendum 1［パート A 及び B］Table 14.2.2.10 参照）。

薬力学の結果、ER、PgR、及び Ki-67 バイオマーカー（パート A 及び B）

試験デザイン

パート A 及び B の適格かつ同意を得た患者から採取したペア腫瘍生検を用いて、主要バイオマーカーである ERα、PgR、及び Ki-67 を検討した。注目すべき主要バイオマーカーは、免疫組織化学染色で測定し、Manual H-score method で評価した ERα 発現量のベースラインからの変化率とした。感度分析では、ERα 及び PgR のベースラインの H スコアが 10 未満の患者及び Ki-67 のベースラインのスコアが 5 未満の患者を、それぞれのバイオマーカーの変化率の評価から除外した。

パート A、パート B、並びにパート A 及び B におけるバイオマーカー（ERα、PgR、及び Ki-67）のベースラインからの変化量の解析については、それぞれ SERENA-1 試験の CSR Addendum 1（パート A 及び B）Table 40、Table 41、及び Table 42 を参照のこと。

結果及び結論

ERα の分解は下流の転写標的 PgR の発現を低下させ、機能的増殖バイオマーカーKi-67 の抑制が用量コホート全体で観察されたが、用量に依存した明確な傾向は認められなかった。

QTc 間隔に対するカミゼストラントの影響の評価（パート B）

SERENA-1 試験のパート B において、カミゼストラント 75、150、及び 300 mg を単剤で投与したときの QTc 間隔への影響を評価した。1 時間あたりの平均心拍数の評価を含む不整脈の解析を目的として、また、事前に規定した時点での 12 誘導心電図の再現データを抽出するために、サイクル 1（投与前及び Day 15）にて、24 時間連続で 12 誘導心電図（ホルター）を測定した。心電図評価時点に合わせてカミゼストラントの血漿中濃度を測定するため、投与前、投与後 1、2、4、6、8、及び 24 時間の各時点で採血を行った。

QT/RR hysteresis について未補正の QTcI は、広範囲の心拍数から算出され、カミゼストラントの最高用量で認められた心拍数を十分にカバーしていた（D8530C00001 試験［SERENA-1 試験］パート B の Cardiodynamic ECG analysis report 参照）。

Day 15 における ΔQTcI の最小二乗平均は、75 mg 群、150 mg 群、300 mg 閉経前群、及び 300 mg 閉経後群でそれぞれ最大 6.2 ms（1 時間後）、12.2 ms（8 時間後）、14.0 ms（4 時間後）、及び 7.3 ms（6 時間後）に達した。

結果

濃度－QTcI 解析では、血漿中濃度に対して切片を有する線形モデルを当てはめ、データを十分に記述できた。濃度－ΔQTcI 関係の傾きの母集団推定値は小さく、統計学的に 0 と有意に異なることは示されなかった（0.019 ms/ng/mL［90% CI：-0.0076～0.0456］）。同様に切片も 0 と統計学的に有意に異なることは示されなかった（1.73 ms［90% CI：-2.102～5.565］）。カミゼストラントの血漿中濃度が 207 ng/mL までは、10 ms を超える ΔQTcI への影響はないと考えられる（すなわち、90% CI の上限が 10 ms 未満である）（D8530C00001 試験のパート B の Cardiodynamic ECG analysis report Table 14.1.19.1 参照）。

これらの CDK4/6 阻害薬と併用したカミゼストラントの定常状態の実測濃度の幾何平均値を、カミゼストラントの ΔQTcI－カミゼストラント単剤モデルに重ね合わせた。この解析の結果を 2.7.2.3.5.2.1 項に示す。

結論

カミゼストラントの血漿中濃度が 207 ng/mL までは、10 ms を超える ΔQTcI への影響はないと考えられる（すなわち、90% CI の上限が 10 ms 未満である）。

2.7.2.2.1.1.3　SERENA-2 試験：D8530C00002 試験

試験の表題

ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌の女性患者を対象として、AZD9833 経口投与の有効性及び安全性をフルベストラントと比較するランダム化非盲検並行群間多施設共同第 II 相試験（SERENA-2 試験）

目的（副次）

この患者集団におけるカミゼストラントの定常状態での薬物動態を評価する。

試験デザイン

本試験は、ER+/HER2-進行乳癌の女性を対象に、カミゼストラントの 3 用量（75、150、及び 300 mg、1 日 1 回）の有効性及び安全性をフルベストラント 500 mg の筋肉内投与と比較するランダム化、非盲検、並行群間、多施設共同、第 II 相試験であった。対象患者は、ランダム化前に組織学的若しくは細胞学的に転移又は局所再発乳癌が認められ、選択基準を全て満たし除外基準のいずれにも抵触していない閉経後女性とした。ランダム化に際しては、CDK4/6 阻害薬による前治療歴の有無、並びに肝及び／又は肺転移の有無により層別化した。合計 240 例がランダム化され、治療を受けた。74 例がカミゼストラント 75 mg、73 例がカミゼストラント 150 mg、20 例がカミゼストラント 300 mg、73 例がフルベストラントにランダム化された。

薬物濃度測定用試料の採取

カミゼストラントを投与された患者については、薬物動態評価のため、表 6 に示すとおり、サイクル 1 Day 15（投与前、投与後 2 及び 4 時間）及びサイクル 2 Day 1（投与前のみ）に採血した。本試験ではフルベストラントの血漿中濃度は測定しなかった。本試験では薬物濃度測定用試料を少数回採取したのみであったため、ノンコンパートメント解析は実施しなかった。本試験のデータは母集団薬物動態解析に使用した。

薬物動態の結果

表 6　　SERENA-2 試験：少数時点で測定したカミゼストラントの血漿中濃度

Camizestrant Dose (mg)	Camizestrant (ng/mL) Cycle 1 Day 15 pre-dose	Camizestrant (ng/mL) Cycle 1 Day 15 2h post-dose	Camizestrant (ng/mL) Cycle 1 Day 15 4h post-dose	Camizestrant (ng/mL) Cycle 2 Day 1 pre-dose
75	22.8 (84.32) [69]	51.9 (94.46) [69]	54.5 (87.22) [69]	24.3 (88.41) [64]
150	41.1 (148.58) [67]	96.2 (164.53) [64]	95.5 (160.0) [62]	34.3 (245.99) [68]
300	108.1 (157.31) [18]	302.1 (66.92) [18]	289.1 (68.16) [19]	115.9 (156.49) [18]

Concentrations are geomean (CV%) [n]
Source: see Table 14.2.7.1, SERENA-2 Study CSR, Module 5.3.5.4

結論

カミゼストラントの血漿中濃度は、用量の増加に伴う曝露量の増加を示した。

2.7.2.2.1.1.4　国内第 I 相試験：D8530C00006 試験

試験の表題

日本人女性の ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者を対象として、AZD9833 の安全性、忍容性、薬物動態、及び抗腫瘍効果を評価する非盲検第 I 相試験

目的（副次）

日本人女性の ER+/HER2-進行乳癌患者にカミゼストラントを経口投与したときの、初回投与時及び反復投与時の薬物動態を明らかにする。

試験デザイン

本試験は、日本人女性の根治目的の治療に適応しない内分泌療法抵抗性の ER+/HER2-進行乳癌患者を対象として、カミゼストラントの安全性、忍容性、薬物動態、及び抗腫瘍効果を評価する非盲検第 I 相試験であった。

患者には、カミゼストラント 75 又は 150 mg を 1 日 1 回経口投与した。合計 10 例が投与群に割り当てられ、3 例が 150 mg コホート、7 例が 75 mg コホートであった。

薬物濃度測定用試料の採取

ノンコンパートメント解析によりカミゼストラントの薬物動態パラメータを算出するため、投与前及び投与後 24 時間まで（カミゼストラントの単回投与）並びに投与後 8 時間まで（サイクル 1 Day 15 のカミゼストラント反復投与）に血漿試料を頻回採取した。

薬物動態の結果

カミゼストラントを 75 及び 150 mg の用量で単回投与したときの t_{max} の中央値は 2.88～3.62 時間であった。75 及び 150 mg を投与したときの C_{max} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 56.51 ng/mL（26.2%、7 例）及び 126.2 ng/mL（13.53%、3 例）であった。対応する $AUC_{0\text{-}24}$ は、それぞれ 656 ng·h/mL（17.36%）及び 1194 ng·h/mL（19.63%）であった。カミゼストラントの血漿中濃度は C_{max} に達した後に低下し、$t_{1/2}$ の算術平均値は 11.13～11.85 時間の範囲で同程度であった。しかしながら、$t_{1/2}$ 値の大部分は半減期の 3 倍未満の期間を対象に算出されたものであるため、報告された推定値は慎重に検討すべきである。全身曝露量の増加は、75 及び 150 mg の両コホートでほぼ用量に比例していた（国内第 I 相試験の CSR Table 22 及び Table 14.2.2.5 参照）。

カミゼストラントを 75 及び 150 mg の用量で 1 日 1 回反復投与したときの t_{max} の中央値は 2.08～5.72 時間であった。75 及び 150 mg を反復投与したときの C_{max} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 86.82 ng/mL（22.37%）及び 154.2 ng/mL（17.71%）であった。対応する $AUC_{0\text{-}8}$ は、それぞれ 459.6 ng·h/mL（20.9%）及び 946.5 ng·h/mL（14.74%）であった。血漿中にカミゼストラントの累積が認められ、C_{max} 及び AUC に基づく Rac の幾何平均値はそれぞれ 1.24～1.60 及び 1.55～1.82 であった。カミゼストラントの薬物動態は、75 及び 150 mg コホートでほぼ用量に比例していた（国内第 I 相試験の CSR Table 23 及び Table 14.2.2.5 参照）。

C_{max} 及び AUC の患者間変動は中等度であり、幾何 CV%は 13.5%～22.4%であった。

カミゼストラントの単回及び反復投与したときの薬物動態パラメータを表 8 及び表 A6 に要約する。

結論

日本人を対象とした本試験で、カミゼストラントの単回及び反復投与後の全身曝露量の増加は、75 及び 150 mg の用量間でほぼ用量に比例した。

2.7.2.2.1.1.5　中国第 I 相試験：D8530C00007 試験

試験の表題

中国人の ER 陽性 HER2 陰性転移乳癌患者を対象とした AZD9833 単剤療法及びパルボシクリブ又はエベロリムスとの併用療法の第 I 相用量漸増・規模拡大試験

目的（副次）

パルボシクリブ併用下カミゼストラントを単回及び／又は反復投与したときの薬物動態、並びにエベロリムス併用下カミゼストラントを単回及び／又は反復投与したときの薬物動態を明らかにする。

試験デザイン

本試験は、中国人女性の ER+/HER2-転移乳癌患者を対象として、カミゼストラントを単剤投与（又はパルボシクリブ若しくはエベロリムス［任意］と併用投与）する、2 パート構成（パート A：用量漸増期、パート B：規模拡大期）の非盲検第 Ib 相試験であった。パルボシクリブコホートに組み入れられた患者はいなかった。合計 28 例が投与群に割り当てられ、12 例がカミゼストラント 75 mg 単剤コホートに、4 例がカミゼストラント 150 mg 単剤コホートに割り当てられた。また、11 例にカミゼストラント 75 mg とエベロリムス 5 mg を併用したが、このデータは本申請資料には含まれていない。

薬物濃度測定用試料の採取

ノンコンパートメント解析によりカミゼストラントの薬物動態パラメータを算出するため、カミゼストラントの薬物動態解析用の試料を、サイクル 1 Day 1 の投与前及び投与後 24 時間まで、並びにサイクル 1 Day 15 の投与前及び投与後 8 時間まで採取した。

薬物動態の結果

カミゼストラントは速やかに吸収され、カミゼストラント 75 及び 150 mg を単剤で単回経口投与したときの t_{max} の中央値は、それぞれ 2.00 及び 2.98 時間であった。

幾何平均濃度の経時推移から、血漿中 AZD9833 は経時的にわずかに二相性の分布を示し、終末相は投与後約 8 時間で開始することが示された。幾何 CV%に基づく C_{max} と AUC_{inf} の患者間変動は、C_{max} が 26.09%～49.66%、AUC_{inf} が 14.49%～45.13%であった。

75 mg を投与したときの C_{max} の幾何平均値（CV%）は 61.44 ng/mL（パート A：74.38%、3 例）、79.54 ng/mL（パート B：49.66%、12 例）、150 mg を投与したときは 206 ng/mL（26.09%、4 例）であった。75 mg を投与したときの AUC_{0-24} の幾何平均値は 712 ng·h/mL（パート A：77.55%、3 例）、785.5 ng·h/mL（パート B：41.01%、12 例）、150 mg を投与したときは 1786 ng·h/mL（31.98%、4 例）であった（中国第 I 相試験の CSR Table 15 及び Table 14.2.2.2.1 参照）。

薬物濃度測定用の血液試料は投与後 24 時間までしか採取されなかったため、終末相半減期を正確に評価することは困難であった。カミゼストラント 75 及び 150 mg を単回投与したときの $t_{1/2}\lambda_z$ の幾何平均値は 10.91～12.04 時間であった。全ての $t_{1/2}\lambda_z$ 値はスパン比が 3 未満で算出されたため、慎重に検討すべきである。カミゼストラント 75～150 mg では、CL/F 及び V_z/F への用量に関連した顕著な影響は認められなかった。AUC_{inf} を算出できた場合、大部分の算出値（24 個中 21 個）で外挿部分が 20%を超えており、AUC_{inf}、AUC_{inf}/D、CL/F、及び V_z/F のパラメータの信頼性に影響を及ぼす可能性がある。

経時的変化のパラメータ（AUC_{τ}／初回投与後の AUC_{inf}）が 1.162（カミゼストラント 75 mg 単剤投与）及び 1.065（カミゼストラント 150 mg 単剤投与）であったことから、カミゼストラントの曝露量に、時間依存性の変化はほとんどないと考えられた。

カミゼストラントを単回及び反復投与したときの薬物動態パラメータを表 8 及び表 A7 に要約する。

結論

中国人を対象とした本試験で、カミゼストラントは、単回投与及び定常状態のいずれにおいても、単剤投与後速やかに吸収された（t_{max} の中央値は 4 時間未満）。カミゼストラントの全身曝露量は用量とともに増加し、CL/F 及び V_z/F への用量に関連した顕著な影響は認められなかった。

反復投与したときにカミゼストラントの累積が認められた。

2.7.2.2.1.1.6　SERENA-3 試験：D8530C00003 試験

試験の表題

ER 陽性 HER2 陰性原発乳癌の手術前の女性患者を対象として AZD9833 の生物学的作用を検討するランダム化非盲検並行群間比較第 II 相試験

薬力学的目的（主要）

カミゼストラントを 5～7 日間及び 12～15 日間投与した早期乳癌の女性患者を対象に、投与前及び投与中に採取した腫瘍検体を用いてカミゼストラントの ER に対する薬力学的作用を探索する。

薬力学的目的（副次）

カミゼストラントを 5～7 日間及び 12～15 日間投与した早期乳癌の女性患者を対象に、投与前及び投与中に採取した腫瘍検体を用いてカミゼストラントの PgR 及び Ki-67 に対する薬力学的作用を探索する。

薬物動態的目的（副次）

組織学的に ER+/HER2-の浸潤性乳癌と新たに診断された患者におけるカミゼストラントの薬物動態を評価する。

試験デザイン

SERENA-3 試験は、原発乳癌を有する閉経後女性を対象に、異なる用量及び期間でカミゼストラントを連日投与したときの生物学的作用を検討する 3 段階（ステージ 1～3）、ランダム化、非盲検、並行群間比較、多施設共同試験であった。

対象患者は、組織学的に ER+/HER2-の浸潤性乳癌と新たに診断され、触診可能な腫瘍（サイズは問わない）又は超音波検査で確認された 1.0 cm 以上の腫瘍を有し、選択基準を全て満たし除外基準のいずれにも抵触していない患者とした。閉経後の女性患者を、ステージ 1 は 2 群、ステージ 2 は 3 群、及びステージ 3 は 2 群にランダム化した。ステージ 1 及び 2 では、74 例が試験を完了した。ステージ 3 では、56 例が試験を完了した。

ステージ 1 及び 2 では、患者をカミゼストラント 75、150、又は 300 mg を 1 日 1 回 5～7 日間投与する群にランダム化した（ステージ 2 では 300 mg のみ）。ステージ 1 及び 2 では、カミゼストラント 75 mg は 150 及び 300 mg と比較して、Ki-67 値の低下が小さいことが示唆されたこと

から、ステージ 3 ではカミゼストラント 75 及び 150 mg の長期投与期間を検討することとし、患者を 75 又は 150 mg を 1 日 1 回投与する群のいずれかにランダム化し、12～15 日間投与した。

ステージ 1 及び 2 では、患者は Day 1、生検実施日（Day 5、6、又は 7）、及び手術日に来院した。ステージ 3 では、患者は Day 1、Day 7（+3 日）、生検実施日（Day 12、13、14、又は 15）、及び手術日に来院した。

薬物濃度測定用試料の採取

薬物動態評価のため、生検実施日に血液試料を 2 回採取した。1 回目の試料は、投与後 1 時間以上経過し、可能な限り生検に近い時点で、2 回目の試料は生検の 1～3 時間後に採取した。

薬物動態の結果

75 mg 投与群では、ステージ 1 及び 2 を合わせた生検前後のカミゼストラントの血漿中濃度の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 50.71 ng/mL（74.1%）及び 58.30 ng/mL（62.2%）であった。ステージ 3 における生検前後の血漿中濃度の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 46.94 ng/mL（56.3%）及び 54.08 ng/mL（42.8%）であった。

150 mg 投与群では、ステージ 1 及び 2 を合わせた生検前後のカミゼストラントの血漿中濃度の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 122.1 ng/mL（103.8%）及び 142.9 ng/mL（102.4%）であった。ステージ 3 における生検前後のカミゼストラントの血漿中濃度の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 120.52 ng/mL（70.0%）及び 137.69 ng/mL（55.4%）であった。300 mg 投与群では、ステージ 1 及び 2 を合わせた生検前後のカミゼストラントの血漿中濃度の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 180.8 ng/mL（173.3%）及び 213.4 ng/mL（175.6%）であった（SERENA-3 試験の CSR Table 21、Table 22、Table 14.2.4.1a、及び Table 14.2.4.1b 参照）。

生検前後のカミゼストラントの血漿中濃度の要約統計量を表 A8 に示す。

薬力学の結果

ER H スコアの変化率は、カミゼストラント 75、150、及び 300 mg 投与群で 5～7 日間曝露後、それぞれ-62.7%、-62.8%、及び-67.1%であり、カミゼストラント 75 及び 150 mg 投与群で 12～15 日間曝露後、それぞれ-66.9%及び-65.0%であった（SERENA-3 試験の CSR Table 24、Table 26、Table 14.2.1.3a、及び Table 14.2.1.3.1b 参照）。

ベースラインの PgR H スコアが 10 未満の患者を除外した場合、PgR H スコアは、カミゼストラント 75、150、及び 300 mg 投与群で 5～7 日間曝露後、それぞれ 35.2%、44.0%、及び 36.7%低下し、カミゼストラント 75 及び 150 mg 投与群で 12～15 日間曝露後、それぞれ 61.8%及び 55.0%低下した（SERENA-3 試験の CSR Table 30、Table 34、Table 14.2.2.3.1a、及び Table 14.2.2.3.1b 参照）。

カミゼストラント 75 mg を 5～7 日間曝露後の Ki-67 labelling index の低下の程度は、150 及び 300 mg を投与後よりも小さく、カミゼストラント 75、150、及び 300 mg を投与したとき、それぞれ-49.3%、-81.3%、及び-78.9%であった。ベースラインの Ki-67 が 5%未満の患者を除外した場合、カミゼンストラント 75 及び 150 mg 投与群で 12～15 日間曝露後の Ki-67 labelling index は同程度に低下し、カミゼストラント 75 及び 150 mg でそれぞれ-81.7%及び-81.9%であった（SERENA-3 試験の CSR Table 38、Table 42、Table 14.2.3.2.1a、及び Table 14.2.3.2.1b 参照）。

結論

SERENA-3 試験では、カミゼストラント 75 mg の投与で、ER 分解、PgR 遺伝子発現量減少（ER 拮抗作用）、及び Ki-67 labelling index の downstream inhibition（抗増殖作用）の最大効果が得られたことが示された。

2.7.2.2.1.2　健康治験参加者を対象とした試験

2.7.2.2.1.2.1　イトラコナゾールとの DDI 試験：D8532C00003 試験

試験の表題

閉経後の健康女性治験参加者を対象として、カミゼストラント（AZD9833）を単剤投与及びイトラコナゾールと併用投与したときの薬物動態を評価する非盲検 3 期固定順序試験

イトラコナゾールとの DDI 試験は、閉経後の健康女性治験参加者を対象とした非盲検 3 期固定順序単施設第 I 相試験であった。

目的（主要）

カミゼストラントの薬物動態に対するイトラコナゾールの影響を評価する。

試験デザイン

治験参加者にカミゼストラント 75 mg を第 1 期 Day 1 に単回投与した。投与前及び投与後 72 時間（Day 1～4）まで血漿中カミゼストラント濃度測定用の血液試料を採取した。第 1 期と第 2 期の間には 7～10 日間の休薬期間が設けられた。第 2 期 Day 1 に、治験参加者に朝及び夕方に各 1 回、イトラコナゾール 200 mg を経口投与した。Day 2 及び 3 には朝のみ、イトラコナゾール 200 mg を経口投与した。第 3 期は第 2 期の直後に実施した。第 3 期 Day 1 の朝に、カミゼストラント 75 mg（単回投与）及びイトラコナゾール 200 mg を同時に経口投与した。Day 2 及び 3 の朝に、イトラコナゾール 200 mg を経口投与した。Day 1 の投与前から投与後 72 時間まで（第 3 期 Day 1～4）、血漿中カミゼストラントの濃度測定用に血液試料を採取した。

薬物濃度測定用試料の採取（主要）

イトラコナゾールの併用及び非併用下で、ノンコンパートメント解析によってカミゼストラントの薬物動態パラメータを算出するために、薬物濃度測定用試料を頻回採取した。

薬力学的検討用試料の採取（探索的）

これまでの試験（例：Kalluri et al 2021）では、内因性血漿バイオマーカーである CP-1 の変化が OATP1B1 活性の変化と相関することが示されている。CP-1 濃度を測定するため、投与前及び投与後 4 時間に血漿を採取した。

薬物動態の結果

薬物動態解析対象集団は合計 14 例であった。イトラコナゾール 200 mg 投与後定常状態でカミゼストラント 75 mg を単回併用投与したときのカミゼストラントの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比は 1.37（90% CI：1.05～1.79）及び 1.90（90% CI：1.54～2.35）であり、ICH 2024（ICH ガイダンス：薬物相互作用試験）で定義されているとおり、カミゼストラントは CYP3A4/5 に高い感度を有する基質ではないことが示された（イトラコナゾールとの DDI 試験の CSR Table 11-4 参照）。

カミゼストラントの t_{max} の中央値は、カミゼストラントを単剤投与した場合は 3.83 時間、カミゼストラントとイトラコナゾールを併用した場合は 4.16 時間であり、両条件下で同程度であっ

た。CL/F 及び V_z/F はそれぞれ約 47%及び 32%低下し、$t_{1/2}\lambda z$ はイトラコナゾールの併用下の方が長かった（23.13 時間 vs 29.82 時間）。イトラコナゾールの併用下では、C_{max} の幾何平均値（CV%）は 45.1 ng/mL（46.94%）から 61.78 ng/mL（39.5%）に上昇した。AUC_{inf} の幾何平均値（CV%）は、イトラコナゾール併用下で 821.2 ng·h/mL（36.10%）から 1561 ng·h/mL（32%）に上昇した（イトラコナゾールとの DDI 試験の CSR Table 11-2 参照）。薬物動態パラメータの要約を表 A10 に示す。

投与後 4 時間の血漿中 CP-1 濃度は投与前の値と同程度であった（D8532C00003 試験の Bioanalytical Report 9 項 Table 9.2 参照）。

結論

イトラコナゾール併用下では、カミゼストラントの全身曝露量は、C_{max}、AUC_{last}、及び AUC_{inf} に対してそれぞれ 37%、74%、及び 90%増加した。

2.7.2.2.1.2.2　ミダゾラム及びカルバマゼピンとの DDI 試験：D8532C00006 試験

試験の表題

閉経後の健康女性治験参加者を対象に、カミゼストラント（AZD9833）の併用投与がミダゾラム（CYP3A4/5 基質）の薬物動態に及ぼす影響並びにカルバマゼピン（CYP3A4/5 誘導薬）の併用投与がカミゼストラントの薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検 2 パート固定順序第 I 相試験

本試験は以下の通り、2 つのパート（パート A および B）から構成される試験であった。

目的（主要）

<u>パート A：</u>

閉経後の健康女性治験参加者を対象に、カミゼストラントの反復経口投与がミダゾラムを単回経口投与したときの主要な薬物動態パラメータに及ぼす影響を検討する。

<u>パート B：</u>

閉経後の健康女性治験参加者を対象に、カルバマゼピンの用量漸増反復経口投与がカミゼストラントを単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響を評価する。

試験デザイン

本試験の目的は、カミゼストラント 75 mg の反復投与がミダゾラム（CYP3A4/5 に高い感度を有する基質）1 mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討する（パート A）とともに、CYP3A4/5 誘導薬カルバマゼピンがカミゼストラント 75 mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討する（パート B）ことであった。パート A では、カミゼストラント非併用下でのミダゾラムの濃度推移も測定した。パート B では、カルバマゼピン非併用下でのカミゼストラントの濃度推移も測定する。

<u>パート A：</u>

治験参加者は第 1 期 Day 1 にミダゾラム 1 mg を単回経口投与された。第 2 期 Day 2～6 に、治験参加者にカミゼストラント 75 mg を 1 日 1 回経口投与した。第 3 期 Day 7 に、治験参加者にミダゾラム 1 mg とカミゼストラント 75 mg を単回経口投与した。

パートＢ：

治験参加者には、Day 1 にカミゼストラント 75 mg を単回経口投与し、Day 1～Day 4 にかけて薬物濃度測定用試料を採取した（第 1 期）。第 1 期直後の Day 4～Day 6 にカルバマゼピンの低用量（100 mg）を、Day 7～Day 9 に中用量（200 mg）を、Day 10～Day 15 に高用量（300 mg）を 1 日 2 回反復経口投与した。Day 13 の朝に、カミゼストラント 75 mg を単回経口投与した。

薬物濃度測定用試料の採取

パートＡ：

カミゼストラントの併用及び非併用下で、ノンコンパートメント解析によるミダゾラムの薬物動態パラメータを算出するために、薬物濃度測定用試料を頻回採取した。第 3 期 Day 7 の投与前及び第 3 期 Day 7 の投与後 3 時間に、カミゼストラントの血漿中濃度を測定するために薬物濃度測定用試料を少数時点で採取した。

パートＢ：

カミゼストラントの投与後 72 時間まで薬物濃度測定用試料を頻回採取し、カルバマゼピン併用及び非併用下におけるカミゼストラントの薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析により算出した。Day 13 の投与前及び投与後 12 時間まで薬物濃度測定用試料を頻回採取しカルバマゼピンの血漿中濃度を測定した。

結果

カミゼストラント併用がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響（パート A）：

薬物動態解析対象集団は合計 22 例であった。ミダゾラム 1 mg をカミゼストラント 75 mg と併用経口投与したとき、ミダゾラムの曝露量は増加した（C_{max} 及び AUC の幾何平均比はそれぞれ 1.50［90% CI：1.31～1.71］及び 1.99［90% CI：1.74～2.27］）（ミダゾラム及びカルバマゼピンとの DDI 試験の CSR 11.4.1.3 項 Table 10 参照）。ICH 2024（ICH ガイダンス：薬物相互作用試験）で定義されているとおり、75 mg 1 日 1 回投与のカミゼストラントは弱い CYP3A4/5 阻害薬となることが示唆された。

カミゼストラント併用下及び非併用下で、ミダゾラムの t_{max} の中央値は 0.5 及び 0.63 時間であり、同程度であった。ミダゾラムの $t_{1/2}\lambda z$ の幾何平均値（CV%）は、カミゼストラントの非併用下で 5.356 時間（34.09%）、併用下で 6.147 時間（35.28%）であった。カミゼストラントとの併用投与により、ミダゾラムの CL/F の幾何平均値（CV%）は 69.78 L/h（34.3%）から 35.09 L/h（42.79%）に、V_z/F の幾何平均値（CV%）は 539.3 L（31.65%）から 311.2 L（35.3%）に低下した。参加者間の曝露量の変動は、両投与群とも中等度であった（CV%は 34.3%及び 42.79%）。

本試験のパート A で得られた薬物動態パラメータの要約を表 A11 に示す。

カルバマゼピン併用がカミゼストラントの薬物動態に及ぼす影響（パート B）

薬物動態解析対象集団は合計 20 名であった。カミゼストラント 75 mg をカルバマゼピン（用量漸増）と併用経口投与したとき、カミゼストラントの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（カルバマゼピン併用／非併用）はそれぞれ 0.41（90% CI：0.37～0.46）及び 0.30（90% CI：0.28～0.32）であった。

カミゼストラントの t_{max} の中央値はカルバマゼピン非併用下で 3.99 時間、併用下で 3.03 時間であった。カミゼストラントの $t_{1/2}\lambda z$ の幾何平均（CV%）はカルバマゼピン非併用下で 21.56 時間（14.13%）、併用下で 17.82 時間（19.56%）であった。

カルバマゼピンとの併用投与により、カミゼストラントの CL/F の幾何平均（CV%）は、104 L/h（40.09%）から 365.5 L/h（34.84%）に増加し、Vz/F の幾何平均（CV%）は 3236 L（37.12%）から 9399 L（30.86%）に増加した。参加者間の曝露量の変動は両投与群とも中程度であった（CV% = 34.8%～42.1%）。本試験パート B で得られた薬物動態パラメータの要約を表 A12 に示す。

結論

パート A：

カミゼストラントと併用投与したとき、ミダゾラムの曝露量の増加が認められ、AUC_{inf}、AUC_{last}、及び C_{max} の比はそれぞれ 1.9889、1.9836、及び 1.4968 であった。

ミダゾラムの $t_{1/2}\lambda_z$ の幾何平均値及び t_{max} の中央値は投与群間で同程度であり、カミゼストラントと併用した場合には CL/F 及び V_z/F の両方で低下が認められた。

ミダゾラムを単剤投与又はカミゼストラントと併用投与したとき、曝露量には参加者間で中程度の変動が認められた。

パート B：

カルバマゼピンと併用投与したとき、カミゼストラントの曝露量の減少が認められ、AUC_{inf}、AUC_{last}、及び C_{max} の比はそれぞれ 0.2951、0.2954、及び 0.4103 であった。

カミゼストラントの t_{max} の中央値は両投与群で同程度であったが、カルバマゼピンとの併用により CL/F 及び Vz/F は増加し、$t_{1/2}\lambda z$ が短縮した。カミゼストラントの曝露量には、カルバマゼピン非併用下及び併用下ともに、参加者間で中程度の変動が認められた。

2.7.2.2.1.2.3　ヒト ADME 試験：D8532C00005 試験

試験の表題

閉経後の健康女性治験参加者を対象として、[^{14}C]-AZD9833 を経口投与後にマスバランス及び代謝物プロファイルを評価し、代謝物を同定する非盲検単回投与単期第 I 相試験

目的（主要）

[^{14}C]-カミゼストラントを単回経口投与後のマスバランスを評価する。血漿、尿、及び糞便試料から代謝物プロファイルを評価し、代謝物の構造を同定する。

目的（副次）

[^{14}C]-カミゼストラントの消失経路及び消失速度を評価する。経口投与したカミゼストラントの血漿中及び尿中の薬物動態、並びに血漿中及び全血中の総放射能濃度を評価する。総放射能の血球への分布の程度を評価する。

試験デザイン

本試験は、閉経後の健康女性治験参加者を対象として、カミゼストラントのマスバランス及び代謝物プロファイルを評価し、代謝物を同定する、単施設、非盲検、非ランダム化、単期、第 I 相試験であった。

閉経後の健康女性治験参加者 6 例には、Day 1 の朝、[^{14}C]-カミゼストラント経口液剤 75 mg（[^{14}C]-カミゼストラントの標的放射線量 0.67 MBq 以下）を一晩（最低 8 時間）絶食後に単回経口投与し、投与後 168 時間（Day 8 まで）まで実施医療機関に入院した。全治験参加者が放射能の累積回収率 90%超又は 24 時間間隔で測定した尿中及び糞便中の放射能が 2 回連続で投与され

た量の 1%未満を達成したときに、治験参加者は一斉に退院する計画とした。Day 8 の朝に退院基準を満たさなかった治験参加者がいた場合、当該治験参加者の入院期間を治験薬投与後最大 48 時間（Day 10 の朝まで）延長することとした。

総放射能及び薬物濃度測定用試料の採取

薬物動態、代謝物プロファイル、マスバランス、及び安全性評価のため、全血、血漿、尿、及び糞便試料は、治験薬投与前から退院まで一定の間隔で採取した（該当する場合）。

マスバランスの結果

[^{14}C]-カミゼストラント 75 mg を単回経口投与したとき、治験薬投与後 432 時間までに総放射能の 82.0%（平均値）が回収された。

総放射能の平均 16.8%が尿中（216 時間後）、65.1%が糞便中（432 時間後）に回収されたことから、経口投与後の主な排泄経路は糞便中であることが示された。治験薬投与後最初の 24 時間以内では、総放射能の平均 9.5%が尿中、0.6%が糞便中に回収された（ヒト ADME 試験の CSR Table 5、Table 14.2.1.2、Table 14.2.2.2、及び Table 14.2.3.2 参照）。

カミゼストラントの薬物動態の結果

本試験の薬物動態パラメータの要約を表 A9 に示す。[^{14}C]-カミゼストラント 75 mg を単回経口投与したとき、全ての治験参加者で投与後 0.5 時間から血漿中濃度が定量可能であった（C_{max} は投与後 2.00～6.17 時間に認められた）。血漿中 t_{max} の中央値は投与後 4.51 時間であり、消失半減期 $t_{1/2}$ は 19.8～34.6 時間の範囲であり、半減期の幾何平均値は 27.1 時間であった。

C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、及び AUC の幾何平均値（幾何 CV%）は、それぞれ 34.9 ng/mL（44.4%）、798 ng·h/mL（30.8%）、及び 826 ng·h/mL（30.3%）であった。腎クリアランスの幾何平均値（幾何 CV%）は 66.8 mL/min（29.0%）であった（ヒト ADME 試験の CSR 11.3 項 Table 7、Table 14.2.6.1、Table 14.2.6.2、及び Table 14.2.6.3 参照）。

試料採取期間の終了時点（治験薬投与後 216 時間）までに、投与量の平均 4.8%が未変化体のまま尿中にカミゼストラントとして回収された（ヒト ADME 試験の CSR 11.3 項 Table 8 及び Table 14.2.7.2 参照）。

総放射能の薬物動態の結果

[^{14}C]-カミゼストラント 75 mg を単回経口投与したとき、全ての治験参加者で投与後 0.5 時間から血漿中及び全血中濃度が定量可能であった（C_{max} 及び全血中濃度は、それぞれ投与後 4.00～6.17 時間及び 4～4.02 時間に認められた）。t_{max} の中央値は、血漿中及び全血中でそれぞれ 4.01 及び 4.00 時間であった。

消失半減期 $t_{1/2}$ は、血漿中では 49.5～71.8 時間（$t_{1/2}$ の幾何平均値は 63.9 時間）、全血中では 36.3～59.1 時間（$t_{1/2}$ の幾何平均値は 47.5 時間）であった。血漿中濃度の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、及び AUC の幾何平均値（幾何 CV%）は、それぞれ 271 ng equivalents/mL（29.4%）、8530 ng equivalents·h/mL（23.9%）、及び 9820 ng equivalents·h/mL（26.2%）であった。

全血中濃度の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、及び AUC の幾何平均値（幾何 CV%）は、それぞれ 175 ng equivalents/mL（31.6%）、5380 ng equivalents·h/mL（23.5%）、及び 6240 ng equivalents·h/mL（28.2%）（5 例）であった。なお、AUC の外挿部分が 20%を超えていたため、AUC を精度よく算出することはできなかった。全血中／血漿中総放射能濃度比の幾何平均値（幾何 CV%）は、0.657（8.0%）～0.909（34.5%）であった（ヒト ADME 試験の CSR 11.3 項 Table 7、Table 14.2.6.1、Table 14.2.6.2、及び Table 14.2.6.3 参照）。

結論

健康女性治験参加者に[^{14}C]-カミゼストラント 75 mg を単回経口投与したとき、放射能の 82%（平均値）が尿糞便中に回収された。総放射能の大半（65.1%）は糞便中に回収されたことから、経口投与後の主な排泄経路は糞便中であることが示された。糞便中回収率の 14.3%のみが投与後最初の 48 時間に排泄され、大半は投与後 48～192 時間に排泄された。投与量の約 4.8%が未変化体のままカミゼストラントとして尿中に排泄された。血漿中において、カミゼストラントの AUC は放射能の AUC の 8.4%を占めた。全血／血漿中総放射能濃度比の幾何平均値は 0.657～0.909 であり、この比に時間依存性の顕著な差は認められなかった。

2.7.2.2.1.2.4 肝機能障害者を対象とした試験：D8532C00002 試験

試験の表題

閉経後の女性治験参加者を対象として、肝機能障害がカミゼストラント（AZD9833、次世代経口 SERD）の薬物動態、安全性、及び忍容性に与える影響を検討する単回投与非ランダム化多施設共同非盲検並行群間比較第 I 相試験

目的（主要）

中等度又は重度の肝機能障害を有する治験参加者にカミゼストラント 75 mg を単回投与したときの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を、肝機能が正常な治験参加者と比較して明らかにする。

方法

本試験は、閉経後の女性治験参加者を対象とした非盲検、非ランダム化、多施設共同、並行群間、単回投与試験であった。

本試験には、中等度及び重度の肝機能障害を有するグループにそれぞれ 8 例及び 6 例を組み入れた。組み入れられた治験参加者と人口統計学的特性をマッチングさせた対照となる健康治験参加者を十分に確保するために、肝機能が正常な治験参加者を 8 例登録した。適格性基準を満たした治験参加者は Day -1 から実施医療機関に入院し、一晩絶食後、Day 1 にカミゼストラント 75 mg を単回経口投与され、Day 5 に退院した。電話による安全性の最終追跡調査を Day 10（±2 日）に実施した。血漿中カミゼストラント濃度測定用の血液試料は、投与後 96 時間まで採取した。肝機能障害の程度は Child-Pugh 分類スコアで判定した。スクリーニング時の Child-Pugh 分類スコアに基づき、以下の各グループに組み入れられた：対照とする、肝機能が正常な健康治験参加者、中等度の肝機能障害を有する治験参加者（Child-Pugh 分類クラス B、スコア 7～9）、重度の肝機能障害を有する治験参加者（Child-Pugh 分類クラス C、スコア 10～15）。

薬物濃度測定用試料の採取

それぞれの肝機能の治験参加者におけるカミゼストラントの薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析により算出するために、薬物濃度測定用試料を頻回採取した。

肝機能障害を有する治験参加者におけるカミゼストラントの薬物動態の結果

薬物動態解析対象集団は合計 22 例であった。C_{max} の幾何平均値（CV%）は、肝機能が正常な治験参加者の 34.40 ng/mL（19.38%）に対して、中等度の肝機能障害を有する治験参加者では 93.41 ng/mL（59.51%）と高かった。AUC_{inf} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 709.0 ng·h/mL（31.53%）に対して 1715 ng·h/mL（87.55%）と高かった。重度の肝機能障害を有する治験参加者（6 例）では、C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何最小二乗平均の比に基づくカミゼストラントの曝露量は、肝機能が正常な治験参加者（8 例）と比較して 3.1 倍及び 3.8 倍高かった。肝機能が正常な及び重

度の肝機能障害を有する治験参加者における C_{max} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 34.40 ng/mL（19.38%）及び 106.6 ng/mL（57.97%）であった。AUC_{inf} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 709.0 ng·h/mL（31.53%）及び 2680 ng·h/mL（46.32%）であった。

AUC_{inf}、AUC_{last}、及び C_{max} に基づくカミゼストラントの曝露量は、中等度の肝機能障害を有する治験参加者では、肝機能が正常な治験参加者と比較して、それぞれ 2.42 倍、2.31 倍、及び 2.72 倍増加し、幾何最小二乗平均の比（90% CI）はそれぞれ 2.42（1.51～3.87）、2.31（1.49～3.57）、及び 2.72（1.84～4.00）であった。これらの同じ指標を用いて、重度の肝機能障害を有する治験参加者では、AUC_{inf}、AUC_{last}、及び C_{max} に基づくカミゼストラントの曝露量の幾何最小二乗平均の比（90% CI）がそれぞれ 3.78（2.28～6.28）、3.39（2.12～5.43）、及び 3.10（2.04～4.71）であることから示されるように、肝機能が正常な治験参加者と比較して、それぞれ 3.78 倍、3.39 倍、及び 3.10 倍増加した（肝機能障害者を対象とした試験の CSR 11 項 Table 9、Table 10、Table 14.2.3、及び Table 14.2.1 参照）。

肝機能が正常な治験参加者、中等度及び重度の肝機能障害を有する治験参加者にカミゼストラントを単回投与したときの薬物動態パラメータを表 A13 に示す。

結論

カミゼストラントの曝露量は、肝機能が正常な治験参加者と比較して、中等度及び重度の肝機能障害を有する治験参加者で高かった。

カミゼストラント 75 mg を単回投与したときのカミゼストラントの AUC 及び C_{max} は、肝機能が正常な治験参加者と比較して、中等度の肝機能障害を有する治験参加者（Child-Pugh 分類クラス B）では 2.3～2.7 倍、重度の肝機能障害を有する治験参加者（Child-Pugh 分類クラス C）では 3.1～3.8 倍であった。

2.7.2.2.1.2.5　相対バイオアベイラビリティ、食事の影響、及び絶対バイオアベイラビリティを検討した試験：D8530C00004 試験

試験の表題

閉経後の健康女性治験参加者を対象として、AZD9833 の異なる経口錠剤と経口液剤の相対バイオアベイラビリティ、AZD9833 錠を経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響、及び AZD9833 錠の経口投与及び[^{14}C]-AZD9833 マイクロドーズの単回静脈内投与を併用したときの絶対バイオアベイラビリティをそれぞれ 2 用量で評価するランダム化非盲検第 I 相試験

目的（主要）

2 用量（75 及び 300 mg）のカミゼストラントの錠剤及び 1 用量（75 mg）の液剤を空腹時に単回経口投与したときの相対バイオアベイラビリティを評価する。また、カミゼストラントの 2 用量（75 及び 300 mg）の ■ 錠を食後及び空腹時に単回経口投与したときの相対バイオアベイラビリティを評価する。

目的（副次）

カミゼストラント ■ 錠の単回経口投与及び[^{14}C]-カミゼストラントマイクロドーズの単回静脈内投与を併用したときの絶対バイオアベイラビリティを評価し、カミゼストラントの経口製剤の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

閉経後の健康女性治験参加者を対象に、[redacted]錠、[redacted]錠、及びカミゼストラントの液剤から得られたカミゼストラントの全身曝露量を比較した。更に、高脂肪食（951 kcal、内訳：脂肪 57.9%［61.2 g］、タンパク質 14.8%［35.2 g］、炭水化物 27.1%［64.5 g］、投与 30 分前に提供）及び絶食の影響を、75 及び 300 mg で検討し、経口投与後のカミゼストラントの絶対バイオアベイラビリティも測定した。

本試験は、閉経後の健康女性治験参加者を対象とした単施設、非盲検、ランダム化、単回投与試験であった。1 コホートあたり 8 例からなる 4 コホートに 32 例を組み入れる計画とした。治験参加者には、食後又は空腹時のいずれかの条件で、カミゼストラントを最大 4 回単回経口投与した。コホート 1 及び 2 ではカミゼストラント 75 mg を合計 4 回投与し、コホート 3 及び 4 ではカミゼストラント 300 mg を合計 3 回投与した。半数の治験参加者には、空腹時にカミゼストラント錠の経口投与及び[^{14}C]-カミゼストラントマイクロドーズの単回静脈内投与を併用する計画であったが、[^{14}C]-カミゼストラントマイクロドーズの静脈内投与製剤の不良のため、2 例には当該製剤が計画どおりに投与されなかった。各投与期の間には、7 日以上の休薬期間を設定した。

薬物濃度測定用試料の採取

カミゼストラントの薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析により算出するため、各投与後 72 時間までに薬物濃度測定用試料を頻回採取した。

薬物動態の結果

75 mg の用量では、[redacted]錠の t_{max} の中央値（4 時間）は、[redacted]錠（6 時間）及び液剤（6 時間）よりもわずかに早かった。300 mg の用量では、t_{max} の中央値は[redacted]錠（4 時間）の方が[redacted]錠（2 時間）よりも遅かった。

空腹時条件下で[redacted]錠と[redacted]錠を比較したときの曝露量は同程度であった。C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{inf} に基づく相対バイオアベイラビリティの幾何平均比（90% CI）は、75 mg 群（15 例）でそれぞれ 98.74%（87.42%～111.53%）、95.71%（90.93%～100.73%）、及び 97.41%（92.59%～102.48%）であり、300 mg 群（15 例）でそれぞれ 96.64%（86.88%～107.50%）、99.33%（94.80%～104.08%）、及び 100.42%（96.16%～104.88%）であった。

空腹時条件下 75 mg の用量（15 例）で、[redacted]錠及び液剤を比較したときの曝露量は同程度であり、C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{inf} に基づく幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 97.47%（86.30%～110.09%）、103.02%（97.88%～108.43%）、及び 102.11%（97.05%～107.42%）であった。

空腹時条件下 75 mg の用量（15 例）で、[redacted]錠及び液剤を比較したときの曝露量は同程度であり、C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{inf} に基づく幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 96.24%（85.25%～108.65%）、98.59%（93.69%～103.75%）、及び 99.46%（94.56%～104.61%）であった。

75（16 例）及び 300（15 例） mg の曝露量は、いずれも食後と空腹時で同程度であった。75 mg を投与したときの C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{inf} の食後／空腹時幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 106.24%（94.33%～119.65%）、110.86%（105.46%～116.54%）、及び 109.79%（104.36%～115.50%、15 例）であった。300 mg を投与したときの C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{inf} の食後／空腹時幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 115.89%（104.33%～128.72%）、103.39%（98.74%～108.27%）、及び 102.29%（98.00%～106.76%）であった。

AUC に基づくカミゼストラント[redacted]錠の絶対バイオアベイラビリティは 75 mg 投与で 43%であり、300 mg 投与で 55%であった。

本試験の薬物動態パラメータの要約を表 A14 に示す。詳細は 2.7.1.2.1.1 項を参照のこと。

結論

[redacted]錠、[redacted]錠、及び液剤との間で同様の曝露量（C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{inf} に基づく）が認められ、カミゼストラントの吸収の速度及び程度に対する製剤変更の影響は示されなかった。

カミゼストラントを高脂肪食摂取後に投与したときの曝露量（C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{inf} に基づく）は、空腹時と比較して同程度であった。これらの結果から、カミゼストラントのバイオアベイラビリティは食事の影響を受けず、カミゼストラントは食事の有無にかかわらず投与可能であることが示された。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、個々の試験及び試験間の解析結果を含む、全試験を通して比較・解析した結果を記載する。各試験のデザイン及び結果の詳細を 2.7.2.2 項に、各試験の薬物動態パラメータの要約を添付資料 A に示す。

2.7.2.3.1 健康治験参加者におけるカミゼストラントの薬物動態

頻回採血により得られた血漿中濃度をノンコンパートメント解析によりカミゼストラントの薬物動態を評価した。各試験の薬物動態パラメータの要約を表 7 に示す。健康治験参加者においては、カミゼストラントを単回投与したときの薬物動態のみ評価した。

表 7　　健康治験参加者にカミゼストラントを単回経口投与したときの薬物動態パラメータの要約

Abbreviated Study Code	D85304	D85304	D85304	D85304	D85304	D85304	D85304	D85304	D85304	D85305	D85303	D85302
Formulation	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Oral solution	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Oral Solution	Tablet	Tablet
Feeding Status	Fasted	Fed	Fasted	Fed	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted
Dose (mg)	75	75	300	300	75	75	75	300	300	75	75	75
N	15	16	16	15	15	15	15	15	16	6	14	8
tmax (h)	4.000 (2.00-6.04)	4.001 (1.00-10.00)	4.000 (2.02-6.00)	3.016 (2.00-6.00)	6.000 (2.00-6.20)	6.000 (2.00-6.22)	4.000 (2.00-6.04)	2.007 (2.00-8.00)	4.000 (2.02-8.00)	4.508 (2.00-6.17)	3.83 (1.85-7.9)	5 (1.933-8)
Cmax (ng/mL)	30.6 (44.1)	33.7 (39.6)	182 (18.4)	208 (19.0)	32.2 (34.2)	34.3 (39.6)	30.6 (44.1)	184 (22.8)	182 (18.4)	34.9 (44.4)	45.10 (46.94)	34.4 (19.38)
AUC (ng·h/mL)	636 (35.1)	699 (35.1) (n = 15)	3190 (19.2) (n = 15)	3280 (19.8)	671 (40.4)	688 (36.9)	636 (35.1)	3180 (22.2)	3190 (19.2) (n = 15)	826 (30.3)	821.2 (36.10)	709 (31.53)

表 7　　健康治験参加者にカミゼストラントを単回経口投与したときの薬物動態パラメータの要約

Abbreviated Study Code	D85304	D85304	D85304	D85304	D85304	D85304	D85304	D85304	D85304	D85305	D85303	D85302
CL/F (L/h)	118 (35.1)	107 (35.1) (n = 15)	94.1 (19.2) (n = 15)	91.6 (19.8)	112 (40.4)	109 (36.9)	118 (35.1)	94.3 (22.2)	94.1 (19.2) (n = 15)	88.8 (30.3)	91.33 (36.10)	105.8 (31.53)
Vz/F (L)	3970 (34.5)	3430 (36.4) (n = 15)	2870 (21.1) (n = 15)	2590 (24.3)	3460 (35.0)	3500 (31.6)	3970 (34.5)	2650 (22.0)	2870 (21.1) (n = 15)	3470 (18.2)	3048 (44.69)	3423 (21.31)
$t_{½}$ (h)	23.335 (18.3)	23.215 (25.1)	21.111 (17.6) (n = 15)	19.614 (17.9)	21.440 (15.0)	22.245 (32.6)	23.335 (18.3)	19.460 (12.2)	21.111 (17.6) (n = 15)	27.063 (21.4)	23.13 (19.53)	22.43 (29.79)

Geometric mean (geometric CV%) presented. tmax median (range).

Abbreviated study numbers: D85304=D8530C00004, D85305=D8532C00005, D85303=D8532C00003, D85302=D8532C00002.

Source: see Table 8, Table 9, Table 10, and Table 14.2.2.3, Relative Bioavailability, Food Effect and Absolute Bioavailability Study: D8530C00004 CSR, Module 5.3.1.2; Table 7, Tables 14.2.6.1, 14.2.6.2 and 14.2.6.3 ADME Study D8532C00005 CSR, Module 5.3.3.1; Table 11-3, Table 14.2.2.1, Itraconazole DDI Study D8532C00003 CSR, Module 5.3.3.4; Table 9, Table 14.2.3, Hepatic Impairment Study D8532C00002 CSR, Module 5.3.3.3.

2.7.2.3.1.1　吸収

健康治験参加者に 75 及び 300 mg 錠、並びに 75 mg 液剤を経口投与したときのカミゼストラントの吸収は速やかであり、複数試験（相対バイオアベイラビリティ、食事の影響、及び絶対バイオアベイラビリティを検討した試験［D8530C00004 試験］、肝機能障害者を対象とした試験［D8532C00002 試験］、ヒト ADME 試験［D8532C00005 試験］、並びにイトラコナゾールとの DDI 試験［D8532C00003 試験］）において t_{max} の中央値は 3.8～6 時間であった。75 mg 液剤を投与したときの吸収速度及び吸収量（C_{max}、t_{max}、及び AUC を指標として評価）は、即放性の [redacted] 錠と同程度であり、固形製剤からの溶出がカミゼストラントの吸収の速度を決定するものではないことが示された。

75 又は 300 mg 単回投与後のカミゼストラントの曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）及び t_{max} は、[redacted] 錠及び [redacted] 錠で同程度であり、これら錠剤間での製剤変更はカミゼストラントの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。詳細は 2.7.1.1.3 項を参照のこと。

また、[redacted] 錠を単回経口投与したときのカミゼストラントの曝露量（C_{max} 及び AUC）及び t_{max} に及ぼす高脂肪食の影響についても検討した。検討した各用量（75 及び 300 mg）における曝露量は、食後（高脂肪食）投与及び空腹時投与とで同程度であったことから、カミゼストラントは食事の有無にかかわらず投与できることが示された。詳細については、相対バイオアベイラビリティ、食事の影響、及び絶対バイオアベイラビリティを検討した試験（D8530C00004 試験）の CSR を参照のこと。

カミゼストラントは *in vitro* で P-gp の基質であるが、BCRP、OATP1B1、又は OATP1B3 の基質ではなかった。Caco-2 細胞を用いた *in vitro* アッセイにおいて、カミゼストラントの見かけの膜透過係数は複数の濃度条件下で高いことが示された（すなわち、高膜透過性マーカー［ミノキシジル］の見かけの膜透過係数よりも高かった［2.6.4.1.6 項参照］）。

閉経後の健康女性治験参加者を対象に、カミゼストラント [redacted] 錠 75 又は 300 mg を単回経口投与し、[^{14}C]-カミゼストラントマイクロドーズの静脈内投与を併用したときのカミゼストラントの絶対バイオアベイラビリティを検討した。カミゼストラントは 75 mg 錠の投与後速やかに吸収され、投与後約 2～6 時間で C_{max} に達した。カミゼストラント 75 及び 300 mg を投与したときの絶対バイオアベイラビリティは、それぞれ 43%（90% CI：36.8%～49.0%）及び 55%（90% CI：48.5%～62.5%）と推定された（相対バイオアベイラビリティ、食事の影響、及び絶対バイオアベイラビリティを検討した試験の CSR Table 10 参照）。

要約すると、カミゼストラントは速やかな吸収を示し、75 mg を 1 日 1 回投与したときの絶対経口バイオアベイラビリティは 43%であった。全体として、カミゼストラントの吸収は、溶解性又は製剤からの溶出速度が律速になる可能性は低い。詳細は 2.7.1 項を参照のこと。

2.7.2.3.1.2　分布

閉経後の健康女性治験参加者を対象とした相対バイオアベイラビリティ、食事の影響、及び絶対バイオアベイラビリティを検討した試験（D8530C00004 試験）において、[redacted] 錠 75 又は 300 mg を単回経口投与後に[^{14}C]-カミゼストラント 100 µg を単回静脈内投与したときのカミゼストラントの V_z の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 1430 L（15.6%）及び 1240 L（40.2%）と推定された。

カミゼストラントの蛋白結合を *in vitro* 試験で評価したところ、ヒト血漿における非結合形分率は 24.7%であった。ヒト全血中の全血／血漿中濃度比は 0.99 であった（2.6.4.1.3 項参照）。

2.7.2.3.1.3　代謝及び排泄

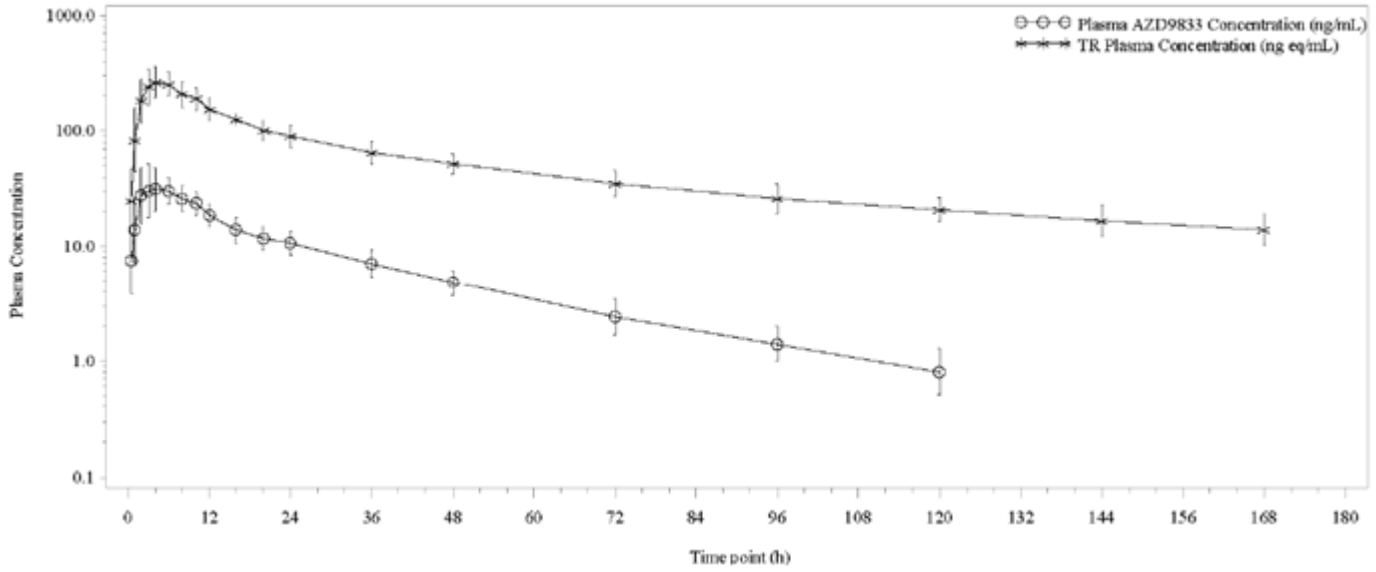
[redacted]錠 75 又は 300 mg を単回経口投与後に[^{14}C]-カミゼストラント 100 μg を単回静脈内投与したときの全身クリアランスの幾何平均値（CV%）は、それぞれ 51.4 L/h（29.2%）及び 52.6 L/h（18.3%）であった。

健康治験参加者を対象とした試験（相対バイオアベイラビリティ、食事の影響、及び絶対バイオアベイラビリティを検討した試験［D8530C00004 試験］、肝機能障害者を対象とした試験［D8532C00002 試験］、ヒト ADME 試験［D8532C00005 試験］、並びにイトラコナゾールとの DDI 試験［D8532C00003 試験］）では、カミゼストラント 75 mg を単回経口投与したときの CL/F の幾何平均値は 88.8～118 L/h であった。

閉経後の健康女性治験参加者 6 例に[^{14}C]-カミゼストラント 75 mg 液剤を単回経口投与したとき、投与後 192 時間までの総放射能の回収率（平均値）は、尿中で 16.7%、糞便中で 61.4%であった。糞便中に排泄された放射能の 14.3%は投与後 48 時間に排泄され、残りの 50.9%は投与後 48～432 時間に排泄された。血漿中において、カミゼストラントの AUC は放射能の AUC の 8.4%を占めた。カミゼストラント及び総放射能の消失半減期の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 27.06 時間（21.4%）及び 63.9 時間（13.2%）であった。総放射能の半減期はカミゼストラントよりも長かったことから、未変化体より長い消失半減期を示す代謝物が血漿中に存在する可能性が示唆された。投与量の平均 4.8%が未変化体のカミゼストラントとして尿中に排泄された（ヒト ADME 試験の CSR 11.1 項参照）。

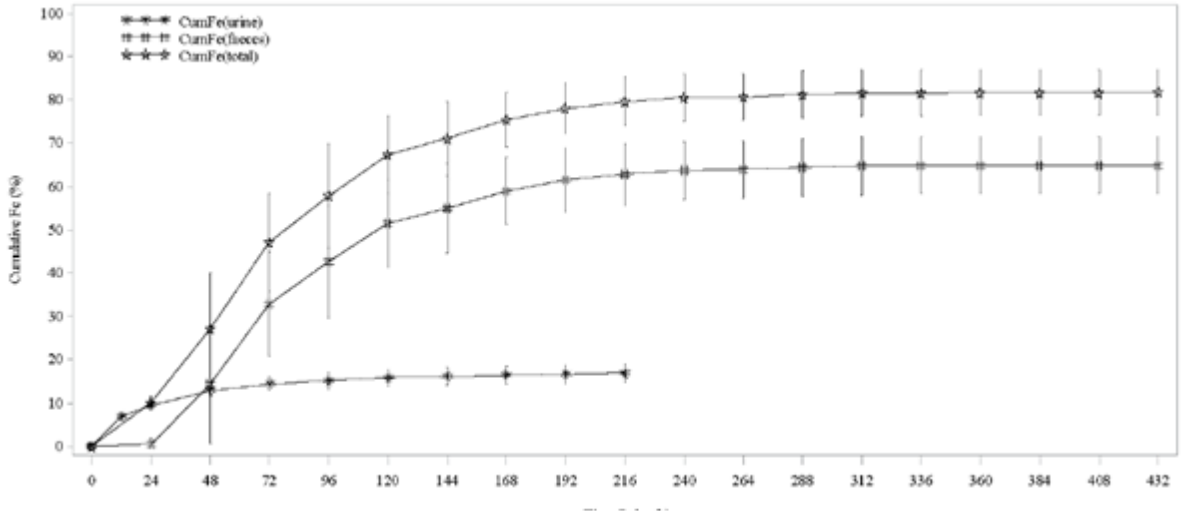
異なる複数の試験において、75 mg を投与したときの終末相半減期の幾何平均値は 21.4～27.1 時間であった。

図 1　　ヒト ADME 試験において[^{14}C]-カミゼストラント 75 mg を単回経口投与したときのカミゼストラント及び総放射能の血漿中濃度推移



Vertical lines represent the geomean ± geometric SD.
Source: refer to Figure 14.2.2.2, Human ADME CSR, Module 5.3.3.1

図 2　　[^{14}C]-カミゼストラント 75 mg を単回経口投与したときの総放射能の尿糞便中累積排泄率（算術平均±SD）



Source: refer to Figure 14.2.1.2, Human ADME CSR, Module 5.3.3.1

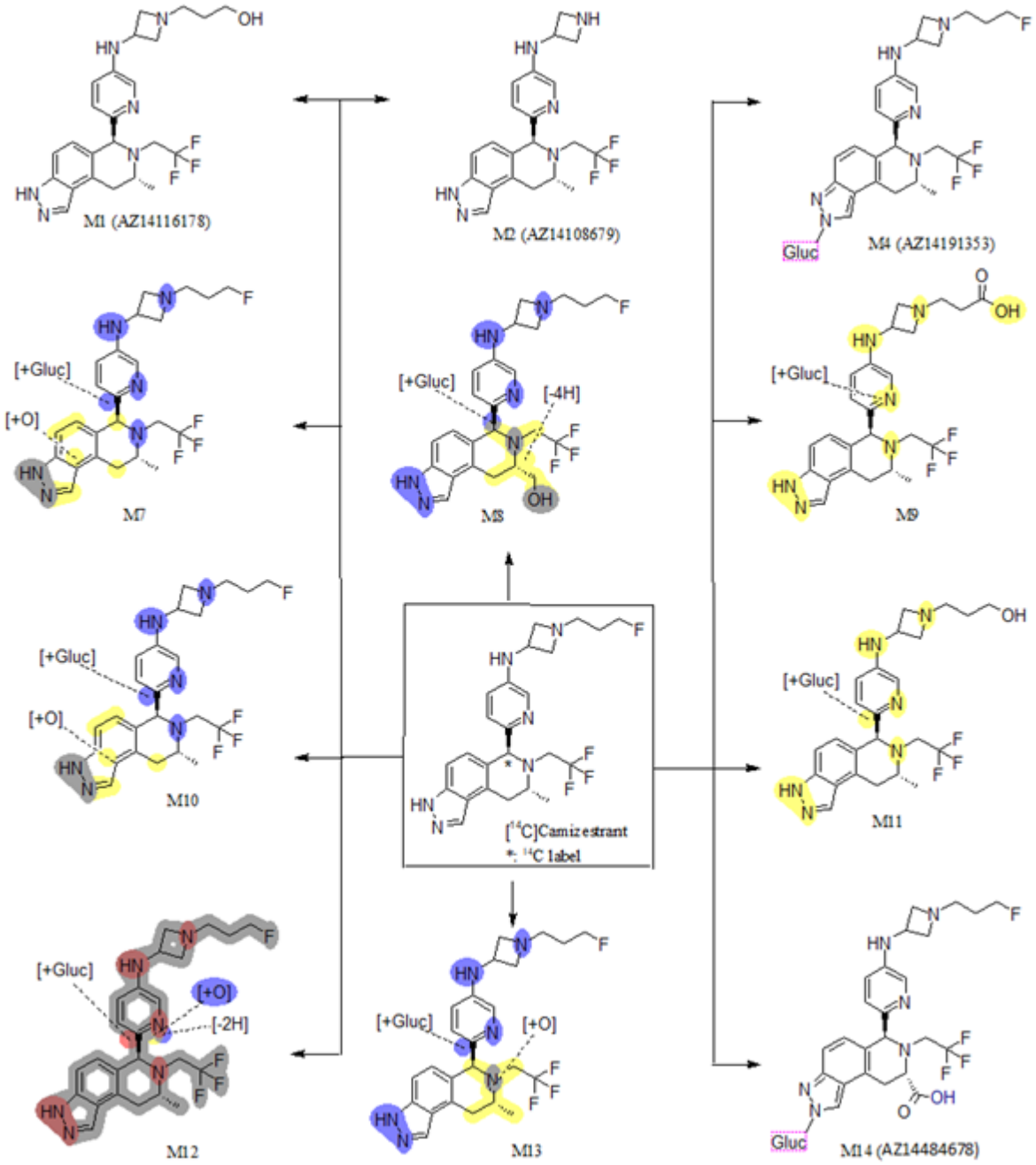
肝細胞を用いた *in vitro* 試験の代謝の結果から、カミゼストラントは直接的な N-グルクロン酸抱合に加えて複数の酸化反応を受け、主に CYP3A4/5 及び UGT1A4 によって代謝されることが示唆された（2.6.4.5.2 項参照）。

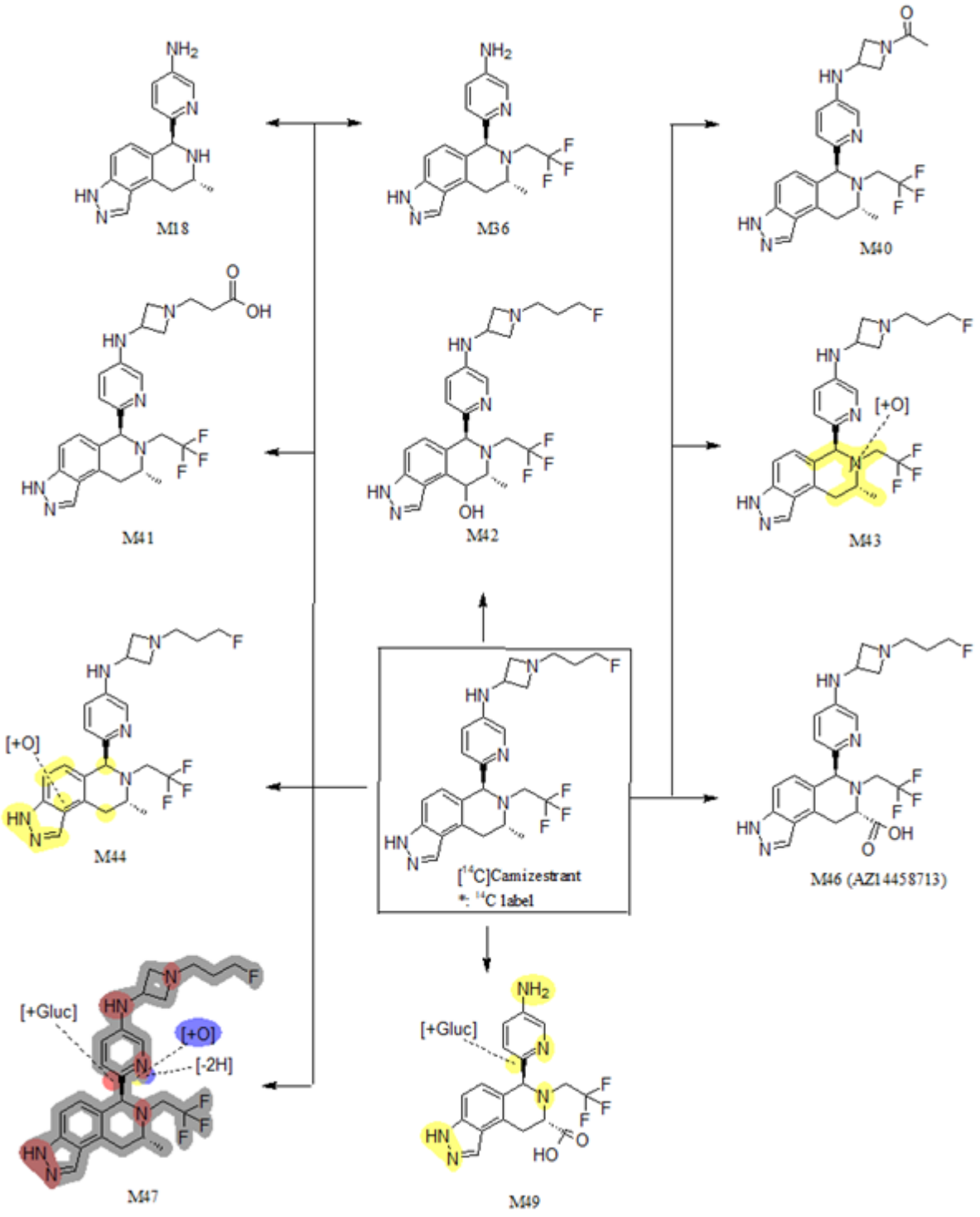
健康女性治験参加被験者に[^{14}C]-カミゼストラント 75 mg（0.67 MBq）を単回経口投与したときの血漿試料にて、カミゼストラントの代謝物が検出され、定量された（D8532C00005 試験）。血漿中の主要な薬剤関連物質は、カミゼストラントの N-グルクロン酸抱合体である M4（AZ14191353）、カミゼストラントの酸化代謝物の N-グルクロン酸抱合体である M14（AZ14484678）、及びカミゼストラントであり、総放射能のそれぞれ 20.1%、11.2%、及び 13.6%であった。M4 及び M14 の代謝物はいずれも薬理活性を示さなかった（2.6.4.5.8 項参照）。

血漿中にはその他に 8 種類の微量代謝物が存在し、酸化代謝物又は酸化代謝物のグルクロン酸抱合体で、いずれの量も血漿中の総薬剤関連物質の 10%未満であった。活性代謝物の生成は認められていない。ヒト尿中では、薬剤関連成分としてカミゼストラント及び M4 が多く含まれ、それぞれ投与量の 2.8%及び 2.3%を占めた。その他に 12 種類の代謝物が存在し、酸化代謝物又は酸化代謝物のグルクロン酸抱合体であった。ヒト糞便中には、カミゼストラント及び M1（AZ14116178、酸化的脱フッ素化により生成するアルコール代謝物）の 2 種類の薬剤関連成分が多く検出され、いずれも投与量の 14.5%（合わせて投与量の 29.0%）を占めた。糞便中のその他 7 種類の代謝物は、M40（酸化的 N-脱アルキル化及びアセチル化により生成された代謝物）を除き、全て酸化代謝物であった（2.6.4.5.8 項参照）。

ヒトにおけるカミゼストラントの代謝物推定構造を図 3 に示す。カミゼストラント 75 mg の経口投与と同時に静脈内投与したときの全身クリアランスは 51.4 L/h と推定された。カミゼストラントの主な消失経路は代謝であり、薬剤関連物質は主に糞便中に排泄された。

図 3　　ヒトに[^{14}C]-カミゼストラントを投与したときに生成が確認された代謝物の推定構造（ヒト ADME 試験）





Source: refer to Figure 6, Module 2.6.4.

2.7.2.3.2　癌患者におけるカミゼストラントの薬物動態

癌患者におけるカミゼストラントの薬物動態は、ノンコンパートメント解析（頻回採血時）と頻回及び少数回採血により得られた血漿中濃度データを併合した母集団薬物動態モデリングにより評価した。個々の試験においてノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを算出した場合、その要約を表 8 に示す。

2.7.2.3.2.1　単回投与したときの薬物動態

2.7.2.3.2.1.1　吸収

SERENA-1 試験のパート A 及び B では、進行乳癌患者に食事制限なしでカミゼストラントを単剤で単回経口投与したとき、カミゼストラントは速やかに吸収され、25～450 mg の用量範囲で 2.3～3.89 時間（中央値）、75 mg では 3 時間（中央値）で C_{max} に達した。C_{max} 及び AUC_{0-24} の患者間変動（幾何 CV%に基づく）は 22.7%～49.4%であった（SERENA-1 試験の CSR Addendum 1［パート A 及び B］11.2.2.1 項参照）。

国内第 I 相試験では、75 及び 150 mg を投与したときの t_{max} の中央値はそれぞれ 3.62 及び 2.88 時間であった。中国第 I 相試験では、75 mg を投与したときの t_{max} は 3 時間（パート A）及び 2 時間（パート B）、150 mg を投与したときは 2.98 時間であった。SERENA-1 試験、国内第 I 相試験、及び中国第 I 試験で単回投与したときの薬物動態パラメータを表 8 に要約する。

要約すると、癌患者における t_{max} の中央値は約 2～4 時間であり、健康治験参加者を対象とした試験で認められた値と同程度であった（表 7 及び表 8）。

表 8　　癌患者を対象としたカミゼストラント単剤を単回投与したときの薬物動態パラメータの要約

Study	Dose (mg)	AUCinf (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	t½(h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)	Vss/F (L)
SERENA-1 Phase I (D8530C00001)	25	209.9 (52.28) [12]	138.6 (46.29) [12]	10.80 (46.25) [12]	3.89165 (1.5000-7.3667) [12]	13.82 (24.37) [12]	119.1 (52.28) [12]	2374 (46.19) [12]	2563 (46.17) [12]
	75	728.6 (57.19) [12]	486.8 (41.73) [12]	51.71 (49.38) [12]	3.0000 (1.0000-6.1333) [12]	11.88 (56.45) [12]	102.9 (57.19) [12]	1765 (34.59) [12]	1849 (38.11) [12]
	150	1559 (24.16) [13]	1192 (27.19) [13]	124.9 (31.93) [13]	2.31670 (1.1333-6.3500) [13]	10.17 (24.57) [13]	96.20 (24.16) [13]	1411 (25.33) [13]	1455 (25.49) [13]
	300	4156 (21.97) [13]	2889 (31.25) [13]	306.2 (28.28) [13]	3.00000 (1.5000-4.2333) [13]	10.01 (39.62) [12]	72.18 (21.97) [12]	1042 (35.39) [12]	1122 (28.51) [12]
	450	7378 (31.63) [12]	5904 (32.58) [12]	644.7 (40.92) [12]	2.50000 (1.5000-6.2667) [12]	9.823 (19.91) [12]	60.99 (31.63) [12]	864.3 (36.83) [12]	882.2 (35.78) [12]
China Phase I (D8530C00007)	75 (part A)	1039 (81.94) [3]	712.2 (77.7) [3]	61.44 (74.38) [3]	3 (1.95-3.95) [3]	14.55 (9.571) [3]	72.21 (81.94) [3]	1515 (72.35) [3]	NC
	75 (part B)	1063 (45.13) [12]	735.6 (45.84) [12]	79.54 (49.66) [12]	2 (0.58-3.95) [12]	12.04 (33.17) [12]	70.56 (45.13) [12]	1226 (41.84) [12]	NC
	150	2281 (33.57) [4]	1786 (32.01) [4]	206 (26.09) [4]	2.98 (1.95-3.95) [4]	10.91 (14.57) [4]	65.76 (33.57) [4]	1035 (34.13) [4]	NC
Japan Phase I (D8530C00006)	75	833.0 (15.20) [4]	655.0 (17.60) [7]	56.51 (26.20) [7]	3.617 (1.417–10.22) [7]	11.85±3.39 [4]	90.81±13.60 [4]	1555±229.3 [4]	NC

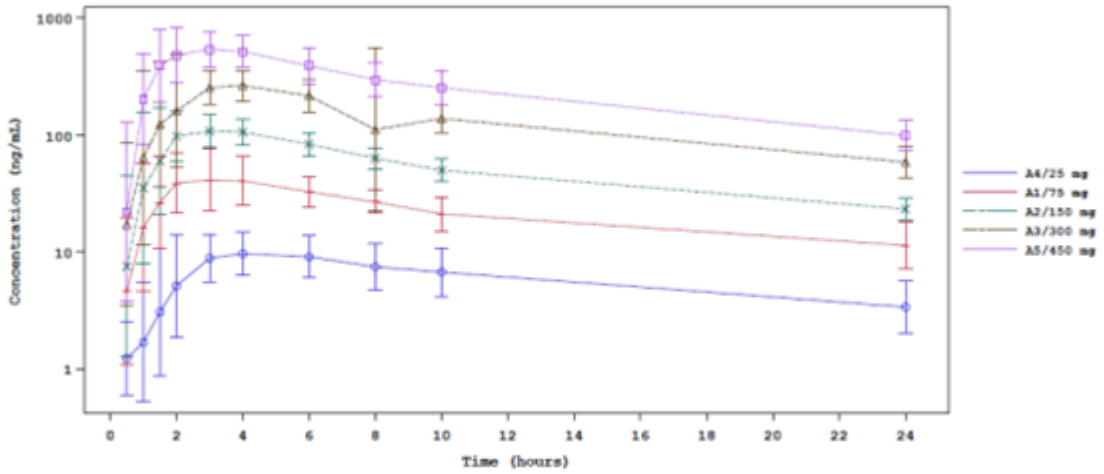
表 8　　癌患者を対象としたカミゼストラント単剤を単回投与したときの薬物動態パラメータの要約

Study	Dose (mg)	AUCinf (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	t½(h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)	Vss/F (L)
	150	1549 (25.99) [3]	1190 (20.03) [3]	126.2 (13.53) [3]	2.883 (1.083–3.000) [3]	11.13±1.649 [3]	98.90±23.64 [3]	1525±471.4 [4]	NC

Geometric mean (geometric CV%) presented for Cmax, AUC, t½, CL/F and Vz/F except in Japan Phase I study where arithmetic mean ± SD are for t1/2, CL/F, and Vz/F. Median (range) is presented for tmax [n]. NC: not calculated.

Sources: see Table 14.1.3 and Table 14.2.2.3, SERENA-1 CSR Addendum 1 (Part A + B), Module 5.3.3.2; Table 14.2.2.2.1, China Phase I Study CSR, Module 5.3.3.2; Table 14.2.2.5 Japanese Phase I Study CSR, Module 5.3.3.2.

図 4　　SERENA-1 試験のパート A においてカミゼストラント単剤を単回経口投与したときのカミゼストラントの血漿中濃度推移（幾何平均値±SD）



Vertical lines represent the geomean ± geometric SD.
Source: refer to Figure 14.2.2.4, SERENA-1 CSR Addendum 1 (Part A), Module 5.3.3.2.

2.7.2.3.2.1.2　分布

SERENA-1 試験では、25～450 mg の用量範囲で、V_{ss}/F は用量増加に伴い 2563 から 882 L に低下した。75 mg を投与したときの V_{ss}/F は 1849 L であり、母集団推定値 1888 L と同程度であった。

2.7.2.3.2.1.3　代謝及び排泄

SERENA-1 試験では、25～450 mg の用量範囲で、CL/F の幾何平均値（CV%）は用量増加に伴い 119.1 L/h（52.28%）から 60.99 L/h（31.63%）に低下した。SERENA-1 試験のパート A 及び B、国内第 I 相試験、並びに中国第 I 相試験では、75 mg を投与したときの CL/F は 70.56～102.9 L/h（表 8 参照）であり、健康治験参加者での値（88.8～118 L/h）及び母集団推定値（69.1 L/h）と同程度であった。

SERENA-1 試験では、25～450 mg の用量範囲で、消失半減期の幾何平均値（CV%）は 9.82 時間（19.91%）～13.82 時間（24.37%）であり、これは国内第 I 相試験及び中国第 I 相試験で認められた値と同程度であった（表 8）。

更に、母集団薬物動態解析の結果から推定された 75 mg 1 日 1 回投与における消失半減期の中央値は 22.75 時間であった（Camizestrant+CDK4/6i PopPK Report 8 項参照）。

母集団薬物動態解析及び健康治験参加者を対象としたノンコンパートメント解析のデータを要約すると、終末相における消失半減期は約 23 時間と推定された。

2.7.2.3.2.1.4　用量比例性

カミゼストラントの用量比例性の評価は、SERENA-1 試験におけるカミゼストラントの単回及び反復投与後の頻回採血データ、並びに SERENA-2 試験における反復投与後の少数回採血データに基づき（C_{max} 及び AUC を用いて）実施した。

線形性の評価は power model を用いて行った。SERENA-1 試験のパート A では、傾きは C_{max} について 1.38（90% CI：1.30～1.46）、$AUC_{0\text{-}24}$ について 1.28（90% CI：1.21～1.35）（単回経口投与後に推定）であり、曝露量の増加は用量の増加に伴って用量比を上回ることが示された。これは、SERENA-1 試験のパート A 及び B（反復投与後）の併合データから得られた用量比例性の評価（傾きの推定値［90% CI］は C_{max} 及び AUCτ について、それぞれ 1.24［90% CI：1.15～1.32］及び 1.18［90% CI：1.10～1.26］）と一致した。

これは、SERENA-1 試験で 25～150 mg を投与したときの用量で補正した定常状態での C_{max} 及び AUC と一致していた（図 5）。

SERENA-2 試験では、サイクル 1 Day 15 投与前、投与後 2 時間及び 4 時間、並びにサイクル 2 Day 1 投与前の血漿中濃度を用量で補正した値の幾何平均値は、75 mg と 150 mg で同程度であり、300 mg では 75 mg と比較して臨床上意味のない程度の増加が認められた（表 9 参照）。

表 9　　SERENA-2 試験のサイクル 1 Day 15 における血漿中濃度（ng/mL）を用量で補正した値

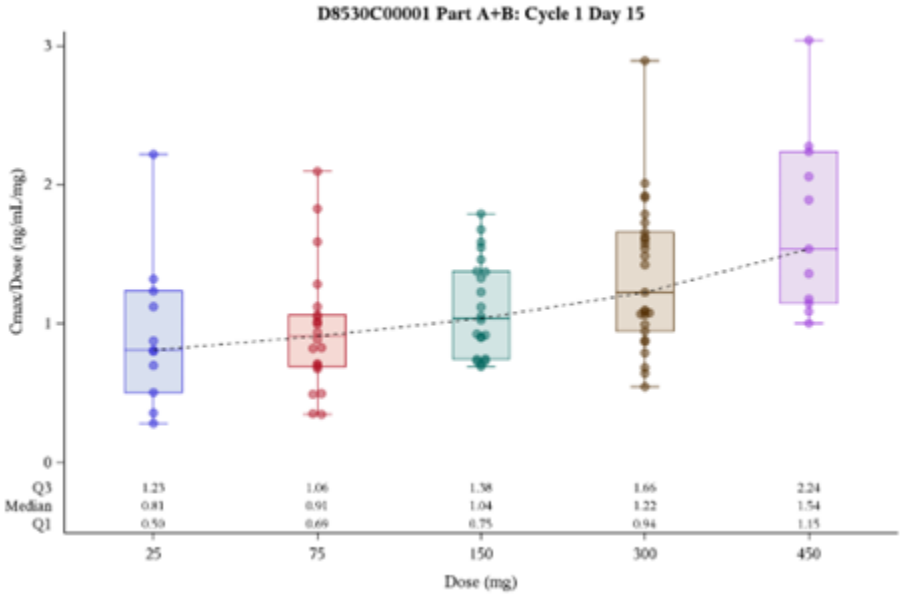
Camizestrant Dose (mg)	Cycle 1 Day 15 pre-dose	Cycle 1 Day 15 2h post-dose	Cycle 1 Day 15 4h post-dose	Cycle 2 Day 1 pre-dose
75	0.304 (84.3) [69]	0.692 (94.5) [69]	0.73 (87.2) [69]	0.32 (88.4) [64]
150	0.274 (148.9) [67]	0.64 (164.5) [64]	0.64 (160.0) [62]	0.23 (245.99) [68]
300	0.360 (157.3) [18]	1.07 (66.9) [18]	0.96 (68.2) [19]	0.39 (156.5) [18]

Data presented as geomean (CV%) [n]
Number of participants presented in parentheses. Dose normalised values calculated by dividing geomean plasma concentration in SERENA-2 CSR Table 14.2.7.1 by dose.
Source: Table 14.2.7.1, SERENA-2 CSR, Module 5.3.5.4

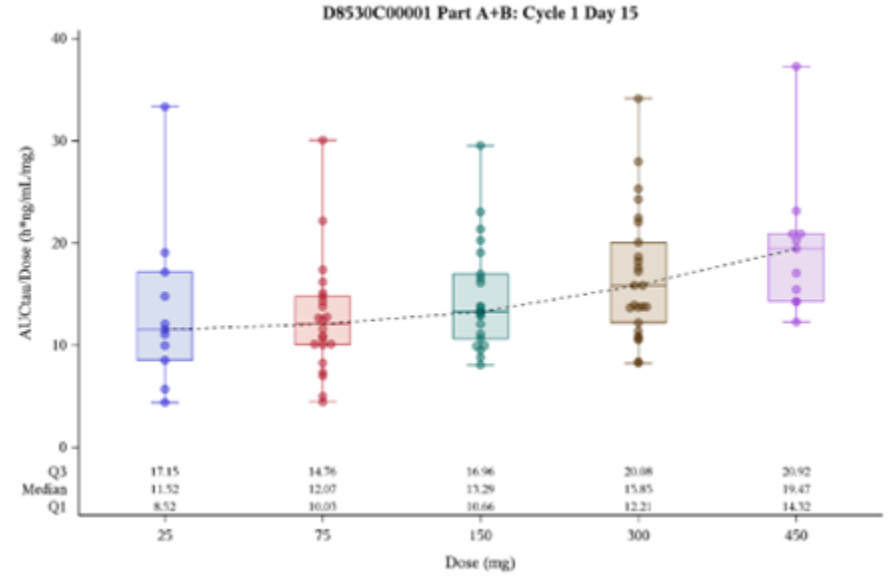
要約すると、カミゼストラントにおける曝露量は、25～450 mg の用量範囲で用量比を上回る増加を示した。

図 5　　カミゼストラント単剤を単回投与したときの用量で補正した血漿中 C_{max} 及び AUC パラメータの個別値（SERENA-1 試験のパート A、サイクル 1 Day 15、薬物動態解析対象集団）

C_{max}/Dose



AUC_{τ}/Dose



Boxes are interquartile range (IQR, Q1-Q3), with the median represented by the straight line within the box and the whiskers representing the median +/- 1.5 * IQR, with the open circles representing individual values.
Source: see IEMT00019 Figure 1, Appendix C and IEMT00019 Figure 2, Appendix C

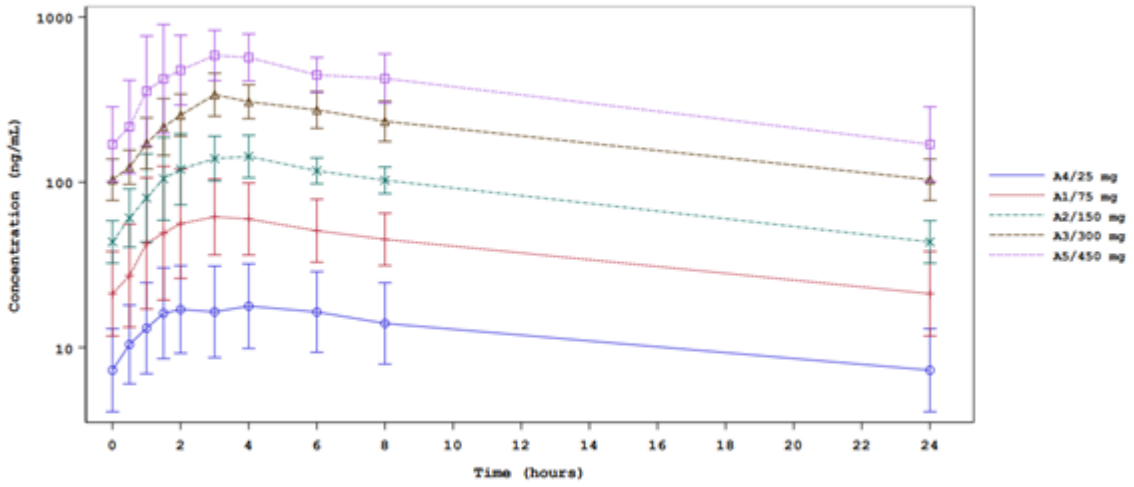
2.7.2.3.2.2　反復投与したときの薬物動態

カミゼストラントを 25～450 mg の用量範囲で 1 日 1 回 15 日間投与したときの薬物動態パラメータを表 10 に要約する。カミゼストラントの血漿中濃度推移を図 6 に要約する。

2.7.2.3.2.2.1　吸収

SERENA-1 試験では、カミゼストラントは 25～450 mg の用量で速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 1.89～5.72 時間であり、初回投与後に認められた範囲と同程度であった。

図 6　SERENA-1 試験のパート A においてカミゼストラントを反復経口投与したときの血漿中カミゼストラント濃度推移（幾何平均値±SD、片対数表示）



Vertical lines represent the geomean ± geometric SD.
Source: refer to Figure 14.2.2.6, SERENA-1 CSR Addendum 1 (Part A), Module 5.3.3.2.

2.7.2.3.2.2.2　反復投与後の累積性

SERENA-1 試験では、カミゼストラントを 25～450 mg の用量範囲で 1 日 1 回 15 日間単剤投与したとき、Day 15 の C_{max} 及び AUC に基づく Rac の幾何平均値は、Day 1 と比較して、C_{max} が 1.149～1.812、AUC が 1.431～2.038 であった。

75 mg を投与したときの Day 15 の C_{max} 及び AUC に基づく Rac は、それぞれ 1.42 及び 1.75 であった（SERENA-1 試験の CSR Addendum 1［パート A 及び B］11.2.2.2 項参照）。

時間依存性の薬物動態を示す所見は認められなかった。

表 10　　カミゼンストラント単剤を反復投与したときの薬物動態パラメータの要約（SERENA-1 試験サイクル 1 Day 15、国内第 I 相試験、及び中国第 I 相試験）

	Camizestrant Dose (mg)	Cmaxss (ng/mL)	tmax (h)	AUCτ (ng·h/mL)	Cmin (ng/mL)	CL/F (L/h)	t½ (h)	TCP	Rac (Cmax)	Rac (AUC)
SERENA-1 parts A+B (D8530C00001)	25	19.9 (65.5) [11]	3.00 (1.5-5.97) [11]	291 (60.63) [11]	7.28 (63.12) [11]	85.92 (60.63) [11]	14.94 (21.46) [10]	1.349 (27.80) [11]	1.812 (39.39) [11]	2.038 (31.02) [11]
	75	64.7 (49.2) [22]	3.72 (1.08–8) [22]	862 (46.5) [22]	20.38 (57.86) [22]	86.97 (46.54) [22]	14.42 (28.48) [18]	1.250 (15.29) [12]	1.415 (23.30) [12]	1.750 (16.58) [12]
	150	166 (36.0) [23]	2.17 (1.00–24) [23]	2162 (33.9) [23]	50.57 (64.16) [23]	69.37 (38.85) [23]	13.19 (26.73) [19]	1.312 (25.08) [12]	1.298 (30.33) [12]	1.650 (22.50) [12]
	300	376 (40.6) [28]	3.03 (1.70–7.10) [28]	4784 (37.7) [26]	97.84 (49.52) [27]	62.71 (37.67) [26]	11.99 (19.06) [22]	1.233 (18.49) [9]	1.273 (31.80) [10]	1.610 (17.90) [10]
	450	723.4 (37.86) [11]	3.02 (1.00-6.13) [11]	8416 (31.09) [11]	169.8 (56.03) [11]	53.47 (31.09) [11]	13.12 (35.11) [9]	1.152 (22.43) [11]	1.149 (26.84) [11]	1.431 (23.91) [11]
China Phase I (D8530C00007)	75	88.73 (38.1) [3]	2.87 (1.37-4.02) [3]	1057 (43.33) [3]	21.97 (57) [3]	70.95 (43.33) [3]	13.05 (15.56) [3]	1.018 (30.91) [3]	1.444 (30.20) [3]	1.485 (27.69) [3]
	75	95.61 (28.41) [11]	3.83 (1.37-4.12) [11]	1222 (28.07) [11]	27.64 (36.34) [11]	61.4 (28.07) [11]	13.27 (20.16) [11]	1.162 (31.27) [11]	1.310 (27.33) [11]	1.592 (24.44) [11]
	150	206.4 (35.95) [4]	1.89 (1.38-4.02) [4]	2428 (44.05) [4]	57.89 (23.77) [3]	61.78 (44.05) [4]	9.931 (26.45) [4]	1.065 (13.58) [4]	1.002 (20.32) [4]	1.359 (11.57) [4]
Japan Phase I (D8530C00006)	75	86.82 (22.37) [7]	5.717 (1.917 – 7.467) [7]	NC (NC)	26.98 (32.55) [7]	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)	1.598 ± 0.4677 [7]	1.816 ± 0.6481 [6]

表 10　　カミゼンストラント単剤を反復投与したときの薬物動態パラメータの要約（SERENA-1 試験サイクル 1 Day 15、国内第 I 相試験、及び中国第 I 相試験）

	Camizestrant Dose (mg)	Cmaxss (ng/mL)	tmax (h)	AUCτ (ng·h/mL)	Cmin (ng/mL)	CL/F (L/h)	t½ (h)	TCP	Rac (Cmax)	Rac (AUC)
	150	154.2 (17.71) [3]	2.083 (2.000 – 2.983) [3]	NC (NC)	43.52 (11.49) [3]	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)	1.239 ± 0.2490 [3]	1.550 ± 0.3824 [3]

Geometric mean (geometric CV%) is presented for Cmax, AUClast, AUC0-24, AUC0-t, AUCinf and Ctrough.

In the China Phase I Study CSR, arithmetic mean ± SD are presented for t1/2, Rac(Cmax) and Rac(AUC).

Median (range) are presented for tmax. NC = Not calculated.

Source: Table 37, Table 14.1.3 and Table 14.2.2.4.1, SERENA-1 CSR Addendum 1 (Part A + B), Module 5.3.3.2; Table 23, Table 14.2.2.5, Japanese Phase I Study CSR Module 5.3.3.2; Table 16, Table 14.2.2.2.2, China Phase I Study CSR, Module 5.3.3.2.

2.7.2.3.2.3　カミゼストラントの薬物動態に関する全体的な要約

- 経口投与後、カミゼストラントは吸収され、通常、投与後約 2～4 時間（中央値）で C_{max} に達した。
- 高脂肪食とともに投与した場合と一晩絶食後に投与した場合で曝露量は同程度であり、カミゼストラントは食事の有無にかかわらず投与可能であることが示された。
- カミゼストラント 75 mg を経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは 43%であった。
- 全身循環中の主要な薬剤関連物質は、カミゼストラントの N-グルクロン酸抱合体、酸化代謝物の N-グルクロン酸抱合体、及びカミゼストラントであり、血漿中の放射能の 20.1%、11.2%、及び 13.6%に相当した。
- 活性代謝物の生成は認められていない。
- [^{14}C]-カミゼストラント 75 mg を単回経口投与したとき、放射能の 82%（平均値）が尿及び糞便中に回収された。
  - 総放射能の大半（65.1%）は糞便中に回収されたことから、経口投与後の主な排泄経路は糞便中であることが示された。糞便中に投与量の約 14.5%が未変化体のカミゼストラントとして回収され、最初の 24 時間では投与量の約 0.57%のみが回収された。
  - 尿中には総放射能の 16.8%が回収された。尿中には投与量の平均 4.8%が未変化体のカミゼストラントとして排泄された。
- カミゼストラントの AUC 及び C_{max} は、25～450 mg の用量範囲で用量比を上回る増加を示した。
- 反復投与により累積性が認められ、カミゼストラント 75 mg を投与したときの C_{max} 及び AUC に基づく Rac はそれぞれ 1.42 及び 1.75 であった。
- 母集団薬物動態解析に基づくと、カミゼストラント 75 mg を 1 日 1 回投与したときの薬物動態は、見かけの血漿クリアランスが 69.1 L/h、V_{ss}/F が 1888 L、終末相半減期が約 23 時間であり、Day 5 までに定常状態に達する。

2.7.2.3.2.4　患者における母集団薬物動態評価

カミゼストラントの母集団薬物動態解析は、完了した第 I 相及び第 II 相試験（2.7.2.2 項）から得られたカミゼストラント単剤投与の薬物濃度データを併合して実施した（Monotherapy PopPK report 参照）。上記の参照モデルを、SERENA-1 試験及び SERENA-6 試験からカミゼストラントを CDK4/6 阻害薬であるパルボシクリブ、アベマシクリブ、又は ribociclib を併用した患者を用いて更新した（Camizestrant+CDK4/6i PopPK report 参照）。母集団薬物動態解析では、カミゼストラントの薬物動態パラメータの母集団推定値に対する内因性及び外因性要因の潜在的影響を評価し、曝露－反応解析に用いるカミゼストラント濃度を事後予測した。詳細については、Monotherapy PopPK report 及び Camizestrant+CDK4/6i PopPK report を参照のこと。

カミゼストラントの血漿中濃度推移は、3 つのトランジットコンパートメントを有する吸収過程と一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルで最適に記述でき、これを構造モデルとし

た。指数誤差モデルを用いて、カミゼストラントの薬物動態の個体間変動を推定した。カミゼストラントの血漿中濃度の残差変動は、比例誤差モデルで表現した。

最終モデルに基づくと、カミゼストラント 75 mg 投与後の CL/F 及び V_{ss}/F の中央値は、それぞれ 69.1 L/h 及び 1888 L と推定された。モデルにより推定したカミゼストラント 75 mg 投与後の $t_{1/2}$ の中央値は 22.75 時間であった。

カミゼストラントの薬物動態に関して、以下の共変量による統計学的に有意な影響は認められなかった（Camizestrant+CDK4/6i PopPK report 7.2.3 項参照）：

- 年齢
- 肥満（体格指数［BMI］が 30 kg/m^2 以上と定義）
- 東アジア人種
- ベースラインの肝機能（正常及び軽度肝機能障害）
- ベースラインのアルブミン
- 閉経状態
- アベマシクリブ又はパルボシクリブの併用

本解析では、以下の共変量が統計学的に有意であると判断された（Camizestrant+CDK4/6i PopPK report Table 1 参照）：

V_2/F に影響を及ぼす共変量：

- ベースラインの体重
- ヒスパニック／ラテン系民族
- ribociclib の併用
- 投与量

CL/F に影響を及ぼす共変量：

- ベースラインの CrCL
- ribociclib の併用
- 投与量

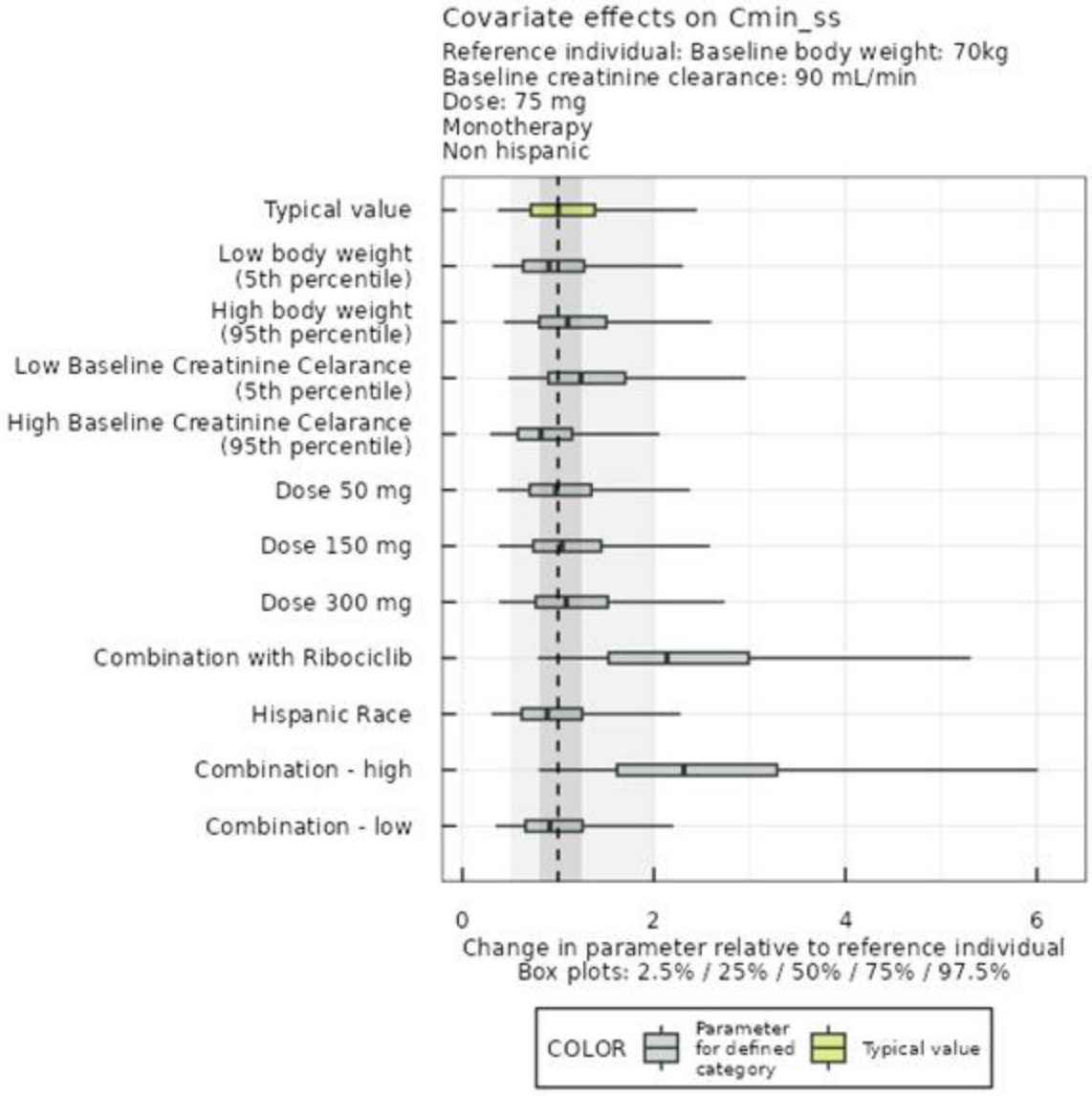
ベースラインの体重、ヒスパニック／ラテン系民族、及びベースラインの CrCL の共変量は、カミゼストラントの曝露量指標（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、及び $C_{min,ss}$）に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

母集団薬物動態解析結果を要約すると、内因性要因（ベースラインの年齢［範囲：29～89 歳］、肥満［肥満が 26.5%］、東アジア人種［4.9%］、ベースラインの肝機能［正常が 72.2%及び軽度障害が 27.6%］、ベースラインのアルブミン［22.0～55.2 g/dL］、閉経状態［閉経後が 90.7%］）及び外因性要因（アベマシクリブの併用［患者の 8.5%］、パルボシクリブの併用［患者の 25.3%］）に基づくカミゼストラントの用量調節は不要と考えられる。ribociclib 併用の臨床

的意義については、2.7.2.3.4.3.5 項及び Dose Justification Document（Dose Justification Document 3 項参照）で考察する。

最終的なカミゼストラントの母集団薬物動態モデルで選択された共変量のフォレストプロットを図 7 に示す。

図 7　　母集団薬物動態解析で解析した共変量のフォレストプロット



Note: Dark grey area represents 0.8-1.25 interval. Light grey area represents 0.5-2.0 interval.
Combination-high represents a Hispanic patient with a body weight of 49.92 kg (5th percentile), a baseline creatinine clearance of 50.65 mL/min (5th percentile) given a 75 mg dose of camizestrant in combination with ribociclib at steady-state; combination-low represents a non-Hispanic patient with a body weight of 100.91 kg (95th percentile), a baseline creatinine clearance of 149.58 mL/min (95th percentile) given a 75 mg dose of camizestrant at steady state

Source: see Figure 17, Camizestrant+CDK4/6i PopPK report, Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.3　カミゼストラントの薬物動態に対する内因性要因の影響

CDK4/6 阻害薬との併用におけるカミゼストラント推奨用量は 75 mg 1 日 1 回である。CDK4/6 阻害薬は *ESR1*m が検出されたときの用量のまま、カミゼストラント開始時にも継続すべきである。カミゼストラントの薬物動態に関して、以下の内因性要因による統計学的に有意な影響は認められなかった（Camizestrant+CDK4/6i PopPK report 7.2.3 項参照）：

- 年齢
- 肥満（BMI が 30 kg/m^2 以上と定義）
- 東アジア人種
- ベースラインの肝機能（正常及び軽度肝機能障害）
- ベースラインのアルブミン
- 閉経状態

本解析では、以下の内因性要因が統計学的に有意であると判断された：

V_2/F に影響を及ぼす共変量：

- ベースラインの体重
- ヒスパニック／ラテン系民族

CL/F に影響を及ぼす共変量

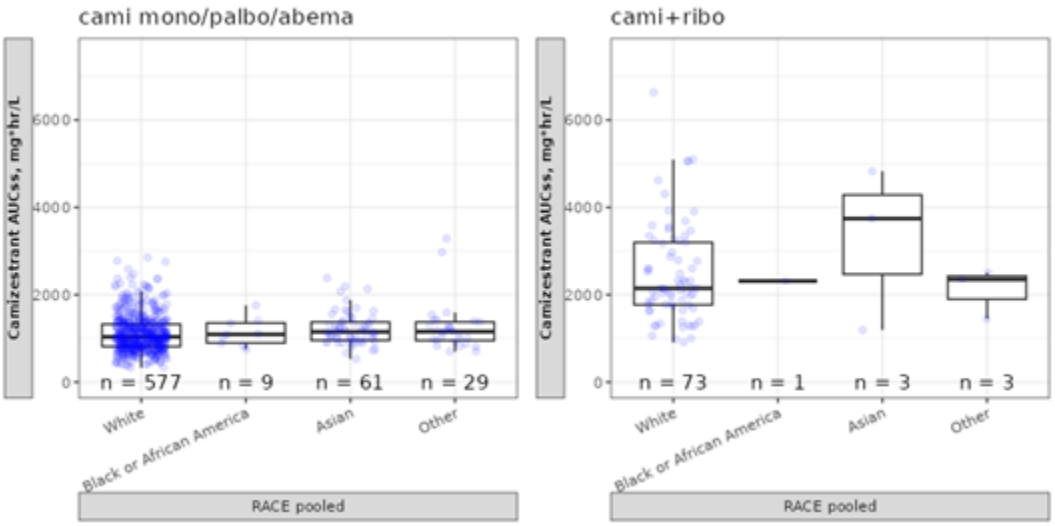
- ベースラインのクレアチニンクリアランス

ベースラインの体重、ヒスパニック／ラテン系民族、及びベースラインの CrCL の共変量は、カミゼストラントの曝露量指標（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、及び $C_{min,ss}$）に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（Camizestrant+CDK4/6i PopPK report Figure 15 参照）。

2.7.2.3.3.1　人種及び民族

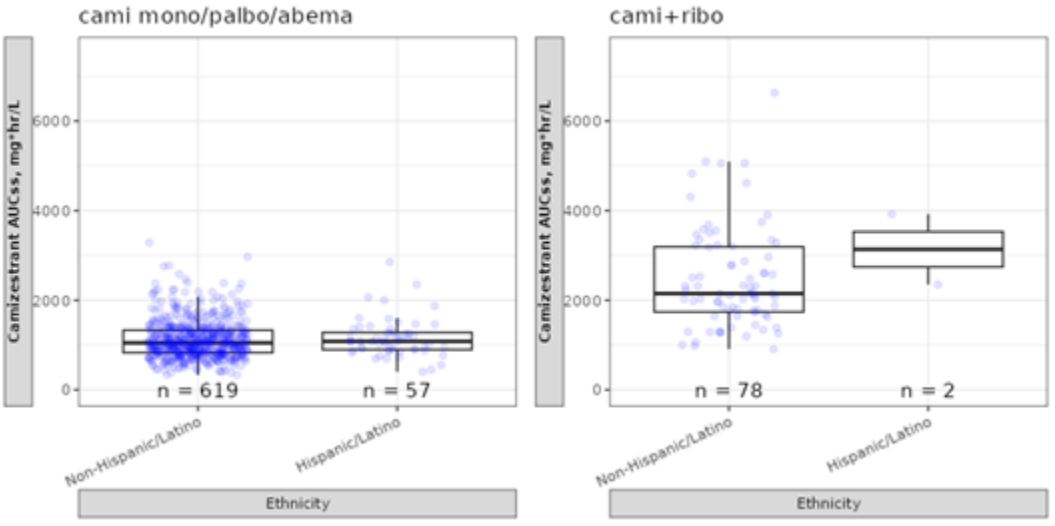
母集団薬物解析の併合データ（756 例）には、白人（650 例、86%）、アジア人（64 例、8.5%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（10 例、1.3%）、及びその他（32 例、4.2%）のデータが含まれていた。更に、カミゼストラントに対する民族の影響を評価した。カミゼストラントの曝露量（AUC_{ss} により評価）を、カミゼストラント単剤及びカミゼストラントとアベマシクリブ若しくはパルボシクリブとの併用との併合、又はカミゼストラントと ribociclib との併用に層別化した人種及び民族別の箱ひげ図を図 8 及び図 9 に示す。母集団薬物動態解析では、カミゼストラントの薬物動態に臨床的に意味のある人種又は民族の影響は認められなかった。患者の人種又は民族に基づくカミゼストラントの用量調節は不要と考えられる。

図 8　　カミゼストラント単剤及びカミゼストラントとアベマシクリブ若しくはパルボシクリブとの併用との併合、又はカミゼストラントと ribociclib を併用投与した患者におけるカミゼストラントの AUC_{ss} に対する人種の影響



Abbreviation: abema, abemaciclib; cami, camizestrant; mono, monotherapy; palbo, palbociclib; ribo, ribociclib
Source: Figure J1, Camizestrant+CDK4/6i PopPK Report, Module 5.3.3.5

図 9　　カミゼストラント単剤及びカミゼストラントとアベマシクリブ若しくはパルボシクリブとの併用との併合、又はカミゼストラントと ribociclib を併用投与した患者におけるカミゼストラントの AUC_{ss} に対する民族の影響



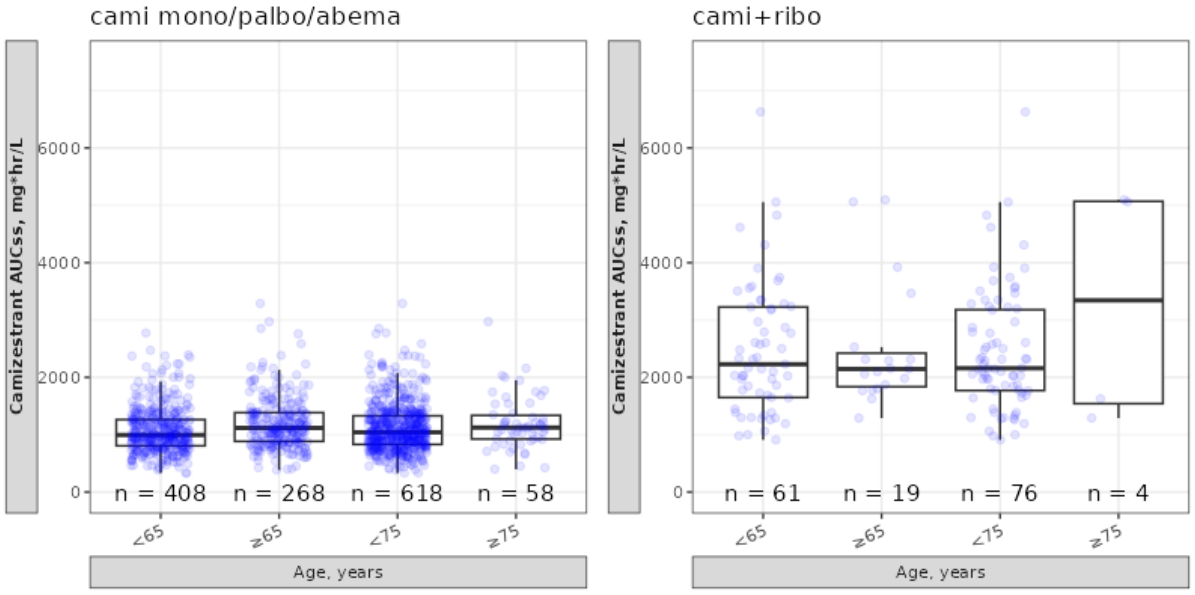
Abbreviation: abema, abemaciclib; cami, camizestrant; mono, monotherapy; palbo, palbociclib; ribo, ribociclib
Source: Figure J23, Camizestrant+CDK4/6i PopPK Report, Module 5.3.3.5

2.7.2.3.3.2　年齢

母集団薬物動態解析では、カミゼストラントの薬物動態（756 例）に年齢の影響は認められなかった。年齢の中央値（最小値～最大値）は 61（29～89）歳であった。図 10 に、カミゼストラント単剤及びカミゼストラントとアベマシクリブ若しくはパルボシクリブとの併用との併合、又はカミゼストラントと ribociclib との併用投与について、併合解析で得られたカミゼストラント AUC_{ss} の散布図を、65 歳未満と 65 歳以上、及び 75 歳未満と 75 歳以上に分類した患者の年齢別に示す。母集団薬物動態解析では、カミゼストラントの薬物動態に臨床的に意味のある年齢の影響は認められなかったことから、成人集団における用量調節は不要であることが示された。

年齢に基づく、又は高齢患者に対するカミゼストラントの用量調節は不要と考えられる。

図 10　カミゼストラント単剤及びカミゼストラントとアベマシクリブ若しくはパルボシクリブとの併用との併合、又はカミゼストラントと ribociclib を併用投与した患者におけるカミゼストラントの AUC_{ss} に対する年齢の影響



Abbreviation: abema, abemaciclib; cami, camizestrant; mono, monotherapy; palbo, palbociclib; ribo, ribociclib
Source: Figure J2, Camizestrant+CDK4/6i PopPK Report, Module 5.3.3.5

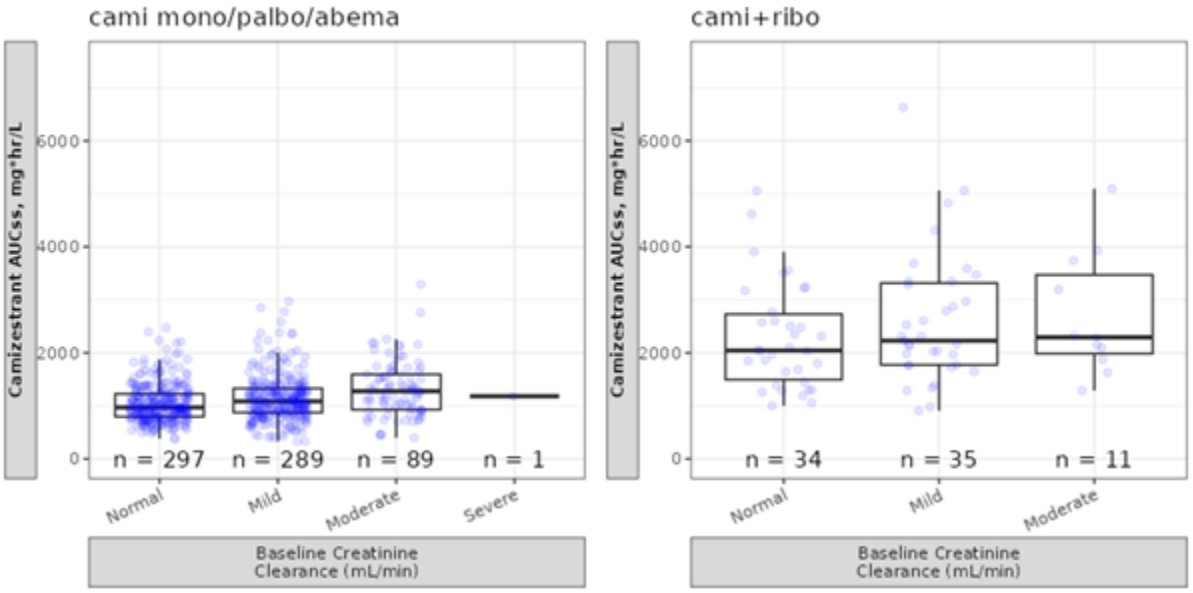
2.7.2.3.3.3　腎機能障害

カミゼストラントの薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討することを目的とした臨床試験は実施していない。投与量の平均 4.8%が未変化体のカミゼストラントとして尿中に回収された（ヒト ADME 試験の CSR 11.3 項 Table 8 及び Table 14.2.7.2 参照）。母集団薬物動態解析には CrCL を連続値として用いた。ベースラインの CrCL 値は Cockcroft-Gault の式から算出した。カミゼストラントの薬物動態に対する腎機能の影響を評価するために算出した CrCL の中央値（最小値～最大値）は 86.2（22.8～303）mL/min であった。

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

腎機能障害を有する患者の AUC_{ss} に対する腎機能障害の影響を図 11 に示す。この解析では、ベースライン時の軽度及び中等度の腎機能障害がカミゼストラントの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示されたため、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者ではカミゼストラントの用量調節は不要と考えられる。

図 11　　カミゼストラント単剤及びカミゼストラントとアベマシクリブ若しくはパルボシクリブとの併用との併合、又はカミゼストラントと ribociclib を併用投与した患者におけるカミゼストラントの AUC_{ss} に対する腎機能障害の影響



Abbreviation: abema, abemaciclib; cami, camizestrant; mono, monotherapy; palbo, palbociclib; ribo, ribociclib
Source: Figure J3, Camizestrant+CDK4/6i PopPK Report, Module 5.3.3.5

重度の腎機能障害を有する患者を対象としたカミゼストラントの安全性及び薬物動態は確認されていないため、これらの患者への使用は推奨されない。

2.7.2.3.3.4　肝機能障害

Child-Pugh 分類を用いて評価した肝機能が正常な閉経後の女性治験参加者、並びに中等度及び重度の肝機能障害を有する閉経後の女性治験参加者を対象に、肝機能障害がカミゼストラントの薬物動態に及ぼす影響を評価した（肝機能障害者を対象とした試験の CSR 参照）。

中等度及び重度の肝機能障害を有する治験参加者（それぞれ Child-Pugh 分類クラス B 及び C）では、肝機能が正常な治験参加者よりもカミゼストラントの曝露量は高かった（表 A13 参照）。

中等度の肝機能障害を有する治験参加者（Child-Pugh 分類クラス B）にカミゼストラント 75 mg を単回経口投与したとき、カミゼストラントの C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、それぞれ 93.41 ng/mL 及び 1715 ng·h/mL であった。これらの値は、肝機能が正常な治験参加者（C_{max} が 34.4 ng/mL 及び AUC が 709 ng·h/mL）と比較して 2.72 倍及び 2.42 倍高かった。肝機能障害者を対象とした試験でカミゼストラント 75 mg を単回投与したとき、肝機能が正常な治験参加者と中等度又は重度の肝機能障害を有する治験参加者との間で安全性に明らかな差は認められなかった

ことから、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者ではカミゼストラントの用量調節は不要と考えられる。

重度の肝機能障害を有する治験参加者（Child-Pugh 分類クラス C）にカミゼストラント 75 mg を単回経口投与したとき、カミゼストラントの C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、それぞれ 106.6 ng/mL 及び 2680 ng·h/mL であった。これらの値は、肝機能が正常な治験参加者（C_{max} が 34.4 ng/mL 及び AUC が 709.3 ng·h/mL）と比較して 3.1 倍及び 3.78 倍高かった。SERENA-1 試験で 75 mg 単剤を投与したときの C_{max} 及び AUC の Rac はそれぞれ 1.42 及び 1.75 に基づき、重度の肝機能障害を有する患者の定常状態における曝露量は、それぞれ 148 ng/mL 及び 4824 ng·h/mL と予測される（肝機能障害者を対象とした試験の CSR 11 項参照）。

軽度、中等度、及び重度の肝機能障害を有する治験参加者におけるカミゼストラントの定常状態における薬物動態の予測

Child-Pugh 分類を用いて評価した肝機能障害を有する治験参加者におけるカミゼストラントの定常状態での薬物動態を予測するために、3 つの異なる方法を用いた。

- 肝機能障害者を対象とした試験でカミゼストラントを単回投与したときの曝露量に、SERENA-1 試験でカミゼストラント 75 mg を単剤投与したときに推定された反復投与時の Rac（1.42 倍及び 1.75 倍）を乗じることにより、カミゼストラントの定常状態の C_{max} 及び AUC_{0-24} を推定するスケーリング法（2.7.2.2.1.1.2 項）
- 肝機能障害者を対象とした試験の単回投与の AUC_{inf} の幾何平均値を用いた、線形薬物動態を仮定したカミゼストラントの AUC_{τ} の推定
- バリデートされた PBPK モデルを用いた Child-Pugh 分類による軽度、中等度、重度の肝機能障害カテゴリー毎の仮想の肝機能障害患者におけるカミゼストラントの定常状態での薬物動態のシミュレーション及び肝機能障害の影響の予測（PBPK Modelling report 5.3.5 項参照）。

3 つの予測方法全ての結果を表 11 に示す。

表 11　Child-Pugh 分類による軽度、中等度、及び重度の肝機能障害を有する治験参加者、並びに肝機能が正常な治験参加者におけるカミゼストラント 75 mg を単剤及び ribociclib 併用下で 1 日 1 回投与したときの単回投与での実測値及び定常状態での予測値

	Observed Single 75 mg Camizestrant geomean Cmax (ng/mL)	Observed Single 75 mg Camizestrant geomean AUC (ng·h/mL)	Predicted steady state geomean Cmax (ng/mL) 75 mg Camizestrant			Predicted steady state geomean AUCτ (ng·h/mL) 75 mg Camizestrant		
			Scaling[a]	AUCinf[b]	PBPK[c]	Scaling[a]	AUCinf[b]	PBPK[c]
Normal Hepatic Function	34.4	709	48.8	ND	63	756	709	992
Mild Hepatic Impairment (Fold change relative to normal)	ND	ND	ND	ND	86 (1.37)	ND	ND	1320 (1.33)
Moderate Hepatic Impairment (Fold change relative to normal)	93.4	1715	133 (2.73)	ND	129 (2.05)	1608 (2.13)	1715 (2.42)	1982 (2.00)
Severe hepatic impairment (Fold change relative to normal)	106.6	2680	152 (3.09)	ND	170 (2.70)	2035 (2.69)	2680 (3.78)	3194 (3.22)
Mild Hepatic Impairment + 400 mg ribociclib (Fold change relative to normal)	ND	ND	ND	ND	129 (2.05)	ND	ND	2152 (2.17)

表 11　Child-Pugh 分類による軽度、中等度、及び重度の肝機能障害を有する治験参加者、並びに肝機能が正常な治験参加者におけるカミゼストラント 75 mg を単剤及び ribociclib 併用下で 1 日 1 回投与したときの単回投与での実測値及び定常状態での予測値

	Observed Single 75 mg Camizestrant geomean Cmax (ng/mL)	Observed Single 75 mg Camizestrant geomean AUC (ng·h/mL)	Predicted steady state geomean Cmax (ng/mL) 75 mg Camizestrant			Predicted steady state geomean AUCτ (ng·h/mL) 75 mg Camizestrant		
			Scaling[a]	AUCinf[b]	PBPK[c]	Scaling[a]	AUCinf[b]	PBPK[c]
Mild Hepatic Impairment + 600 mg ribociclib (Fold change relative to normal)	ND	ND	ND	ND	134 (2.13)	ND	ND	2189 (2.21)
Moderate Hepatic Impairment + 400 mg ribociclib (Fold change relative to normal)	ND	ND	ND	ND	168 (2.67)	ND	ND	2771 (2.79)
Severe Hepatic Impairment +400 mg ribociclib (Fold change relative to normal)	ND	ND	ND	ND	214 (3.40)	ND	ND	3973 (4.01)

[a] Scaling: Steady state Cmax and AUC predicted by multiplying single dose Cmax and AUC0-24 h geomean values (see 表 A13) from hepatic impairment study by 75 mg Cmax and AUC accumulation factors (1.42 and 1.75, respectively) from SERENA-1.

[b] The validated camizestrant PBPK model was utilized to predict steady state exposures (Cmaxss and AUCss) of camizestrant in subjects with mild, moderate and severe hepatic impairment using [redacted] Cirrhosis Child-Pugh A, B and C populations, respectively

[c] Only moderate and severe hepatic impairment was evaluated in the clinical hepatic impairment study. Therefore, only the PBPK approach was used to predict steady state PK for mild hepatic impairment.

Source: Table 9, Hepatic Impairment Study, Module 5.3.3.3

軽度の肝機能障害を有する治験参加者では、カミゼストラント 75 mg を単剤投与したときの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値の予測値（それぞれ 86 ng/mL 及び 1320 ng·h/mL）は、母集団薬物動態モデルの典型的な参加者にカミゼストラント 75 mg 1 日 1 回を単剤投与したときの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値（それぞれ 73.62 ng/mL 及び 1115.31 ng·h/mL）よりもそれぞれ 1.17 倍及び 1.18 倍高い（Camizestrant+CDK4/6i PopPK report Table K1 参照）。

中等度の肝機能障害を有する治験参加者では、カミゼストラント 75 mg を単剤投与したときの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値の予測値（それぞれ 129 ng/mL 及び 1982 ng·h/mL）は、母集団薬物動態モデルの典型的な参加者にカミゼストラント 150 mg 1 日 1 回を単剤投与したときの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値（それぞれ 165.01 ng/mL 及び 2371.62 ng·h/mL）よりもそれぞれ 0.78 倍及び 0.84 倍低い（Camizestrant + CDK4/6i PopPK report Table K1 参照）。

重度の肝機能障害を有する治験参加者では、カミゼストラント 75 mg を単剤投与したときの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値の予測値（それぞれ 170 ng/mL 及び 3194 ng·h/mL）は、母集団薬物動態モデルの典型的な参加者にカミゼストラント 150 mg を投与したとき（$C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値はそれぞれ 165.01 ng/mL 及び 2371.62 ng·h/mL）よりも 1.03 倍及び 1.35 倍高く、母集団薬物動態モデルの典型的な参加者にカミゼストラント 300 mg を投与したとき（$C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値はそれぞれ 371.32 ng/mL 及び 5043.07 ng·h/mL）よりも低い（Camizestrant+CDK4/6i PopPK report Table K1 参照）。

SERENA-6 試験の患者はカミゼストラントと CDK4/6 阻害薬の併用投与を受けることから、到達する可能性のある最高曝露量を予測するために、PBPK モデルを用いて、カミゼストラント 75 mg を 1 日 1 回投与と ribociclib（400 又は 600 mg を 1 日 1 回）の併用投与を評価した。ribociclib は、軽度の肝機能障害を有する患者には 600 mg を 1 日 1 回投与し、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者には 400 mg に調節し、1 日 1 回投与する（KISQALI 米国添付文書）。この予測の結果を表 11 に要約する。

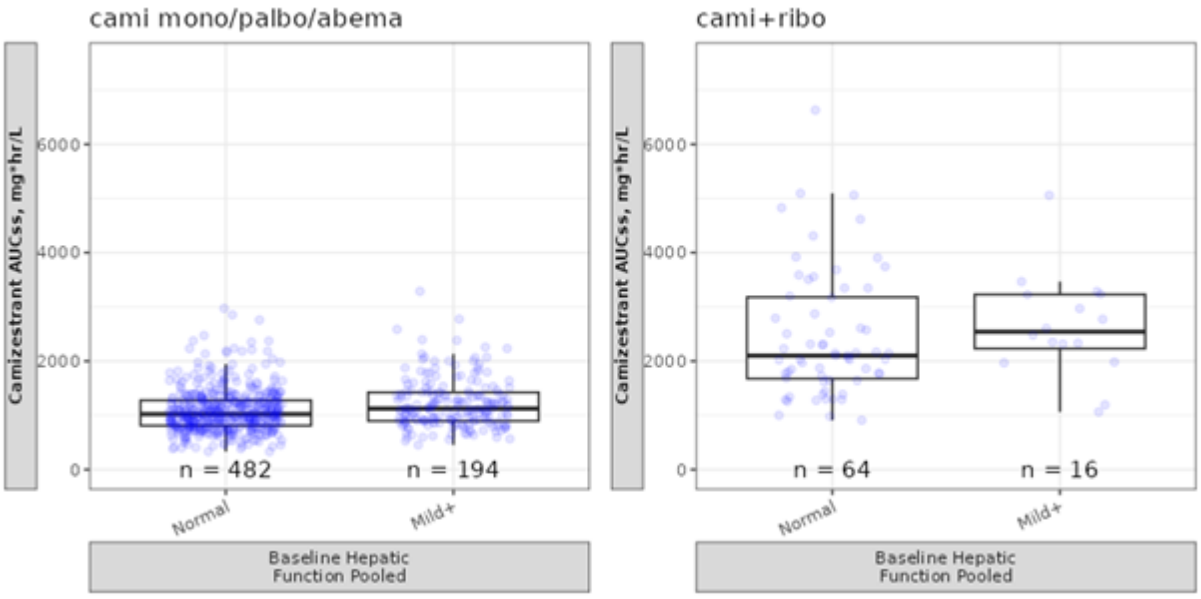
これらの仮定条件に基づき PBPK モデルへ入力することにより、軽度の肝機能障害を有する患者にカミゼストラント（75 mg 1 日 1 回）を ribociclib 600 mg と併用投与した場合、カミゼストラントの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値はそれぞれ 134 ng/mL 及び 2189 ng·h/mL になると予測される。ribociclib 400 mg を 1 日 1 回投与した場合、中等度の肝機能障害を有する患者でのカミゼストラント（75 mg 1 日 1 回）の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値は、それぞれ 168 ng/mL 及び 2771 ng·h/mL となると予測される。重度の肝機能障害を有する患者にカミゼストラント（75 mg 1 日 1 回）と ribociclib 400 mg 1 日 1 回を併用投与した場合、PBPK モデリングにより、カミゼストラントの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値はそれぞれ 214 ng/mL 及び 3973 ng·h/mL と予測された。これらは、肝機能障害の PBPK モデルに基づくカミゼストラントの曝露量予測値の最大値である。

PBPK モデルを用いて中等度又は重度の肝機能障害を有する患者にカミゼストラント 75 mg 1 日 1 回及び ribociclib 400 mg を併用投与した場合のカミゼストラントの曝露量を予測したところ、母集団薬物動態モデルの典型的な患者に、カミゼストラント 300 mg を単剤投与したときの曝露量（$C_{max,ss}$ 及び AUC_{τ} は 371 ng/mL 及び 5043 ng·h/mL）と比較して低値であった。更に、カミゼストラント単剤を 450 mg まで評価したが、MTD は確立されておらず、カミゼストラント 75 及び 150 mg の忍容性はいずれも良好であり、カミゼストラント 300 mg の忍容性も概ね良好であった（SERENA-1 試験の CSR Addendum 1［パート A 及び B］12.6 項参照）。

併合した母集団薬物動態解析では、米国国立がん研究所（NCI）の肝機能障害基準を用いて定義した、ベースライン時に肝機能が正常であった患者（546 例［72.2%］）、軽度の肝機能障害を有する患者（209 例［27.6%］）、及び中等度の肝機能障害を有する患者（1 例［0.1%］）が対象

に含まれていた。この解析では、肝機能が正常な患者と比較して、ベースライン時の軽度の肝機能障害がカミゼストラントの薬物動態に及ぼす統計学的に有意な影響は認められなかった（図 12、Camizestrant+CDK4/6i PopPK Report 7.2.7 項参照）。ベースライン時の中等度の肝機能障害を有する患者（1 例）について結論を出すにはデータが不十分であり、重度の肝機能障害を有する患者は母集団薬物動態解析に含まれていなかった。

図 12　　カミゼストラント単剤及びカミゼストラントとアベマシクリブ若しくはパルボシクリブとの併用との併合、又はカミゼストラントと ribociclib を併用投与した患者におけるカミゼストラントの AUC_{ss} に対するベースライン時の肝機能の影響



Abbreviation: abema, abemaciclib; cami, camizestrant; mono, monotherapy; palbo, palbociclib; ribo, ribociclib
Source: Figure J6, Camizestrant+CDK4/6i PopPK Report, Module 5.3.3.5

蓄積された安全性データに加え、曝露量の実測値及び予測値（肝機能障害者を対象とした試験［D8532C00002 試験］）から得られた単回投与したときの実測値、母集団薬物動態モデルでの出力結果、並びに定常状態での PBPK 予測を用いた仮想集団を総合的に評価した結果、軽度、中等度、又は重度の肝機能障害を有する患者では、カミゼストラント 75 mg 1 日 1 回を投与したときの用量調節は不要と考えられる。重度の肝機能障害を有する患者にカミゼストラントを投与する場合には、患者の状態を慎重に観察すべきである。

2.7.2.3.3.5　性別

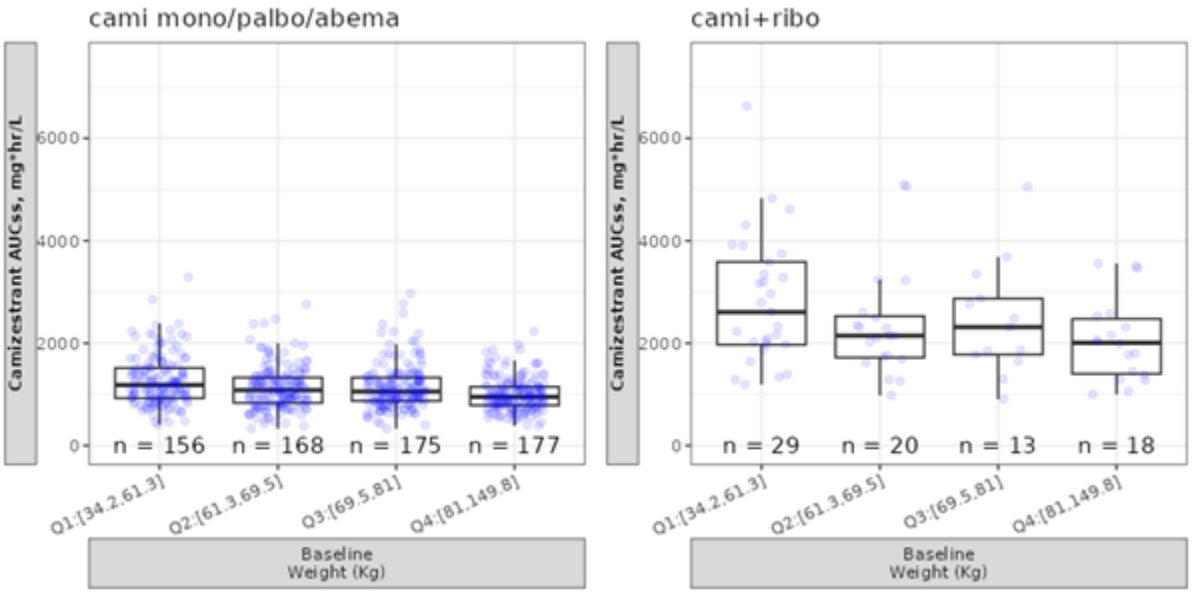
これまでに得られた非盲検下のデータは女性治験参加者のみを対象として評価しているため、臨床試験においてカミゼストラントの薬物動態に対する性別の影響は評価されていない。

2.7.2.3.3.6　体重

母集団薬物動態解析の対象集団（756 例）に基づくベースライン時の体重の中央値（最小値～最大値）は 69.9（34.2～150）kg であった。

ベースライン時の体重は V_2/F に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量であったが、臨床的に意味のあるものではなかった。ベースライン時の体重は CL/F に対する重要な共変量ではなかったため、AUC_{ss} に影響を及ぼさなかった（図 13 参照）。

図 13　　カミゼストラント単剤及びカミゼストラントとアベマシクリブ若しくはパルボシクリブとの併用との併合、又はカミゼストラントと ribociclib を併用投与した患者におけるカミゼストラントの AUC_{ss} に対する体重の影響



Abbreviation: abema, abemaciclib; cami, camizestrant; mono, monotherapy; palbo, palbociclib; ribo, ribociclib
Source: Figure J4, Camizestrant+CDK4/6i PopPK Report, Module 5.3.3.5

カミゼストラント 75 mg 1 日 1 回投与での患者の体重に基づく用量調節は不要である。

2.7.2.3.4　　カミゼストラントの薬物動態に対する外因性要因の影響

本項では、カミゼストラントの薬物動態に対する外因性要因（例：食事、胃内 pH 調節薬、喫煙、強い／中程度の／弱い CYP3A4/5 誘導薬、強い／中程度の／弱い CYP3A4/5 阻害薬、UGT1A4 阻害薬）の潜在的影響の評価について要約する。この評価は、*in vitro* 及び／若しくは非臨床データ、PBPK モデリング及びシミュレーション（PBPK Modelling Report 参照）、並びに／又は臨床試験とそれを用いた母集団薬物動態解析（Camizestrant+CDK4/6i PopPK Report 参照）に基づいている。

注目すべき特定の外因性要因がカミゼストラントの薬物動態に及ぼす影響、及びそれらの臨床的意義ついて、以下に詳細に考察する。

2.7.2.3.4.1　　食事

高脂肪食がカミゼストラントの薬物動態に及ぼす影響については、2.7.1.2.1.1 項を参照のこと。

高脂肪、高カロリーの朝食を摂取した健康治験参加者にカミゼストラント 75 mg を単回経口投与したとき、C_{max} の比（食後 vs 空腹時）は 106.24%（90% CI：94.33%～119.65%）、AUC の比は 109.79%（90% CI：104.36%～115.50%）であった（相対バイオアベイラビリティ、食事の影響、及び絶対バイオアベイラビリティを検討した試験の CSR 参照）。

食事の影響を検討した試験の結果から、カミゼストラントの薬物動態に臨床的に意味のある食事の影響は認められず、カミゼストラントは食事の有無にかかわらず投与可能であることが示された。

2.7.2.3.4.2　喫煙又はその他のニコチン製品の使用

カミゼストラントの CYP を介した代謝を *in vitro* 試験で評価した結果から、喫煙に関連した CYP1A2 の誘導がカミゼストラントの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予測された。そのため、カミゼストラントの臨床開発期間中、治験参加者の喫煙状況は記録されず、母集団薬物動態解析に際して、喫煙状況は共変量として検討しなかった。

喫煙状況に基づく用量調節は不要と考えられる。

2.7.2.3.4.3　薬物相互作用

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験、臨床 DDI 試験、及び PBPK モデリングを組み合わせて、カミゼストラントの DDI の可能性を評価した。

2.7.2.3.4.3.1　カミゼストラントが被相互作用薬となる可能性

肝細胞を用いた *in vitro* 試験のデータから、カミゼストラントは直接的な N-グルクロン酸抱合に加えて複数の酸化反応を受けることが示された。一連の CYP 及び UGT アイソフォームを評価した結果、*in vitro* でのヒトにおけるカミゼストラントのクリアランスには主に CYP3A4/5 及び UGT1A4 が寄与することが示された。カミゼストラントは *in vitro* で P-gp の基質であるが、BCRP、OATP1B1、又は OATP1B3 の基質ではなかった。バリデートされた Caco-2 細胞を用いた *in vitro* アッセイにおいて、カミゼストラントの見かけの膜透過係数は様々な濃度条件下で高いことが示された。すなわち、高膜透過性マーカーであるミノキシジルの見かけの膜透過係数よりも高かった（2.6.4.1.6 項参照）。

ヒト肝ミクロソーム、肝細胞、及び遺伝子組換え CYP を用いた *in vitro* 試験では、カミゼストラントは主に CYP3A4、CYP3A5、及び UGT1A4 により代謝された。また、ヒト ADME 試験（D8532C00005 試験）の血漿、尿、及び糞便を用いた代謝物同定試験（[redacted] 20[redacted] R10295 Amendment 1 参照）を実施した。ヒト血漿中では、カミゼストラント、M4（カミゼストラントの N-グルクロン酸抱合体）、及び M14（カミゼストラントの酸化代謝物の N-グルクロン酸抱合体）が血漿中の主要な薬剤関連成分であった。ヒト尿中では、未変化体のカミゼストラント及び M4 が最も多い薬剤関連成分であった。ヒトの糞便中では、カミゼストラント及び M1（酸化的脱フッ素化により生成するアルコール代謝物）が、薬剤関連成分として最も多い 2 つの成分であった。これらのデータから、ヒトにおけるカミゼストラントの主要代謝経路は、UGT1A4 を介した M4 の生成と、CYP3A4/5 を介した酸化代謝物の生成、又は酸化的代謝後のグルクロン酸抱合であることが示された。

要約すると、UGT1A4 及び CYP3A4/5 を介した代謝消失がカミゼストラントの主な消失経路であった。そのため、PBPK 解析及び強い CYP3A4/5 阻害薬であるイトラコナゾールを用いた臨床試験を用いて、CYP3A4/5 阻害薬及び誘導薬、並びに UGT1A4 阻害薬の影響について、カミゼストラントが被相互作用薬となる DDI の可能性を更に評価した。

カミゼストラントが被相互作用薬となる DDI 臨床評価：イトラコナゾール（強い CYP3A4/5 阻害薬）の影響

イトラコナゾールとの DDI 試験である D8532C00003 試験では、閉経後の健康女性治験参加者の合計 14 例を薬物動態解析対象集団とした。イトラコナゾール 200 mg の反復投与後、定常状態においてカミゼストラント 75 mg を単回併用投与したときのカミゼストラントの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比は 1.37（90% CI：1.05～1.79）及び 1.90（90% CI：1.54～2.36）であり、カミゼストラントは ICH 2024（ICH ガイダンス：薬物相互作用試験）で定義されている CYP3A4/5 に高い感度を有する基質ではないことが示された。カミゼストラントをイトラコナゾールと併用投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 61.78 ng/mL 及び 1561 ng·h/mL であった。これらの曝露量は、カミゼストラントを 450 mg までの単剤投与で検討し、MTD が確立されていない SERENA-1 試験でカミゼストラントを投与したときに認められた最大曝露量よりも低かった。

全体として、強い CYP3A4/5 阻害薬と併用するカミゼストラントの用量調節は不要と考えられる。

カミゼストラントが被相互作用薬となる DDI 臨床評価：カルバマゼピン（CYP3A4/5 誘導剤）の影響

カルバマゼピンとの DDI 試験である D8532C00006 のパート B では、閉経後の健康女性治験参加者の合計 20 例を薬物動態解析対象集団とした。

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

本試験成績を用いて、[redacted] による PBPK モデルのバリデーションを実施し、CYP3A 誘導剤がカミゼストラントの曝露量に及ぼす影響を評価した。当該解析結果に基づき、リファンピシンなどの強力な CYP3A 誘導剤と併用したときのカミゼストラントの AUC の幾何平均比は 0.23 であった。典型的な患者における AUC_{tau} の幾何平均値（1115 ng·h/mL、Camizestrant+CDK4/6i PopPK Report の Table K1 参照）に基づくと、強力な CYP3A4/5 誘導剤との併用によりカミゼストラントの AUC_{tau} の幾何平均値は 256 ng·h/mL に低下する。この値は SERENA-6 試験において有効性が認められる曝露量範囲の下限（405 ng·h/mL、Camizestrant+CDK4/6i exposure response report 参照）を下回るため、カミゼストラントとの強力な CYP3A4/5 誘導剤の併用投与は避けることが推奨される。

2.7.2.3.4.3.2　カミゼストラントが相互作用薬となる可能性

In vitro 試験では、カミゼストラントは CYP2B6、2D6、及び 3A4/5 の可逆的阻害薬であり（IC_{50} はそれぞれ 0.46、4.4、及び 1.7 μM）、*in vitro* では CYP2C8 及び CYP2E1 への阻害の程度は低かった（検討した最高濃度［30 μM］での阻害率はそれぞれ 39.5%及び 36.8%）。カミゼストラントは *in vitro* で CYP2C9 及び CYP2C19 を時間依存的に阻害し、CYP2C9 の阻害パラメータである最大不活性化速度定数（k_{inact}）は 0.03 min^{-1} 及び K_i は 2.1 μM、CYP2C19 の k_{inact} は 0.10 min^{-1} 及び K_i は 1.2 μM であった。

カミゼストラントは *in vitro* で P-gp（IC_{50}=35.7 μM）、BCRP（IC_{50}=42 μM）、OATP1B1（IC_{50}=2.9 μM）、OATP1B3（IC_{50}>100 μM）、有機カチオントランスポーター2（OCT2）（IC_{50}=62.2 μM）、多剤排出トランスポーター（MATE）1（IC_{50}=2.52 μM）、及び MATE2K

（IC_{50}=3.22 μM）に弱い阻害を示した。カミゼストラントは UGT1A1、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B7、及び UGT2B15 に弱い阻害作用を示した（IC_{50} はそれぞれ 131、185、28.8、300 超、及び 42.2 μM）。

カミゼストラントは、ヒトカルボキシルエステラーゼ 1（hCE1-b、CES1）の弱い *in vitro* 阻害薬であり、カミゼストラントの最高濃度 100 μM で最大阻害率は 29.3%であった。したがって、hCE1-b、CES1 の阻害に対する IC_{50} は 100 μM 超である。

カミゼストラントは CES2 の *in vitro* 阻害薬であり、CES2 に対するカミゼストラントの IC_{50} 及び K_i はそれぞれ 38.2 及び 19.1 μM であった。カミゼストラントの腸内濃度（I_2）は 630 μM であることから、CES2 を介した臨床 DDI の可能性は否定できない。

しかし、ジルチアゼムやフェノフィブラート（K_i がそれぞれ 0.25 及び 0.04 μM と報告されている CES2 の強い阻害薬）等の他の薬剤には CES2 阻害薬に対する特別な制限がないことを考えると、CES2 阻害の関連性には疑問がある（Song et al 2021）。更に、PBPK モデリングでは、CES2 阻害によるカミゼストラントとダビガトランエテキシラートの相互作用はないと予測された。

In vitro 試験及び最新の ICH 2024（ICH ガイダンス：薬物相互作用試験）に基づく Basic 法又は静的モデルのカットオフ値に基づくカミゼストラントの DDI の可能性の要約を表 12 に示す。

表 12　*In vitro* 試験及び Basic 法又は静的モデルに基づくカミゼストラントの臨床 DDI の可能性の評価

System	Substrate [a] (Camizestrant as victim)		Inhibition [b] (Camizestrant as perpetrator)		Induction [c] (Camizestrant as perpetrator)	
	Yes	No	DDI potential	No DDI potential	DDI potential	No DDI potential
CYP	3A4, 3A5	1A2, 2A6, 2B6 2C8, 2C9, 2C19 2D6 2E1	3A4/5 2B6 2C9, 2C19 2D6	1A2, 2A6 2C8 2E1		2B6 1A2, 3A4/5
Phase II Metabolism	UGT1A4	UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9		UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7, UGT2B15	-	-
		UGT2B7, UGT2B15				
		UGT1A3				
Transporters	P-gp	BCRP	P-gp BCRP OATP1B1	OCT2 MATE1, MATE2K OATP1B3, OAT1, OAT3	-	-

[a] Substrate: Yes, for CYP: major inhibition by CYP specific antibodies and/or major turnover in rhCYP; for UGT: turnover in rhUGT; for transporters: transport detected but saturable (P-gp) or at low levels (OCT2). No; no or limited turnover in rhCYP or UGT and no inhibition by CYP specific antibodies; for transporters: no transport detected.

[b] Inhibition: DDI Potential; IC_{50} and static equations from most recent ICH M12 guidance suggest it is necessary to further investigate the DDI potential by either using mechanistic models (eg, PBPK models) or conducting a clinical DDI study with a sensitive index substrate.
No DDI Potential; no IC_{50} reported and/or no inhibition observed up to top concentration investigated; or IC_{50} reported and/or inhibition observed but static equations from most recent ICH M12 guidance suggest a clinically significant DDI is unlikely.

[c] Induction: DDI Potential; increase in enzyme activity and/or mRNA expression or application of basic model criteria from most recent ICH M12 Guidance suggest it is necessary to further investigate the DDI potential by either using mechanistic models (eg, PBPK models) or conducting a clinical DDI study with a sensitive index substrate. No DDI Potential; no evidence of induction of activity or mRNA expression.

Source: see Section 7.1.2, Section 7.1.4, Section 7.3.4, Module 2.6.4

カミゼストラントが相互作用薬となる DDI の可能性を評価する臨床試験

Basic 法又は静的モデルの結果（表 12 参照）に基づき、カミゼストラントは CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4/5、BCRP、OATP1B1、及び P-gp を阻害する可能性があることが確認された。PBPK モデリング及び CYP3A4/5 に高い感度を有する基質であるミダゾラムを用いた臨床試験より、カミゼストラントの相互作用薬としての DDI を更に評価した。

CYP3A4/5 に高い感度を有する基質に対するカミゼストラントの影響

健康治験参加者を対象とした固定順序、2 パート構成の DDI 試験（D8532C00006 試験）において、CYP3A4/5 に高い感度を有する基質であるミダゾラムを 1 mg 単回投与後のミダゾラムの曝露量は、カミゼストラント 75 mg 反復投与によって増加し、C_{max} の幾何平均比（90% CI）は 1.50（1.31～1.71）、AUC は 1.99（1.74～2.27）であった（ミダゾラム及びカルバマゼピンとの DDI 試験の CSR 11 項参照）。観察された幾何平均比に基づき、カミゼストラントは ICH 2024（ICH ガイダンス：薬物相互作用試験）で定義される弱い CYP3A4/5 阻害薬であることが確認された。

カミゼストラントが被相互作用薬又は相互作用薬となる DDI を予測するための PBPK モデリング及びシミュレーション

カミゼストラントの PBPK モデルは、[redacted]ソフトウェアパッケージ（[redacted], UK）の[redacted]モデル、[redacted] モデル、及び [redacted] モデルを用い、[redacted] アプローチにて構築された。モデル構築には、物理化学的データ、*in vitro* Drug Metabolism and Pharmacokinetics（DMPK）パラメータ、及び相対バイオアベイラビリティ試験（D8530C00004 試験）でカミゼストラント 75 mg を経口液剤として単回投与及び[^{14}C]-カミゼストラント 100 µg を単回静脈内投与した治験参加者から得られた血漿中濃度データを用いた。

カミゼストラントの PBPK モデルの妥当性は、薬物濃度の実測値と予測値、薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC）の実測値とシミュレーション値、及びモデル予測性能の統計的指標を比較し、最後にイトラコナゾールとの併用投与後のカミゼストラントの薬物動態の変化を実測値と予測値で比較することにより検証した。

PBPK モデルを用いて予測した血漿中濃度推移は、様々な臨床シナリオ（健康治験参加者、進行又は転移乳癌患者への単回及び反復投与、並びに食後及び空腹時のカミゼストラント投与後）で実施された種々の臨床試験（D8530C00001 試験、D8532C00003 試験、及び D8530C00004 試験）で観察されたデータとよく一致した。

PBPK モデルは、カミゼストラントの臨床試験で投与された用量範囲（25～450 mg 1 日 1 回）において、カミゼストラントの薬物動態を適切に予測した。全体的なモデルの信頼性は、予測精度マトリックスを用いて検証し、バイアス（Geometric mean fold error［GMFE］）と精度

（Average fold error［AAFE］と% prediction error［PPE］）をそれぞれ決定した。カミゼストラントの PBPK モデルにより、相対バイオアベイラビリティ試験（D8530C00004 試験）、反復投与用量漸増（MAD）試験（D8530C00001 試験）、並びにイトラコナゾールとの DDI 試験（(D8532C00003 試験）の臨床コホートにおける AUC 及び C_{max} を、それぞれ GMFE は 1.18 及び 0.93、AAFE は 1.18 及び 1.14、PPE は 16%及び 7%と、許容可能な値で予測した。更に、カミゼストラントの PBPK モデルにより、カミゼストラントの血漿中濃度推移やイトラコナゾール併用時のイトラコナゾールによる相互作用の影響（AUC 比及び C_{max} 比として測定）を予測し、カミゼストラントの PBPK モデルで用いた CYP3A4/5 による代謝寄与率（$fm_{,CYP3A4/5}$）を検証した。なお、カルバマゼピン（CYP3A4/5 誘導剤）との DDI 試験（D8532C000006 試験）で認められたカミゼストラント単回投与時の薬物動態データは、予測値とよく一致していた。

検証済みのカミゼストラントの PBPK モデルを用いて、代謝酵素及びトランスポーターの被相互作用薬及び相互作用薬としての DDI を予測した。DDI の実測値及び予測値の幾何平均比を表 13 及び表 14 に示し、以下に要約する。強い CYP3A4/5 阻害薬であるイトラコナゾールは、臨床試験においてカミゼストラントの曝露量を約 1.9 倍増加させたことから（イトラコナゾールとの DDI 試験の CSR 11.4.1.2 項 Table 11-3 参照）、PBPK モデルを用いて中程度及び弱い CYP3A4/5 阻害薬の影響も予測した。同様に、カミゼストラントは *in vitro* で CYP3A4/5 の基質であることから、強い、中程度、及び弱い誘導薬の影響も予測した。最後に、UGT1A4 は *in vitro* でカミゼストラントの代謝に関与していることから、UGT1A4 の阻害の影響も予測した。

PBPK モデリングのモデルリスク評価は、MIDD に関するドラフト版の ICH M15 ガイダンスに従って、利用する全ての適用モデルに対して実施し、PBPK modelling report に含まれた（PBPK Report 6 項参照）。

PBPK モデリングとシミュレーション：カミゼストラントが被相互作用薬となる可能性の評価

バリデートされた PBPK モデルを適用して、弱い、中程度、及び強い CYP3A4/5 阻害薬並びに誘導薬、UGT1A4 阻害薬のカミゼストラントが被相互作用薬となる DDI の可能性を予測した。更に、中程度の CYP3A4/5 誘導薬及び強い CYP3A4/5 阻害薬の併用効果を評価した。PBPK モデルに基づいて予測された相互作用を実測値とともに表 13 に要約する。

表 13　CYP3A4/5 及び UGT1A4 の阻害薬又は誘導薬と併用したときのカミゼストラント（75 mg 1 日 1 回）への相互作用の PBPK モデルに基づく予測値及び臨床 DDI 試験の実測値の要約

Perpetrator	Enzyme/ transporter involved	Observed or Predicted Data	Geomean AUC Ratio (90% CI)	Geomean Cmax Ratio (90% CI)
Itraconazole	Strong CYP3A4/5 inhibitor	Predicted	1.99 (1.95, 2.04)	1.41 (1.39, 1.44)
Itraconazole	Strong CYP3A4/5 inhibitor	Observed	1.90 (1.54, 2.35)	1.37 (1.05,1.79)
Erythromycin	Moderate CYP3A4/5 inhibitor	Predicted	1.62 (1.58, 1.66)	1.28 (1.26, 1.30)
Cimetidine	Weak CYP3A4/5 inhibitor	Predicted	1.06 (1.06, 1.07)	1.06 (1.06, 1.07)
Valproic acid	UGT1A4 inhibitor	Predicted	1.43 (1.41, 1.46)	1.22 (1.20, 1.23)

表 13　CYP3A4/5 及び UGT1A4 の阻害薬又は誘導薬と併用したときのカミゼストラント（75 mg 1 日 1 回）への相互作用の PBPK モデルに基づく予測値及び臨床 DDI 試験の実測値の要約

Perpetrator	Enzyme/ transporter involved	Observed or Predicted Data	Geomean AUC Ratio (90% CI)	Geomean Cmax Ratio (90% CI)
Carbamazepine[a]	Strong CYP3A4/5 inducer	Predicted	0.39 (0.37, 0.41)	0.54 (0.52, 0.56)
Carbamazepine[a]	Strong CYP3A4/5 inducer	Observed	0.30 (0.28, 0.32)	0.41 (0.37, 0.46)
Rifampicin	Strong CYP3A4/5 inducer	Predicted	0.23 (0.22, 0.25)	0.38 (0.36, 0.40)
Phenobarbital	Moderate CYP3A4/5 inducer	Predicted	0.43 (0.42, 0.45)	0.58 (0.56, 0.60)
Modafinil	Weak CYP3A4/5 inducer	Predicted	0.83 (0.82, 0.84)	0.90 (0.89, 0.90)
400 mg ribociclib + 100 mg QD phenobarbital [b]	Moderate CYP3A4/5 inhibitor + moderate CYP3A4/5 inducer	Predicted	1.22	1.16
600 mg ribociclib + 100 mg QD phenobarbital[b]	Moderate CYP3A4/5 inhibitor + moderate CYP3A4/5 inducer	Predicted	1.31	1.34

[a] Predicted and observed DDI of camizestrant using dosing regimen of carbamazepine (100 mg BID (3 days), 200 mg BID (3 days), 300 mg BID (6 days) clinically assessed in part B of study D8352C00006. Source of observed data CSR Study D8532C00006 Table 14.2.2.2.2

[b] Ratios of geometric mean AUCs and Cmaxss for different clinical scenarios, so not possible to calculate 90% CI.

Source: See Table 1, Table 2, Table 15, Table 17, PBPK Modelling Report, Module 5.3.3.4

PBPK モデリング及びシミュレーション：カミゼストラントが相互作用薬となる可能性の評価

PBPK モデルを適用して、75 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態におけるカミゼストラントが相互作用薬となる DDI の可能性を予測した。

P-gp、CYP2B6、CYP2D6、BCRP、又は OATP1B1 については、臨床的に意味のある相互作用は予測されなかった。

CYP2C9、CYP219、及び CYP3A4/5 に高い感度を有する基質に対する相互作用の予測結果を、CYP3A4/5 に関する相互作用の実測値とともに表 14 に示す。

表 14　　カミゼストラント（75 mg 1 日 1 回）による相互作用の PBPK モデルによる予測値及び臨床 DDI 試験の実測値の要約

Victim drug	Enzyme/ transporter involved	Observed or Predicted Data	Geomean AUC Ratio (90% CI)	Geomean Cmax Ratio (90% CI)
Midazolam	CYP3A4/5 highly sensitive	Predicted	1.98 (1.94, 2.03)	1.61 (1.58, 1.64)
Midazolam	CYP3A4/5 highly sensitive	Observed	1.99 (1.74, 2.27)	1.5 (1.31, 1.71)
Alfentanil	CYP3A4/5 highly sensitive	Predicted	1.95 (1.89, 2.01)	1.67 (1.62, 1.72)
Alprazolam	CYP3A4/5 moderately sensitive	Predicted	1.15 (1.15, 1.16)	1.02 (1.02, 1.02)
Rivaroxaban	CYP3A4/5 moderately sensitive	Predicted	1.1 (1.09, 1.1)	1.06 (1.06, 1.07)
Omeprazole	CYP2C19 highly sensitive	Predicted	6.54 (6.01, 7.12)	2.75 (2.59, 2.91)
Esomeprazole	CYP2C19 moderately sensitive	Predicted	3.06 (2.90, 3.22)	2.23 (2.12, 2.33)
Voriconazole	CYP2C19 moderately sensitive	Predicted	3.93 (3.70, 4.18)	1.67 (1.61, 1.72)
Lansoprazole	CYP2C19 moderately sensitive	Predicted	4.28 (4.01, 4.56)	1.48 (1.45, 1.52)
Desipramine	CYP2D6 highly sensitive	Predicted	1.04 (1.04, 1.04)	1.03 (1.03, 1.03)
Bupropion[a], Hydroxybupropion	CYP2B6 highly sensitive	Predicted	1.24 (1.23, 1.26) 0.87 (0.86, 0.88)	1.24 (1.22, 1.25) 0.83 (0.82, 0.84)
Fluriprofen	CYP2C9 moderately sensitive	Predicted	3.68 (3.44, 3.93)	1.55 (1.50, 1.60)
Siponimod	CYP2C9 moderately sensitive	Predicted	4.74 (4.39, 5.11)	1.10 (1.09, 1.11)
Glyburide	CYP2C9 moderately sensitive	Predicted	1.37 (1.33, 1.40)	1.27 (1.24, 1.29)
Celecoxib	CYP2C9 highly sensitive	Predicted	4.71 (4.4, 5.04)	1.66 (1.59, 1.73)
S-Warfarin	CYP2C9 highly sensitive	Predicted	9.69 (8.93, 10.52)	1.09 (1.08, 1.09)
Rosuvastatin	BCRP/OATP1B1	Predicted	1.06 (1.06, 1.06)	1.10 (1.09, 1.11)
Pravastatin	OATP1B1/1B3	Predicted	1.07 (1.06, 1.07)	1.08 (1.08, 1.09)
Digoxin	P-gp	Predicted	1.01 (1.00, 1.02)	1.01 (1.01, 1.01)

[a] Bupropion itself is not a sensitive CYP2B6 substrate. It is metabolized by multiple enzymes including CYP2B6 that is only responsible for the formation of hydroxybupropion, an active metabolite. Thus, the considerations of drug interactions with CYP2B6 modulators should take into account plasma concentration changes of both buproprion and hydroxybupropion.

Source: See Table 2, Table 18, PBPK Modelling Report, Module 5.3.3.4.

2.7.2.3.4.3.3　CYP3A、CYP2C9、CYP2C19、及び UGT1A4 の被相互作用薬又は相互作用薬としてのカミゼストラントの DDI の要約

臨床データ及び PBPK シミュレーションに基づくと、強い及び中程度の CYP3A4/5 阻害薬並びに UGT1A4 阻害薬は、カミゼストラントの曝露量を増加させることが予測される。カミゼストラントは 150、300、及び 450 mg で評価されており、MTD は確立されておらず、150 mg 単剤投与は忍容性が良好であり、300 mg は概ね良好であること（SERENA-1 試験の CSR Addendum 1［パート A 及び B］12.6 項参照）から、強い又は中程度の CYP3A4/5 阻害薬又は UGT1A4 阻害薬の影響により、重大な忍容性の問題が生じる可能性は低い。例えば、SERENA-1 試験のパート A 及び B でカミゼストラント 150 mg を単剤投与したときの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値は、それぞれ 165.6 ng/mL 及び 2162 ng·h/mL であった。これらの値は、同じ試験でカミゼストラント 75 mg を単剤投与したときの値と比較して、それぞれ 2.6 倍及び 2.5 倍高かった。したがって、イトラコナゾールのような強い CYP3A4/5 阻害薬によってカミゼストラントの曝露量が 1.9 倍に増加しても、カミゼストラント 150 mg を単剤投与した場合の曝露量よりも少ないと予測される。したがって、弱い、中程度、若しくは強い CYP3A4/5 阻害薬又は UGT1A4 阻害薬での用量調節は不要と考えられる。

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

SERENA-6 試験における典型的な患者における AUC_{tau} の幾何平均値（1115 ng·h/mL、Camizestrant+CDK4/6i PopPK Report の Table K1 参照）に基づくと、中程度の CYP3A4/5 誘導剤であるフェノバルビタールとの併用によりカミゼストラントの AUC_{tau} の幾何平均値は 479 ng·h/mL に低下すると予測される。この値は SERENA-6 試験において有効性が認められる曝露量範囲の下限（405 ng·h/mL、Camizestrant+CDK4/6i exposure response report の Figure 1 参照）を超えている。

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

PBPK モデルから、CYP2C9 に高い感度を有する基質である S-ワルファリンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.09 倍及び 9.69 倍に増加し、CYP2C19 に高い感度を有する基質であるオメプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 2.75 倍及び 6.54 倍に増加すると予測される。CYP2C9 及び／又は

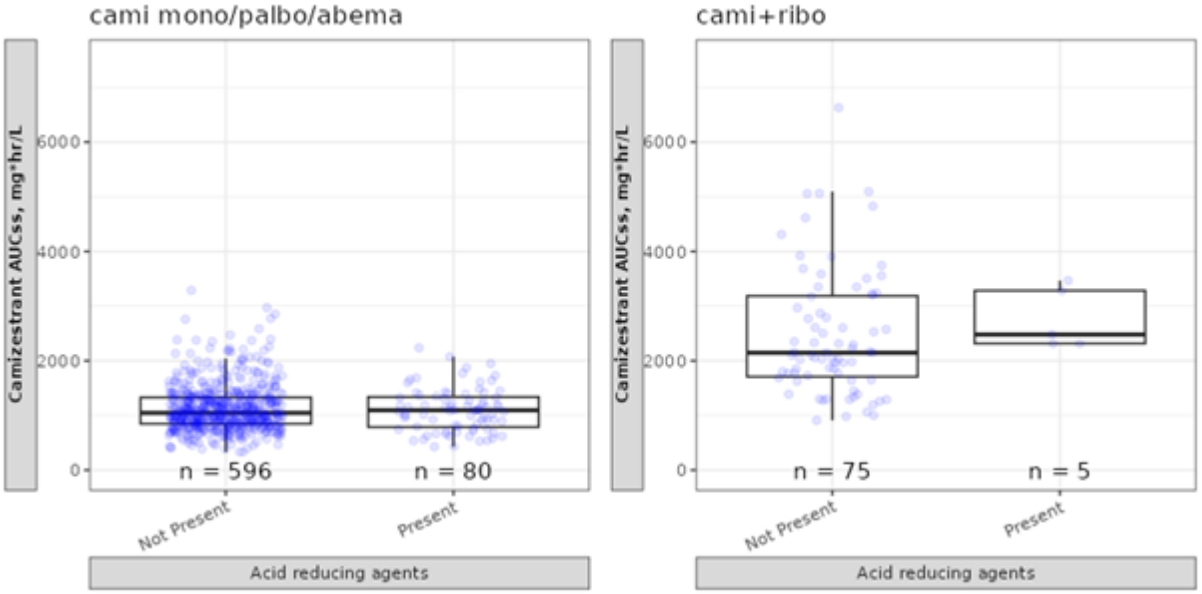
CYP2C19 に高い感度を有する基質又は治療域の狭い基質である製剤（例：ワルファリン及びフェニトイン）はカミゼストラントの初回投与の少なくとも 2 週間前に投与を中止し、カミゼストラントの最終投与後の少なくとも 2 週間は、投与を避けること。PBPK モデリングにより、中程度の感度を示す CYP2C9 基質の C_{max} 及び AUC の増加は 5 倍未満と予測される（表 14 参照）。CYP2C9 及び／又は CYP2C19 に中程度の感度を有する基質である薬剤は、その添付文書に従って投与可能な場合があるが、慎重な観察が必要である。また、DDI の可能性を注意深く観察すべきである。可能であれば、代替薬への変更を検討すべきである。カミゼストラント 75 mg を定常状態まで投与後、CYP3A4/5 に高い感度を有する基質であるミダゾラム 1 mg を経口投与したときの C_{max} 及び AUC は、それぞれ 1.5 倍及び 1.99 倍に増加する。カミゼストラントは、CYP3A4/5 に高い感度を有する基質に対しては注意して使用すべきである。治療域の狭い CYP3A4/5 の基質では、用量調節が必要となる場合があり、有害事象の発現について注意深く観察すべきである。

2.7.2.3.4.3.4　胃内 pH を変化させる薬物

カミゼストラントの薬物動態に対する胃内 pH を変化させる薬物の影響を検討する目的で臨床 DDI 試験は実施していない。カミゼストラント 75 mg 錠は、生理的 pH 範囲で高い溶解性を示す（2.7.1.3.1.1.1 項参照）。代わりに、カミゼストラントの薬物動態に対する胃内 pH を変化させる薬物の影響を評価するために、母集団薬物動態解析を実施した。

母集団薬物動態解析では、胃内 pH を変化させる薬物の使用（85 例［11%］）はカミゼストラントの曝露量に有意な影響を及ぼさないことが示された（図 14 参照）。

図 14　　カミゼストラント単剤及びカミゼストラントとアベマシクリブ若しくはパルボシクリブとの併用との併合、又はカミゼストラントと ribociclib を併用投与した患者におけるカミゼストラントの AUC_{ss} に対する胃内 pH を変化させる薬物の影響



Abbreviation: abema, abemaciclib; cami, camizestrant; mono, monotherapy; palbo, palbociclib; ribo, ribociclib
Source: Figure J21, Camizestrant+CDK4/6i PopPK Report, Module 5.3.3.5.

この母集団薬物動態解析に基づき、胃内 pH を変化させる薬物と併用する場合、カミゼストラントの用量調節は不要と考えられる。

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

SERENA-1 試験のパート C 及び D ではカミゼストラント 75、150、及び 300 mg をパルボシクリブ（21 日間投与／7 日間休薬）と併用、SERENA-1 試験のパート G 及び H ではカミゼストラント 75 及び 150 mg をアベマシクリブ 150 mg（21 日間投与／7 日間休薬）と併用、SERENA-1 試験のパート K 及び L ではカミゼストラント 75 mg を ribociclib 400 又は 600 mg（21 日間投与／7 日間休薬）と併用して 15 日間投与後にカミゼストラントの薬物動態を明らかにした。薬物動態パラメータを、SERENA-1 試験のパート A 及び B で得られたカミゼストラントを単剤投与したときの薬物動態パラメータとともに表 15 に示す。

カミゼストラントをアベマシクリブ又はパルボシクリブと併用投与したときのカミゼストラントの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} は、カミゼストラントを単剤投与したときと同程度であり、DDI はないことが示された。カミゼストラントを ribociclib 400 mg と併用投与したときのカミゼストラントの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{τ} は、カミゼストラント 75 mg を単剤投与したときのそれぞれ 2.4 倍及び 2.6 倍、ribociclib 600 mg と併用投与したときの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{τ} はそれぞれ 2.8 倍及び 3.2 倍と高く（表 15 及び図 15 参照）、カミゼストラント 150 mg 単剤を投与したときと同程度であった。なお、SERENA-1 試験のパート A 及び B において、カミゼストラント 150 及び 75 mg を 1 日 1 回単剤投与したときの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の比は、それぞれ 2.6 及び 2.5 であった。用量が 2 倍に増

加すると、これらの値は 2 倍を超え、SERENA-1 試験の実測データで、用量に比例した曝露量の増加よりも大きな増加が見られたことを反映している。

公開されている 3 種の CDK4/6 阻害薬（アベマシクリブ、パルボシクリブ、及び ribociclib）の母集団薬物動態モデルに基づく予測濃度推移に、SERENA-1 試験で得られたサイクル 1 Day 15 におけるカミゼストラント併用下の対応する濃度推移を重ね合わせた。カミゼストラントと併用したときのアベマシクリブ、パルボシクリブ、及び ribociclib の定常状態の曝露量は、各 CDK4/6 阻害薬で予測される薬物動態と同程度であり、カミゼストラントはアベマシクリブ、パルボシクリブ、及び ribociclib の曝露量に影響を及ぼさないことが示された（図 B1、図 B2、及び図 B3 参照）。

表 15　サイクル 1 Day 15 におけるカミゼストラントを単剤投与したとき、パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブと併用投与したときの薬物動態パラメータ

	Camizestrant Dose (mg)	Cmaxss (ng/mL)	tmax (h)	AUCτ (ng·h/mL)	Cmin (ng/mL)
Camizestrant monotherapy	25	19.9 (65.5) [11]	3.00 (1.5-5.97) [11]	291 (60.63) [11]	7.28 (63.12) [11]
	75	64.7 (49.2) [22]	3.72 (1.08–8.00) [22]	862 (46.5) [22]	20.38 (57.86) [22]
	150	166 (36.1) [23]	2.17 (1.00–24.00) [23]	2162 (38.9) [23]	50.57 (64.16) [23]
	300	376 (40.6) [28]	3.03 (1.70–7.10) [28]	4784 (37.7) [26]	97.84 (49.52) [27]
	450	723.4 (37.86) [11]	3.02 (1.00-6.13) [11]	8416 (31.09) [11]	169.8 (56.03) [11]
Camizestrant +125mg palbociclib (21-days on-7-days off)	75	93.9 (55.7) [24]	3.91 (1.07–4.32) [24]	1197 (48.7) [24]	27.23 (57.76) [24]
	150	189 (39.5) [21]	3.92 (1.00–8.00) [21]	2419 (45.4) [21]	51.20 (60.56) [21]
	300	386 (63.4) [25]	3.97 (1.00-8.00) [25]	4936 (64.6) [25]	97.92 (74.05) [25]
Camizestrant + ribociclib (21-days on-7-days off)	75 + 400 mg ribociclib	153 (38.3) [23]	3.57 (0.98, 6.00) [23]	2277 (42.7) [22]	55.10 (65.87) [22]
	75 + 600 mg ribociclib	179 (50.9) [22]	4.00 (1.00, 8.00) [22]	2749 (54.9) [22]	72.79 (67.21) [22]

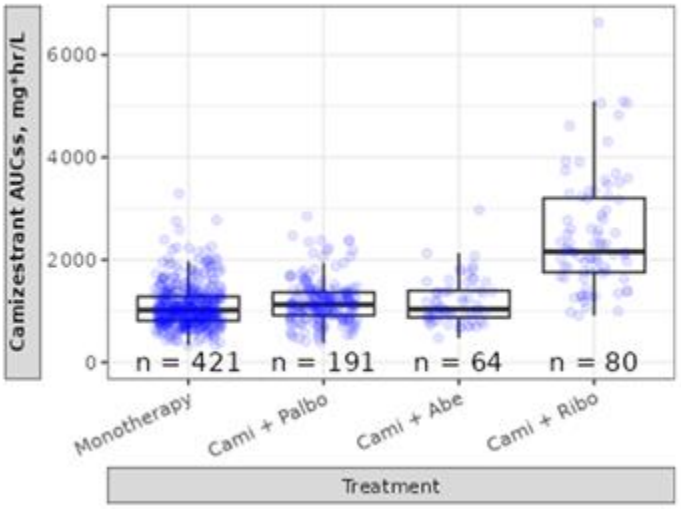
表 15　　サイクル 1 Day 15 におけるカミゼストラントを単剤投与したとき、パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブと併用投与したときの薬物動態パラメータ

	Camizestrant Dose (mg)	Cmaxss (ng/mL)	tmax (h)	AUCτ (ng·h/mL)	Cmin (ng/mL)
Camizestrant +150 mg bid abemaciclib	75	85.4 (41.2) [16]	4 (1.00, 6.05) [16]	1124 (41.23) [15]	21.97 (57.55) [16]
	150	158.8 (33.3) [18]	4 (1.00, 24.00) [18]	2050 (24.94) [18]	41.32 (47.68) [18]

Geomean (% geometric CV%) [n] presented with the exception of: tmax where median (min-max) [n]
Source: see Table 37, SERENA-1 CSR Addendum 1 (Part A+ B), Module 5.3.3.2; Table 35, SERENA-1 CSR Addendum 2 (Part C + D), Module 5.3.3.2; Table 24, SERENA-1 CSR Addendum 4 (Part G + H), Module 5.3.3.2; Table 23, SERENA-1 CSR Addendum 6 (Part K + L), Module 5.3.3.2.

これらの結果は、アベマシクリブ及びパルボシクリブがカミゼストラントの薬物動態に対して有意な共変量ではないことを示した母集団薬物動態解析の結果と一致していた。ribociclib との併用投与はカミゼストラントの薬物動態に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量であり、曝露ー反応解析を用いて更に検討されている。母集団薬物動態解析の結果を図 15 に示す。

図 15　　カミゼストラントを単剤投与したとき、パルボシクリブ、アベマシクリブ、又は ribociclib と併用投与したときのカミゼストラントの AUC_{ss} の比較



Abbreviation: abe, abemaciclib; cami, camizestrant; palbo, palbociclib; ribo, ribociclib
Source: Figure J5, Camizestrant+CDK4/6i PopPK Report, Module 5.3.3.5

カミゼストラントとアベマシクリブ又はパルボシクリブの併用は有意な共変量ではなかったが、ribociclib との併用はカミゼストラントの薬物動態に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量であり、カミゼストラントの 75 mg 単剤投与と比較してカミゼストラントの曝露量が約 2 倍に増加した。カミゼストラントの薬物動態に対する影響は、ribociclib 200、400、又は 600 mg のいずれ

も同様であったことから、ribociclib を用量で区別せずにモデル化した。このカミゼストラント曝露量の約 2 倍の増加は、ノンコンパートメント解析により算出した実測の薬物動態データで見られた 2.6～3.2 倍の増加と同程度である。SERENA-1 試験のパート A 及び B において、カミゼストラント 150 mg を 1 日 1 回単剤投与したときの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の、75 mg を単剤投与したときに対する比は、それぞれ 2.6 倍及び 2.5 倍であり、用量を 2 倍にした場合には 2 倍を超える。これは、用量に比例した増加を上回る曝露量の増加を反映している（Camizestrant+CDK4/6i PopPK Report 7.2.7 項参照）。

このカミゼストラント曝露量の増加は、ribociclib が CYP3A4/5 の時間依存的阻害薬であること、*in vitro* でカミゼストラントの代謝に CYP3A4/5 が関与していること、及び臨床試験で CYP3A4/5 阻害薬であるイトラコナゾールがカミゼストラントの薬物動態に影響を及ぼしていることと一致している。

カミゼストラントは 75、150、300、及び 450 mg の単剤投与で評価されており、MTD は確立されていない（SERENA-1 試験の CSR Addendum 1［パート A 及び B］12.6 項参照）。母集団薬物動態解析に基づくと、ribociclib と併用したときのカミゼストラントの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値は、それぞれ 143 ng/mL 及び 2180 ng·h/mL と予測される。これらの値は、SERENA-1 試験のパート A 及び B でカミゼストラント 150 mg を単剤投与したときに観察された値（$C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値はそれぞれ 166 ng/mL 及び 2162 ng·h/mL）と同様であり、150 mg は忍容性が良好な用量であった。したがって、CDK4/6 阻害薬と併用下でのカミゼストラント 75 mg 1 日 1 回投与は、対象患者集団において良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すことから、ribociclib との併用における用量調節は不要である。

2.7.2.3.5　カミゼストラントを単剤投与したときの薬力学、薬物動態／薬力学関係、及び曝露／反応関係

2.7.2.3.5.1　SERENA-6 試験の用量選択

SERENA-6 試験において、カミゼストラント 75 mg をパルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブと併用することを選択した根拠は、Dose Justification document に記載されている（Dose Justification Report 参照）。以下に簡単な要約を示す。

- 非臨床薬物動態／薬力学－有効性モデリングでは、カミゼストラント 75 mg 用量が抗腫瘍効果に必要な ER 分解レベルを高い確率で達成することが裏付けられた。75 mg を超える 1 日 1 回投与では、望ましい ERα 分解を達成する確率がわずかに増加するのみであったが、75 mg 未満の用量では ER 分解が治療域以下になる確率が大幅に上昇すると予測された。
- SERENA-1 試験、中国第 I 相試験、国内第 I 相試験、及び SERENA-2 試験におけるカミゼストラント単剤の用量範囲 25～450 mg では、治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象、減量、及び投与中止の発現割合は低かった。治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は報告されなかった。カミゼストラントの MTD は決定されなかった。
- 最もよく見られたカミゼストラントに関連すると判断された有害事象は、視覚への影響（グループ化用語）及び徐脈事象（グループ化用語）であった。
- カミゼストラント 75 及び 150 mg 用量は忍容性が良好であり、300 mg 用量は概ね忍容性が良好である。SERENA-2 試験では、治験薬との因果関係が否定できない減量に至っ

た有害事象の発現割合も低く、75 及び 150 mg のいずれの用量においても、フルベストラントと比較して、有効性（PFS）に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある延長が認められた。

- ER+早期乳癌患者を対象とした手術前第 II 相試験（SERENA-3 試験）では、検討した全てのカミゼストラントの用量（75、150、及び 300 mg）において、ER の分解、ER 拮抗作用（PgR 遺伝子発現量減少）、及び Ki-67（細胞増殖）は同程度であった。
- パルボシクリブ又はアベマシクリブとカミゼストラントの併用について、臨床的に意味のある DDI は認められなかった。ribociclib は、カミゼストラント 75 mg の曝露量を、忍容性が良好な用量であるカミゼストラント 150 mg の単剤投与後に観察された曝露量と同程度に増加させる。カミゼストラントとパルボシクリブ、ribociclib 又はアベマシクリブの併用投与の安全性プロファイルは、各薬剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。新たな安全性の傾向は確認されず、中止例は非常に少なかった。

2.7.2.3.5.2　SERENA-6 試験の曝露－有効性及び曝露－安全性の要約

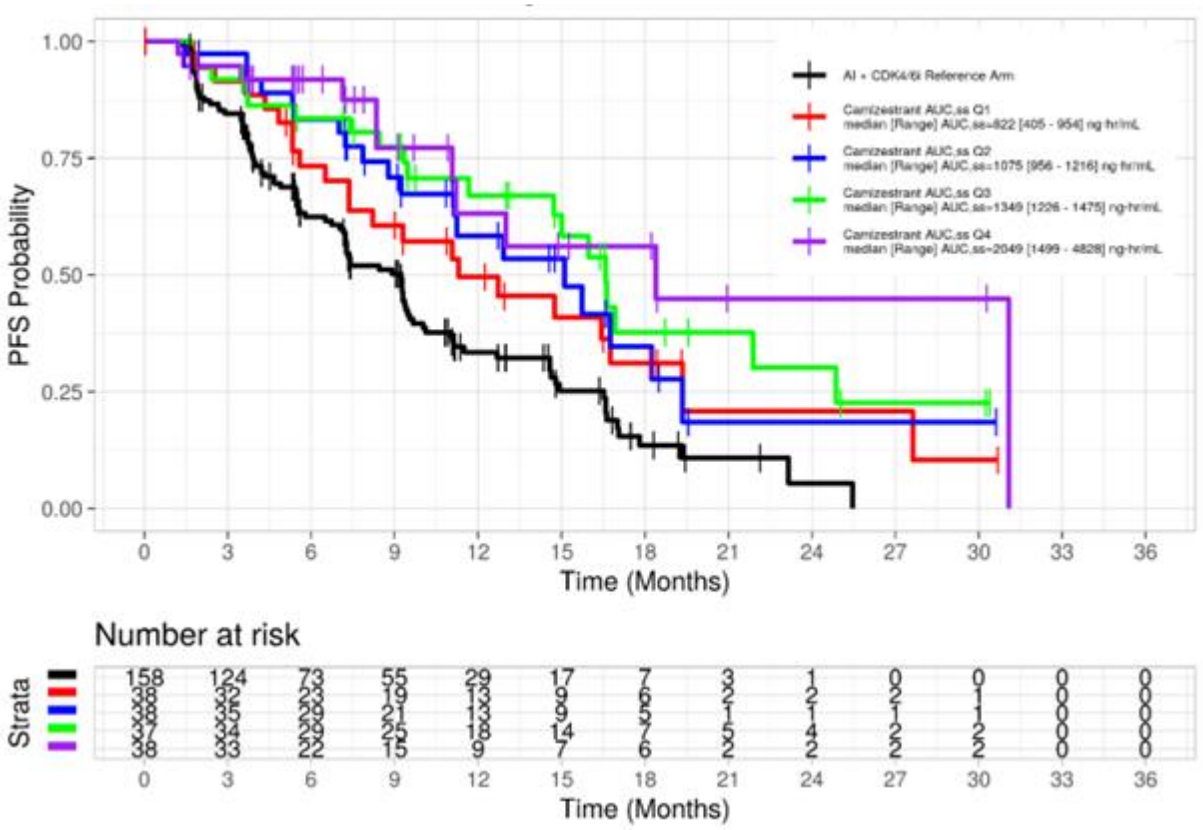
曝露－有効性及び曝露－安全性の簡単な要約を以下に示し、詳細は Dose Justification Document（Dose Justification Document 4.3 項参照）に記載する。

SERENA-6 試験の臨床的有効性及び曝露－有効性解析：

SERENA-6 試験では、カミゼストラント 75 mg 1 日 1 回+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）により、AI+CDK4/6 阻害薬に対する優越性が示され、治験責任（分担）医師評価による PFS において統計学的に有意かつ臨床的に意味のある延長が認められ、病勢進行又は死亡のリスクを AI+CDK4/6 阻害薬と比較して 56%低下させた（ハザード比：0.44、95% CI：0.31～0.60、p<0.00001）（2.7.3.2.1.1.1 項参照）。

- PFS 中央値は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 15.97 カ月、AI+CDK4/6 阻害薬群では 9.23 カ月であった。
- カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群における PFS のベネフィットは試験期間を通して維持され、6、12、及び 24 カ月の時点で無増悪生存割合が AI+CDK4/6 阻害薬群よりも高かったことからも明らかである。最初の腫瘍評価の時点（8 週間）から Kaplan-Meier 曲線の乖離が認められ、この乖離は試験期間を通して維持しており、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬による早期からの持続的なベネフィットが示された。
- 盲検下独立中央判定（BICR）評価による PFS の結果は治験責任（分担）医師の評価と一貫していた（ハザード比：0.43、95% CI：0.29～0.63、p=0.00001）。BICR 評価による PFS の中央値は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 19.25 カ月、AI+CDK4/6 阻害薬群で 11.50 カ月であった。
- SERENA-6 試験の患者をカミゼストラントの曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、及び $C_{min,ss}$）の四分位数で層別化した Kaplan-Meier PFS 曲線（図 16 参照）により、CDK4/6 阻害薬併用下のカミゼストラント 75 mg の曝露量は曝露－反応関係の平坦な範囲内にあることが確認された。更に、Cox 比例ハザード比による解析により、SERENA-6 試験群において、CDK4/6 阻害薬の選択及びカミゼストラントの曝露量の四分位数は、PFS に対する有意な共変量ではないことが確認された。したがって、このことは、CDK4/6 阻害薬の選択にかかわらず、75 mg 用量のカミゼストラントの曝露量が平坦な曝露－反応を示す範囲内にあることを示唆している（Camizestrant+CDK4/6i exposure response report 参照）。

図 16　　AUC_{ss} の四分位数で層別化したカミゼストラント投与後の PFS の Kaplan-Meier 曲線



The number of patients at risk, indicated as a tabulated summary is shown below the plot.
AUC_{ss} represented as quartiles with Q1 (red), Q2 (blue), Q3 (green), Q4 (purple)
Source: Figure 1, Camizestrant+CDK4/6i exposure response report, Module 5.3.5.1

SERENA-6 試験の臨床的安全性及び曝露－安全性解析：

SERENA-6 試験では、カミゼストラント及び CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、アベマシクリブ）を併用したときの安全性プロファイルは、各薬剤の既知の安全性プロファイルと一貫していた。重要なことに、投与中止の割合は低く、両投与群で同程度であり、新たな安全性上の懸念は確認されなかった（SERENA-6 試験の CSR 12.6 項参照）。

SERENA-6 試験のデータを用いた初期の探索的解析では、カミゼストラント曝露量と CTCAE グレード 1 以上の好中球減少症との間に有意な関連が認められた。その後、ロジスティック回帰モデルを用いて評価した。カミゼストラントの曝露量の増加と CTCAE グレード 3 以上の好中球減少症の関連性は認められなかった。カミゼストラントの曝露量が増加するにつれて、CTCAE グレード 1 以上の好中球減少症の発現割合も増加する傾向も見られたが、事前に規定した有意性基準（α=0.001）を満たさなかったため、統計学的に有意ではなかった（Camizestrant+CDK4/6i exposure response report 5.2.4 項参照）。

更に、カミゼストラント単剤投与では、好中球減少症の発現割合が非常に低かったことに留意すべきである。SERENA-2 試験でカミゼストラント 75 及び 150 mg を単剤投与された患者の 1%未満に CTCAE グレードを問わない好中球減少症の有害事象が発現した（SERENA-2 試験の CSR

Table 31 参照）。カミゼストラント単剤投与に関する Integrated Summary of Safety（ISS）の併合解析でカミゼストラント 75 mg を単剤投与された患者の 2%未満に CTCAE グレードを問わない好中球減少症の有害事象が発現した（第 5 部 3.5.3 項、Integrated Summary of Safety Table 2.7.4.3.4b 参照）。カミゼストラント単剤投与の用量範囲 25～450 mg 1 日 1 回投与で SERENA-1 試験の 1%未満に CTCAE グレードを問わない好中球減少症の有害事象が発現した（SERENA-1 試験の CSR Addendum 1［パート A 及び B］Table 57 参照）。更に、好中球減少症は CDK4/6 阻害薬のよく見られる副作用として特定されている。

別の解析として、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬を投与され、75～300 mg の広範な用量でカミゼストラントの曝露を受けた SERENA-1 試験の患者（184 例）のデータを解析したところ、カミゼストラントの曝露と好中球減少症との関連性は示唆されなかった（Camizestrant+CDK4/6i exposure response report Figure C13 参照）。CTCAE グレード 2 以上及び CTCAE グレード 3 以上の好中球減少症についても評価し（Camizestrant+CDK4/6i exposure response report Figure B13 及び Figure B15 参照）、曝露量の影響に関する p 値は、事前に規定した有意水準 α=0.001 を上回り、CTCAE グレード 2 以上及び CTCAE グレード 3 以上の好中球減少症との間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。

同様に、初期の探索的解析では、カミゼストラントの曝露量と CTCAE グレード 1 以上の徐脈事象との間に有意な関連が認められた。その後、ロジスティック回帰モデルを用いて評価した（Dose Justification Report Figure 7 参照）。CTCAE グレード 1 以上の徐脈事象の解析では、曝露量の影響に関する p 値は、事前に規定した有意水準 α=0.001 を上回っており、検討した用量であるカミゼストラント 75 mg と CDK4/6 阻害薬を併用した場合に、CTCAE グレード 1 以上の徐脈事象（グループ化用語）との間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。

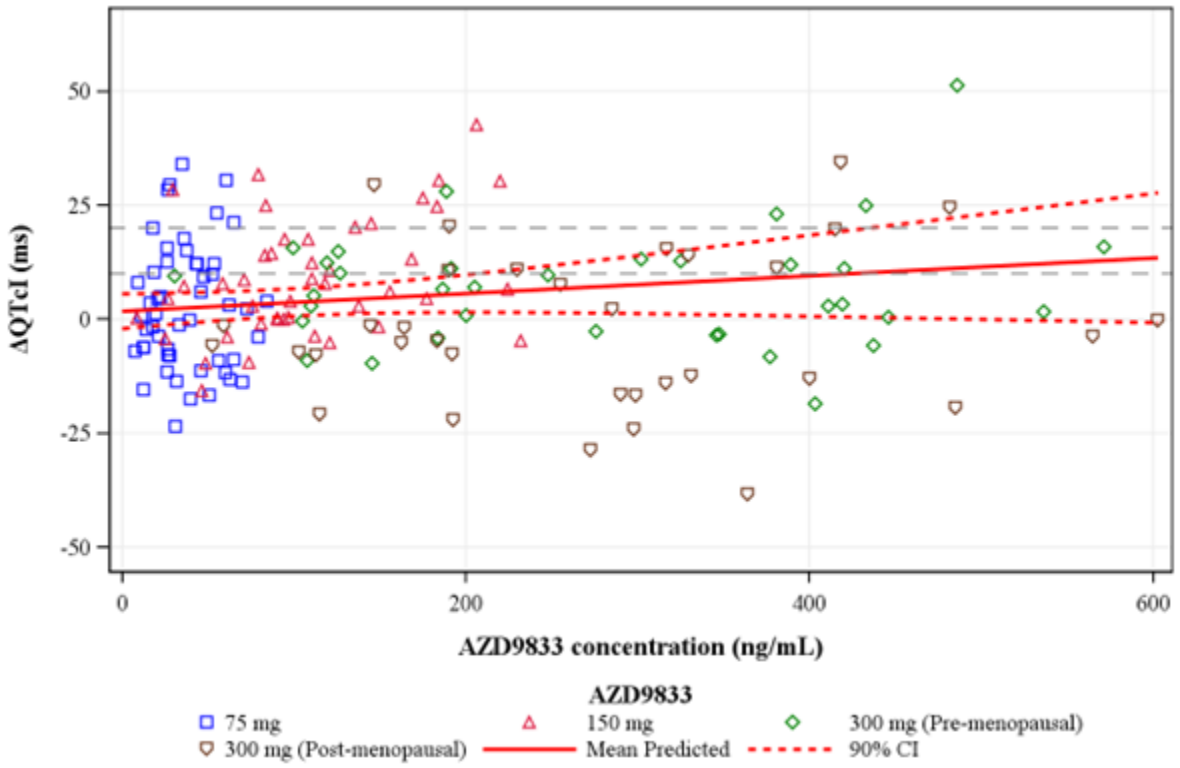
要約すると、SERENA-6 試験の投与群では、カミゼストラントの曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、及び $C_{min,ss}$）と、CTCAE グレード 1 以上の有害事象、CTCAE グレード 2 以上の有害事象、CTCAE グレード 3 以上の有害事象、投与変更に至った有害事象、投与中断に至った有害事象、減量に至った有害事象、及び投与中止に至った有害事象、視覚への影響（グループ化用語）、徐脈事象（グループ化用語）、洞性徐脈、血液毒性（貧血、好中球減少症、及び血小板減少症）並びに下痢の発現割合との間に、曝露－安全性関係は確認されなかった（Dose Justification Report 及び Camizestrant+CDK4/6i Exposure-Response Analysis Report 参照）。

2.7.2.3.5.2.1　QTcI に対するカミゼストラントの曝露の影響

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

濃度－QTcI 解析では、血漿中濃度に対して切片を有する線形モデルを当てはめ、データを十分に記述できた。検討した用量のカミゼストラントは、心伝導、すなわち PR 及び QRS 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。濃度－ΔQTcI 関係の傾きの母集団推定値は小さく、統計学的に有意ではなかった（0.019 ms/ng/mL［90% CI：-0.0076～0.0456］）。同様に切片も統計学的に有意ではなかった（1.73 ms［90% CI：-2.102～5.565］、図 17 参照）。

図 17　　カミゼストラント 75、150、及び 300 mg 単剤を 1 日 1 回反復投与したときのカミゼストラントの血漿中濃度と ΔQTcI の関係



The solid red line with dashed red lines denotes the model-predicted mean ΔQTcI with 90% CI, which is calculated from the equation ΔQTcI (ms) = 1.73 (ms) + 0.019 (ms per ng/mL) × camizestrant plasma concentration (ng/mL). The plotted points denote the pairs of observed drug plasma concentrations and observed ΔQTcI by subjects. The grey dashed line shows the 10 ms threshold.
Source: see Figure 14.2.21.1, Cardiodynamic ECG analysis report for Part B of Study D8530C00001, Module 5.3.5.4

カミゼストラント単剤投与及び CDK4/6 阻害薬との併用投与について、SERENA-1 試験のデータからノンコンパートメント解析を用いて算出したカミゼストラントの $C_{max,ss}$ の幾何平均値を、予測される ΔQTcI とともに表 16 に示す。いずれの濃度も、ΔQTcI の 90% CI の上限が 10 ms となると予測される濃度（約 207 ng/mL）を下回っている。

表 16　　濃度－QTcI 解析によるカミゼストラントの $C_{max,ss}$ の幾何平均値及びΔQTcI の 90% CI 上限の予測値

Study	Camizestrant Cmaxss Geomean (CV%) ng/mL [n]	Mean (90% CI) ΔQTcI (ms)
SERENA-1 Parts A+B 75 mg camizestrant monotherapy	64.73 (49.19) [22]	2.99 (-0.11, 6.09)

表 16　濃度－QTcI 解析によるカミゼストラントの $C_{max,ss}$ の幾何平均値及びΔQTcI の 90% CI 上限の予測値

Study	Camizestrant Cmaxss Geomean (CV%) ng/mL [n]	Mean (90% CI) ΔQTcI (ms)
SERENA-1 Parts C+D 75 mg camizestrant + palbociclib	93.94 (55.67) [24]	3.56 (0.55, 6.57)[a]
SERENA-1 Parts G+H 75 mg camizestrant + abemaciclib	85.43 (41.17) [16]	3.39 (0.37, 6.41)[a]
SERENA-1 Parts K+L 75 mg camizestrant + 400mg ribociclib	153 (38.29) [23]	4.73 (1.35, 8.011)[a]
SERENA-1 Parts K+L 75 mg camizestrant + 600mg ribociclib	179 (50.88) [22]	5.21 (1.47, 8.95)[a]
PBPK simulation: 75 mg camizestrant + 400 mg ribociclib + Severe hepatic impairment (Child Pugh)	214	5.89 (1.51, 10.28)[a]

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

Source: Table 37, SERENA-1 Addendum 1 CSR (Parts A + B), Module 5.3.3.2; Table 35, SERENA-1 CSR Addendum 2 (Parts C + D), Module 5.3.3.2; Table 24, SERENA-1 CSR Addendum 4 (Parts G + H), Module 5.3.3.2; Table 23, SERENA-1 CSR Addendum 6 (Parts K + L), Module 5.3.3.2; Cardiodynamic ECG analysis report for Part B of Study D8530C00001, Module 5.3.5.4.

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

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

追加の高濃度の臨床シナリオとして、重度の肝機能障害を有する患者にカミゼストラント 75 mg 及び ribociclib 400 mg を併用する場合も検討した。重度の肝機能障害を有する患者に対する ribociclib の承認用量は 400 mg である。PBPK モデルに基づくと、重度の肝機能障害を有する患者では、ribociclib 400 mg と併用投与したときのカミゼストラントの $C_{max,ss}$ の幾何平均値は 214 ng/mL と予測される。このカミゼストラント濃度での QTcI 変化の予測値の平均値（90%

CI）は 5.89 ms（1.51～10.28）であり、QTc の 10 ms の変化を引き起こす 90% CI 上限値をわずかに上回る。重度の肝機能障害を有する患者にカミゼストラント 75 mg と ribociclib 400 mg を併用投与する場合は、慎重に投与を検討し、注意深く観察すべきである。

2.7.2.4 用量設定

用量設定の妥当性の簡潔な要約を以下に示し、詳細は Dose Justification Report に記載する。

ER+/HER2-進行乳癌患者集団において、カミゼストラント 75 mg の 1 日 1 回投与は忍容性が良好であり、有害事象による患者への全体的な負担を最小限に抑えつつ、有効性を最大化できる可能性がある。

推奨用量であるカミゼストラント 75 mg 1 日 1 回とパルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブとの併用投与は、HR+/HER2-の局所進行又は転移乳癌を有する成人患者において、内分泌療法による一次治療中に *ESR1*m の発現が認められた場合に、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すことが確認されている：

- ER+/HER2-進行乳癌患者集団において、カミゼストラント 75 mg の 1 日 1 回投与は忍容性が良好であり、有害事象による患者への全体的な負担を最小限に抑えつつ、有効性を最大化できる可能性がある。
- 非臨床薬物動態／薬力学から、75 mg 1 日 1 回の投与を超えるカミゼストラント単剤の投与では、標的 ER 分解を達成する確率の上昇はわずかであることが示されたが、75 mg 未満の投与では標的 ER 分解を達成する確率が大幅に低下した。
- SERENA-3 試験の原発乳癌において、75～300 mg の用量で ER、PgR、及び Ki-67 の阻害は同程度であった。
- 第 II 相ランダム化試験である SERENA-2 試験では、75 及び 150 mg を投与したときに認められた曝露量範囲において、カミゼストラントの薬物動態と PFS との間に関連性は認められなかった。
- CDK4/6 阻害薬を併用下のカミゼストラント 75 mg 1 日 1 回投与は、対象となる患者集団において受け入れ可能なベネフィットとリスクのバランスを示している。
- 母集団薬物動態解析では、年齢、体重、閉経状態、肥満、アルブミン、軽度の肝機能障害、CrCL、又は胃内 pH を変化させる薬物に基づく、カミゼストラントの用量調節は不要であることが示された。
- 曝露量の実測値と母集団薬物動態モデル及び PBPK モデルでの予測値を総合的に評価した結果、軽度、中等度、及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類）に基づくカミゼストラントの用量調節は不要である。カミゼストラントはパルボシクリブ、アベマシクリブ、又は ribociclib の薬物動態に影響を及ぼさず、パルボシクリブ及びアベマシクリブはカミゼストラントの薬物動態に影響を及ぼさない。
- ribociclib はカミゼストラントの曝露量を約 2 倍増加させ、これは ribociclib が CYP3A4/5 の阻害薬であり、カミゼストラントが CYP3A4/5 の基質であることと一致している（イトラコナゾールは強い CYP3A4/5 阻害薬であり、カミゼストラントの曝露量を約 2 倍増加させた）。このカミゼストラントの曝露量の約 2 倍の増加は、ノンコンパートメント解析で得られた実測薬物動態データにおける 2.6～3.2 倍の増加と同程度である。
  SERENA-1 試験のパート A 及び B におけるカミゼストラント 75 mg 1 日 1 回の単剤投与に対する 150 mg 1 日 1 回単剤投与の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の比は、それぞれ 2.6 及び 2.5 で

あり、用量を 2 倍にした場合には 2 倍を超える。これは、用量に比例した増加を上回る曝露量の増加を反映している。この増加した曝露量は、忍容性が良好であったカミゼストラント 150 mg 単剤投与後に達成された曝露量と同程度であり、300 mg も概ね忍容性が良好である。全体として、安全性に基づき、カミゼストラント 75 mg 1 日 1 回を ribociclib と併用投与する場合、用量調節は不要である。

- カミゼストラント 75 mg 用量において、AUC_{ss} と PFS の間に曝露－有効性関係は認められず、（カミゼストラントと ribociclib を併用した患者における）高い曝露量においても、有効性の増加とは関連性が認められなかった。用量調節が不要であることが示唆される。
- SERENA-6 試験の治験薬投与群において、カミゼストラントの曝露量とあらかじめ定められた有害事象との間に曝露－安全性関係は認められなかった。新たな安全性シグナルは特定されていない。

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

2.7.2.5　特別な試験

SERENA-1 試験のパート B において、カミゼストラント 75、150、及び 300 mg の QTc 間隔に対する影響を評価した。QTcI の曝露－反応解析の結果は 2.7.2.3.5.2.1 項及び D8530C00001 試験のパート B の Cardiodynamic ECG analysis report を参照のこと。

2.7.2.6　付録

添付資料 A　薬物動態パラメータの表

表 A1　　SERENA-6 試験：カミゼストラントの薬物濃度

Study no. / location	SERENA-6 study/Module 5.3.5.1				
Study design	Phase III, double-blind, randomised study to assess switching to camizestrant (a next generation, oral SERD) + CDK4/6 inhibitor vs continuing aromatase inhibitor (letrozole or anastrozole) + CDK4/6 inhibitor in HR+/HER2-negative mBC participants with detectable *ESR1*m without disease progression during 1L treatment with AI + CDK4/6 inhibitor				
Subject type, n (M/F), age: mean (range)	Participants with HR+/HER2-negative mBC and detectable *ESR1*m based on ctDNA detection with a specified sponsor approved assay without radiographic or clinical disease progression during 1L treatment with AI + CDK4/6 inhibitor.				
Treatments (dosage, form, route, duration)	Camizestrant group received camizestrant (75 mg oral, QD) + CDK4/6 inhibitor (continuing palbociclib, abemaciclib, or ribociclib, maintained at the same dose as when the *ESR1*m was detected) + placebo for AI (continuing anastrozole or letrozole) until RECIST 1.1-defined radiological progression. AI group received AI (continuing anastrozole [1 mg, QD] or letrozole [2.5 mg, QD]) + CDK4/6 inhibitor (continuing palbociclib, abemaciclib, or ribociclib, maintained at the same dose as when the *ESR1*m was detected) + placebo for camizestrant (75 mg oral, QD) until RECIST 1.1-defined radiological progression.				
Timepoint	n	Geometric mean concentration (ng/mL)	Geometric CV%	Min	Max
	Camizestrant Overall (N= 151)				
Cycle 1, Day 15, Pre-Dose (-60 Min)	137	31.5873	69.9	0.000	233.941
Cycle 1, Day 15, Post-Dose (2 Hours)	138	74.6241	62.0	14.163	247.451
Cycle 1, Day 15, Post-Dose (4 Hours)	138	84.3128	48.0	23.256	281.613
Cycle 2, Day 1, Pre-Dose (-60 Min)	138	23.8001	77.0	0.000	113.097

表 A1　　SERENA-6 試験：カミゼストラントの薬物濃度

Timepoint	n	Geometric mean concentration (ng/mL)	Geometric CV%	Min	Max
	Camizestrant Overall (N= 151)				
Cycle 3, Day 1, Pre-Dose (-60 Min)	1	20.8430	NC	20.843	20.843
Cycle 3, Day 1, Post-Dose (2 Hours)	2	63.6145	15.9	56.877	71.150
Cycle 3, Day 1, Post-Dose (4 Hours)	2	66.1997	7.0	63.028	69.531
Cycle 5, Day 1, Pre-Dose (-60 Min)	2	18.7059	11.3	17.271	20.260
Cycle 5, Day 1, Post-Dose (2 Hours)	2	53.3776	3.8	51.957	54.837
Cycle 5, Day 1, Post-Dose (4 Hours)	2	64.4740	1.6	63.761	65.195
Cycle 7, Day 1, Pre-Dose (-60 Min)	68	27.0905	55.0	0.000	79.427
Cycle 9, Day 1, Pre-Dose (-60 Min)	1	38.5120	NC	38.512	38.512
Cycle 15, Day 1, Pre-Dose (-60 Min)	1	14.4430	NC	14.443	14.443
Cycle 15, Day 1, Post-Dose (2 Hours)	1	19.8930	NC	19.893	19.893
Cycle 15, Day 1, Post-Dose (4 Hours)	1	26.1880	NC	26.188	26.188
End of Treatment, Pre-Dose (-60 Min)	6	6.0429	211.1	0.000	20.888
End of Treatment, Post-Dose (2 Hours)	1	72.1390	NC	72.139	72.139

表 A1　　SERENA-6 試験：カミゼストラントの薬物濃度

Timepoint	n	Geometric mean concentration (ng/mL)	Geometric CV%	Min	Max
Camizestrant + Palbociclib (N= 115)					
Cycle 1, Day 15, Pre-Dose (-60 Min)	106	27.6868	57.4	0.000	74.695
Cycle 1, Day 15, Post-Dose (2 Hours)	105	66.5597	59.1	14.163	247.451
Cycle 1, Day 15, Post-Dose (4 Hours)	105	77.7947	43.3	23.256	187.611
Cycle 2, Day 1, Pre-Dose (-60 Min)	106	22.3219	74.7	0.000	113.097
Cycle 3, Day 1, Pre-Dose (-60 Min)	1	20.8430	NC	20.843	20.843
Cycle 3, Day 1, Post-Dose (2 Hours)	1	56.8770	NC	56.877	56.877
Cycle 3, Day 1, Post-Dose (4 Hours)	1	63.0280	NC	63.028	63.028
Cycle 5, Day 1, Pre-Dose (-60 Min)	2	18.7059	11.3	17.271	20.260
Cycle 5, Day 1, Post-Dose (2 Hours)	2	53.3776	3.8	51.957	54.837
Cycle 5, Day 1, Post-Dose (4 Hours)	2	64.4740	1.6	63.761	65.195
Cycle 7, Day 1, Pre-Dose (-60 Min)	50	26.2681	50.4	0.000	79.427
Cycle 9, Day 1, Pre-Dose (-60 Min)	1	38.5120	NC	38.512	38.512
Cycle 15, Day 1, Pre-Dose (-60 Min)	1	14.4430	NC	14.443	14.443
Cycle 15, Day 1, Post-Dose (2 Hours)	1	19.8930	NC	19.893	19.893

表 A1　　SERENA-6 試験：カミゼストラントの薬物濃度

Timepoint	n	Geometric mean concentration (ng/mL)	Geometric CV%	Min	Max
Camizestrant + Palbociclib (N= 115)					
Cycle 15, Day 1, Post-Dose (4 Hours)	1	26.1880	NC	26.188	26.188
End of Treatment, Pre-Dose (-60 Min)	6	6.0429	211.1	0.000	20.888
Timepoint	n	Geometric mean concentration (ng/mL)	Geometric CV%	Min	Max
Camizestrant + Abemaciclib (N= 14)					
Cycle 1, Day 15, Pre-Dose (-60 Min)	12	28.3052	66.6	11.539	68.436
Cycle 1, Day 15, Post-Dose (2 Hours)	12	78.0800	55.8	35.601	176.752
Cycle 1, Day 15, Post-Dose (4 Hours)	2	80.0411	53.0	35.250	168.747
Cycle 2, Day 1, Pre-Dose (-60 Min)	12	27.8681	74.8	9.314	79.852
Cycle 7, Day 1, Pre-Dose (-60 Min)	8	27.3457	88.2	8.733	78.753
End of Treatment, Post-Dose (2 Hours)	1	72.1390	NC	72.139	72.139
Timepoint	n	Geometric mean concentration (ng/mL)	Geometric CV%	Min	Max
Camizestrant + Ribociclib (N= 22)					
Cycle 1, Day 15, Pre-Dose (-60 Min)	19	70.1341	63.5	29.157	233.941
Cycle 1, Day 15, Post-Dose (2 Hours)	21	128.8203	38.3	73.370	215.072

表 A1　　SERENA-6 試験：カミゼストラントの薬物濃度

Timepoint	n	Geometric mean concentration (ng/mL)	Geometric CV%	Min	Max
Camizestrant + Ribociclib (N= 22)					
Cycle 1, Day 15, Post-Dose (4 Hours)	21	129.8719	41.5	66.819	281.613
Cycle 2, Day 1, Pre-Dose (-60 Min)	20	30.2922	85.8	0.000	112.960
Cycle 3, Day 1, Post-Dose (2 Hours)	1	71.1500	NC	71.150	71.150
Cycle 3, Day 1, Post-Dose (4 Hours)	1	69.5310	NC	69.531	69.531
Cycle 7, Day 1, Pre-Dose (-60 Min)	10	31.0798	53.2	16.283	59.688

Source: See Table 14.2.22, SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1

表 A2　　ER+/HER2-進行乳癌患者にカミゼストラント単剤投与したときのカミゼストラントの薬物動態パラメータ（FTIH 試験、パート A 及び B）

Study no. / location		SERENA-1 (D8530C00001) (Parts A and B)/ Module 5.3.3.2				
Study design		This was a Phase I, multicentre, dose escalation and expansion, FTIH study to evaluate the safety and tolerability of camizestrant alone.				
Subject type, n, age: mean (range)		Female participants aged at least 18 years with ER+, HER2-negative, histological or cytological confirmation of adenocarcinoma of the breast that was refractory or intolerant to existing therapy known to provide clinical benefit.				
Treatments (dosage, form, route, duration)		Camizestrant tablets taken orally QD at the following dose levels for Part A: 25, 75, 150, 300, or 450 mg; and at the following dose levels for Part B: 75, 150, or 300 mg.				
Cycle 1 Day 15		Part A + B combined / camizestrant dose – monotherapy				
Parameter (units)	Statistic	25 mg N = 12	75 mg N = 24	150 mg N = 25	300 mg N = 35	450 mg N = 12
Cmax (ng/mL)	Geomean (CV%)	19.90 (65.50)	64.73 (49.19)	165.6 (36.12)	375.8 (40.61)	723.4 (37.86)
	Min, Max [n]	7.06, 55.4 [11]	26.1, 157 [22]	104, 361 [23]	164, 867 [28]	451, 1370 [11]
tmax (h)	Median	3.00000	3.71665	2.16670	3.02500	3.01670
	Min, Max [n]	1.5000, 5.9667 [11]	1.0833, 8.0000 [22]	1.0000, 24.0000 [23]	1.7000, 7.1000 [28]	1.0000, 6.1333 [11]
AUCτ (h*ng/mL)	Geomean (CV%)	291.0 (60.63)	862.3 (46.54)	2162 (38.85)	4784 (37.67)	8416 (31.09)
	Min, Max [n]	111, 833 [11]	332, 2250 [22]	1210, 4970 [23]	2480, 10200 [26]	5520, 16800 [11]
AUClast (h*ng/mL)	Geomean (CV%)	125.4 (62.57)	473.4 (68.19)	1194 (82.51)	3420 (62.30)	3747 (31.54)
	Min, Max [n]	50.9, 364 [11]	133, 1300 [22]	502, 5200 [23]	1310, 10200 [28]	2440, 7080 [11]
t½λz (h)	Geomean (CV%)	14.94 (21.46)	14.42 (28.48)	13.19 (26.73)	11.99 (19.06)	13.12 (35.11)
	Min, Max [n]	10.4, 18.6 [10]	9.73, 25.1 [18]	8.91, 21.2 [19]	7.75, 17.0 [22]	7.82, 23.8 [9]
CL/F (L/h)	Geomean (CV%)	85.92 (60.63)	86.97 (46.54)	69.37 (38.85)	62.71 (37.67)	53.47 (31.09)
	Min, Max [n]	30.0, 226 [11]	33.3, 226 [22]	30.2, 124 [23]	29.3, 121 [26]	26.8, 81.5 [11]

表 A2　　ER+/HER2-進行乳癌患者にカミゼストラント単剤投与したときのカミゼストラントの薬物動態パラメータ（FTIH 試験、パート A 及び B）

Study no. / location		SERENA-1 (D8530C00001) (Parts A and B)/ Module 5.3.3.2				
Cavg (ng/mL)	Geomean (CV%)	12.12 (60.63)	35.93 (46.54)	90.09 (38.85)	199.3 (37.67)	350.7 (31.09)
	Min, Max [n]	4.61, 34.7 [11]	13.8, 93.9 [22]	50.4, 207 [23]	103, 427 [26]	230, 699 [11]
Cmin (ng/mL)	Geomean (CV%)	7.279 (63.12)	20.38 (57.86)	50.57 (64.16)	97.84 (49.52)	169.8 (56.03)
	Min, Max [n]	2.07, 21.6 [11]	7.28, 73.9 [22]	24.6, 220 [23]	34.5, 285 [27]	67.5, 450 [11]
TCP	Geomean (CV%)	1.349 (27.80)	1.250 (15.29)	1.312 (25.08)	1.233 (18.49)	1.152 (22.43)
	Min, Max [n]	0.927, 2.49 [11]	0.889, 1.49 [12]	0.992, 2.39 [12]	0.923, 1.63 [9]	0.699, 1.40 [11]
Rac Cmax	Geomean (CV%)	1.812 (39.39)	1.415 (23.30)	1.298 (30.33)	1.273 (31.80)	1.149 (26.84)
	Min, Max [n]	0.958, 3.69 [11]	0.914, 1.96 [12]	0.660, 1.99 [12]	0.808, 2.33 [10]	0.719, 1.93 [11]
Rac AUC	Geomean (CV%)	2.038 (31.02)	1.750 (16.58)	1.650 (22.50)	1.610 (17.90)	1.431 (23.91)
	Min, Max [n]	1.22, 3.77 [11]	1.41, 2.52 [12]	1.25, 2.50 [12]	1.14, 2.17 [10]	0.808, 1.81 [11]
Cmax/D (ng/mL/mg)	Geomean (CV%)	0.7962 (65.50)	0.8630 (49.19)	1.104 (36.12)	1.253 (40.61)	1.607 (37.86)
	Min, Max [n]	0.283, 2.22 [11]	0.348, 2.09 [22]	0.692, 2.41 [23]	0.547, 2.89 [28]	1.00, 3.04 [11]
AUCτ/D (h*ng/mL/mg)	Geomean (CV%)	11.64 (60.63)	11.50 (46.54)	14.41 (38.85)	15.95 (37.67)	18.70 (31.09)
	Min, Max [n]	4.42, 33.3 [11]	4.42, 30.1 [22]	8.06, 33.1 [23]	8.25, 34.2 [26]	12.3, 37.3 [11]
Cmin/D (ng/mL/mg)	Geomean (CV%)	0.2912 (63.12)	0.2718 (57.86)	0.3371 (64.16)	0.3261 (49.52)	0.3773 (56.03)
	Min, Max [n]	0.0827, 0.865 [11]	0.0971, 0.985 [22]	0.164, 1.47 [23]	0.115, 0.950 [27]	0.150, 0.999 [11]

Source: Table 34, SERENA-1 CSR Addendum 1 (Part A+B), Module 5.3.3.2

表 A3　　ER+/HER2-進行乳癌患者にカミゼストラント及びパルボシクリブを併用投与したときのカミゼストラントの薬物動態パラメータ（FTIH 試験、パート C 及び D）

Study no. / location		SERENA-1 (D8530C00001) (Parts C and D)/ Module 5.3.3.2		
Study design		This was a Phase I, multicentre, dose escalation and expansion, FTIH study to evaluate the safety and tolerability of camizestrant in combination with palbociclib.		
Subject type, n, age: mean (range)		Female participants aged at least 18 years with ER+, HER2-negative, histological or cytological confirmation of adenocarcinoma of the breast that was refractory or intolerant to existing therapy known to provide clinical benefit.		
Treatments (dosage, form, route, duration)		Camizestrant tablets were taken orally once daily at the following dose levels for Part C: 75, 150, and 300 mg; and at the following dose levels for Part D: 75 mg (post-menopausal cohort), 150 mg (post-menopausal cohort), and 300 mg (both a pre-menopausal cohort and a post-menopausal cohort at 300 mg). Palbociclib was administered as recommended in the current Summary of Product Characteristics and US Prescribing Information. Each participant underwent a 28-day evaluation period to determine the dose-limiting toxicity of camizestrant in combination with palbociclib (Part C). Patients were to continue on treatment until progressive disease or withdrawal from the study.		
Cycle 1 Day 15		Part C + D / Camizestrant Dose - Combination with Palbociclib		
Parameter (units)	Statistic	75 mg N = 24	150 mg N = 24	300 mg N = 28
Cmax (ng/mL)	Geomean (CV%)	93.94 (55.67)	189.0 (39.52)	385.5 (63.42)
	Min, Max [n]	38.6, 464 [24]	90.6, 386 [21]	47.0, 796 [25]
tmax (h)	Median	3.90835	3.91670	3.96670
	Min, Max [n]	1.0667, 4.3167 [24]	1.0000, 8.0000 [21]	1.0000, 8.0000 [25]
AUCτ (h*ng/mL)	Geomean (CV%)	1197 (48.69)	2419 (45.38)	4936 (64.60)
	Min, Max [n]	571, 3540 [24]	1180, 5750 [21]	578, 12300 [25]
AUClast (h*ng/mL)	Geomean (CV%)	692.6 (63.91)	1498 (78.31)	3092 (92.41)
	Min, Max [n]	255, 3540 [24]	492, 5750 [21]	268, 11900 [25]
t½λz (h)	Geomean (CV%)	12.51 (21.81)	13.05 (28.64)	12.01 (26.57)
	Min, Max [n]	9.49, 24.1 [23]	8.05, 21.9 [19]	8.97, 22.2 [18]

表 A3　　ER+/HER2-進行乳癌患者にカミゼストラント及びパルボシクリブを併用投与したときのカミゼストラントの薬物動態パラメータ（FTIH 試験、パート C 及び D）

Study no. / location		SERENA-1 (D8530C00001) (Parts C and D)/ Module 5.3.3.2		
CL/F (L/h)	Geomean (CV%)	62.67 (48.69)	62.02 (45.38)	60.77 (64.60)
	Min, Max [n]	21.2, 131 [24]	26.1, 127 [21]	24.3, 519 [25]
Cavg (ng/mL)	Geomean (CV%)	49.87 (48.69)	100.8 (45.38)	205.7 (64.60)
	Min, Max [n]	23.8, 148 [24]	49.2, 239 [21]	24.1, 514 [25]
Cmin (ng/mL)	Geomean (CV%)	27.23 (57.76)	51.20 (60.56)	97.92 (74.05)
	Min, Max [n]	11.7, 101 [24]	17.5, 142 [21]	11.0, 332 [25]
TCP	Geomean (CV%)	1.405 (16.41)	1.459 (18.33)	0.8945 (60.45)
	Min, Max [n]	1.09, 1.80 [10]	1.21, 2.09 [8]	0.315, 1.79 [8]
Rac Cmax	Geomean (CV%)	1.422 (24.95)	1.136 (32.56)	0.9830 (53.82)
	Min, Max [n]	0.959, 1.99 [12]	0.723, 1.74 [9]	0.328, 1.84 [11]
Rac AUC	Geomean (CV%)	1.810 (12.75)	1.761 (15.01)	1.171 (55.98)
	Min, Max [n]	1.50, 2.26 [12]	1.47, 2.16 [9]	0.367, 2.23 [9]
Cmax/D (ng/mL/mg)	Geomean (CV%)	1.253 (55.67)	1.260 (39.52)	1.285 (63.42)
	Min, Max [n]	0.515, 6.18 [24]	0.604, 2.57 [21]	0.157, 2.65 [25]
AUCτ/D (h*ng/mL/mg)	Geomean (CV%)	15.96 (48.69)	16.12 (45.38)	16.45 (64.60)
	Min, Max [n]	7.61, 47.2 [24]	7.87, 38.3 [21]	1.93, 41.1 [25]
Cmin/D (ng/mL/mg)	Geomean (CV%)	0.3631 (57.76)	0.3414 (60.56)	0.3264 (74.05)
	Min, Max [n]	0.156, 1.34 [24]	0.117, 0.950 [21]	0.0368, 1.11 [25]

Pre- and post-menopausal cohorts are combined for the dose 300 mg.
Source: Table 35, SERENA-1 CSR Addendum 2 (Parts C + D), Module 5.3.3.2

表 A4　　ER+/HER2-進行乳癌患者にカミゼストラント及びアベマシクリブを併用投与したときのカミゼストラントの薬物動態パラメータ（FTIH 試験、パート G 及び H）

Study no. / location		SERENA-1 (D8530C00001) (Parts G and H)/ Module 5.3.3.2	
Study design		This was a Phase I, multicentre, dose escalation and expansion, FTIH study to evaluate the safety and tolerability of camizestrant in combination with abemaciclib.	
Subject type, n, age: mean (range)		Female participants aged at least 18 years with ER+, HER2-negative, histological or cytological confirmation of adenocarcinoma of the breast that was refractory or intolerant to existing therapy known to provide clinical benefit.	
Treatments (dosage, form, route, duration)		Camizestrant: 25, 75, and 100 mg tablets. Abemaciclib: 50, 100, and 150 mg tablets. Camizestrant doses were administered once daily, in the morning, with or without food, and at approximately the same time. Abemaciclib doses were administered twice daily, in the morning and evening with or without food, and at approximately the same time. Additionally, for Cohorts G2 and H2, participants were required to take a single dose of abemaciclib alone during the Cycle 0 Day -7 study visit; participants were asked to observe similar dietary habits on the study visits corresponding to intensive PK sampling.	
Cycle 1 Day 15		Part G + H / Camizestrant Dose - Combination with 150 mg bid Abemaciclib	
Parameter (units)	Statistic	75 mg Camizestrant N= 24	150 mg Camizestrant N = 29
Cmax (ng/mL)	Geomean (gCV%)	85.43 (41.17)	158.8 (33.27)
	Min, Max [n]	30.8, 155 [16]	82.5, 285 [18]
tmax (h)	Median	4.00000	4.00835
	Min, Max [n]	1.0000, 6.0500 [16]	1.0000, 24.0000 [18]
AUCτ (h*ng/mL)	Geomean (gCV%)	1124 (41.23)	2050 (24.94)
	Min, Max [n]	480, 2220 [15]	1420, 3540 [18]
t½λz (h)	Geomean (gCV%)	11.57 (40.08)	10.33 (41.61)
	Min, Max [n]	5.20, 25.5 [11]	4.67, 23.2 [15]
CL/F (L/h)	Geomean (gCV%)	66.70 (41.23)	73.17 (24.94)

表 A4　　ER+/HER2-進行乳癌患者にカミゼストラント及びアベマシクリブを併用投与したときのカミゼストラントの薬物動態パラメータ（FTIH 試験、パート G 及び H）

Study no. / location		SERENA-1 (D8530C00001) (Parts G and H)/ Module 5.3.3.2	
	Min, Max [n]	33.8, 156 [15]	42.4, 106 [18]
Cavg (ng/mL)	Geomean (gCV%)	46.85 (41.23)	85.41 (24.94)
	Min, Max [n]	20.0, 92.5 [15]	59.0, 147 [18]
Cmin (ng/mL)	Geomean (gCV%)	21.97 (57.55)	41.32 (47.68)
	Min, Max [n]	7.96, 47.5 [16]	22.7, 86.2 [18]
TCP	Geomean (gCV%)	1.048 (23.72)	NA
	Min, Max [n]	0.785, 1.44 [6]	NA
Rac Cmax	Geomean (gCV%)	1.060 (21.68)	NA
	Min, Max [n]	0.795, 1.47 [7]	NA
Rac AUC	Geomean (gCV%)	1.394 (21.47)	NA
	Min, Max [n]	1.15, 1.94 [6]	NA
Cmax/D (ng/mL/mg)	Geomean (gCV%)	1.139 (41.17)	1.059 (33.27)
	Min, Max [n]	0.411, 2.07 [16]	0.550, 1.90 [18]
AUCτ/D (h*ng/mL/mg)	Geomean (gCV%)	14.99 (41.23)	13.67 (24.94)
	Min, Max [n]	6.39, 29.6 [15]	9.44, 23.6 [18]

Part G Cycle 1 Day 15: Pre-dose values were used to impute 24-hour concentrations for the derivation of PK parameters.

For Part H Cycle 1 Day 15: Missing or excluded 24-hour concentrations were imputed using pre dose if the pre dose sample was collected prior to dosing for the derivation of PK parameters.

Source: see Table 24, SERENA-1 CSR Addendum 4 (Parts G + H), Module 5.3.3.2

表 A5　　ER+/HER2-進行乳癌患者にカミゼストラント及び ribociclib を併用投与したときのカミゼストラントの薬物動態パラメータ（FTIH 試験、パート K 及び L）

Study no. / location		SERENA-1 (D8530C00001) (Parts K and L)/ Module 5.3.3.2	
Study design		This was a Phase I, multicentre, dose escalation and expansion, FTIH study to evaluate the safety and tolerability of camizestrant in combination with ribociclib.	
Subject type, n, age: mean (range)		Female participants aged at least 18 years with ER+, HER2-negative, histological or cytological confirmation of adenocarcinoma of the breast that was refractory or intolerant to existing therapy known to provide clinical benefit.	
Treatments (dosage, form, route, duration)		Camizestrant: 25 and 75 mg tablets. Ribociclib: 200 mg tablets. Camizestrant doses were administered QD, in the morning, with or without food, and at approximately the same time. Ribociclib doses were administered QD, in the morning, with or without food, and at approximately the same time. Additionally, participants were required to take a single dose of ribociclib alone during the Cycle 0 Day -7 study visit; participants were asked to observe similar dietary habits on the following study days: Cycle 0 Day -7 and Cycle 1 Day 15 (ie, study visits corresponding to intensive PK sampling).	
Cycle 1 Day 15		Part K: Camizestrant dose in combination with 400/600 mg ribociclib QD (21 days on, 7 days off) Part L: Camizestrant dose in combination with 400/600 mg QD ribociclib (21 days on, 7 days off)	
Parameter (units)	Statistic	75 mg Camizestrant + 400 mg ribociclib N= 28	75 mg Camizestrant + 600 mg ribociclib N = 32
Cmax (ng/mL)	Geomean (gCV%)	153.6 (38.29)	179.2 (50.88)
	Min, Max [n]	67.0, 318 [23]	71.7, 471 [22]
tmax (h)	Median	3.56670	4.00000
	Min, Max [n]	0.9833, 6.0000 [23]	1.0000, 8.0000 [22]
AUCτ (h*ng/mL)	Geomean (gCV%)	2277 (42.66)	2749 (54.86)
	Min, Max [n]	1000, 6040 [22]	1090, 8400 [22]
t½λz (h)	Geomean (gCV%)	14.91 (37.72)	18.63 (39.97)
	Min, Max [n]	7.46, 34.9 [19]	9.52, 50.9 [16]

表 A5　　ER+/HER2-進行乳癌患者にカミゼストラント及び ribociclib を併用投与したときのカミゼストラントの薬物動態パラメータ（FTIH 試験、パート K 及び L）

Study no. / location		SERENA-1 (D8530C00001) (Parts K and L)/ Module 5.3.3.2	
CL/F (L/h)	Geomean (gCV%)	32.94 (42.66)	27.28 (54.86)
	Min, Max [n]	12.4, 74.7 [22]	8.93, 69.0 [22]
Cavg (ng/mL)	Geomean (gCV%)	94.88 (42.66)	114.6 (54.86)
	Min, Max [n]	41.8, 252 [22]	45.3, 350 [22]
Cmin (ng/mL)	Geomean (gCV%)	55.10 (65.87)	72.79 (67.21)
	Min, Max [n]	21.2, 200 [22]	17.1, 256 [22]
Cmax/D (ng/mL/mg)	Geomean (gCV%)	2.047 (38.29)	2.389 (50.88)
	Min, Max [n]	0.894, 4.24 [23]	0.956, 6.29 [22]
AUCτ/D (h*ng/mL/mg)	Geomean (gCV%)	30.36 (42.66)	36.66 (54.86)
	Min, Max [n]	13.4, 80.6 [22]	14.5, 112 [22]

Cycle 1 Day 15: Missing or excluded 24-hour concentrations were imputed using predose if the predose sample was collected prior to dosing for the derivation of PK parameters.

Source: see Table 23, SERENA-1 CSR Addendum 6 (Part K + L), Module 5.3.3.2

表 A6　　日本人女性の ER+/HER2-乳癌患者にカミゼストラントを投与したときの薬物動態パラメータ

Study no. / location	D8530C00006 / Module 5.3.3.2	
Study design	Phase I, open-label study designed to evaluate the safety, tolerability, PK, and anti-tumour activity of camizestrant in Japanese women with endocrine-related ER+, HER2-negative breast cancer that was not amenable to treatment with curative intent	
Subject type, n, age: mean (range)	Postmenopausal Japanese women with HR+ HER2-negative advanced breast cancer. Cohort 1: 3 participants assigned to treatment, 66.3 years (5[redacted] to 7[redacted] years); Cohort 2: 7 participants assigned to treatment, 66.7 years (4[redacted] to 7[redacted] years).	
Treatments (dosage, form, route, duration)	Cohort 1: Camizestrant 150 mg monotherapy orally QD. Each participant underwent a 28-day evaluation period to determine the DLT of camizestrant. Participants continued with treatment until disease progression or withdrawal from the study. Cohort 2: participants received camizestrant 75 mg orally QD. Participants continued with treatment until disease progression or withdrawal from the study.	
Geomean PK parameters (Geometric CV%) (Cycle 1, Day 1, Pharmacokinetic Analysis Set)		
PK Parameters	Cohort 1: 150 mg QD (N = 3)	Cohort 2: 75 mg QD (N = 7)
Cmax (ng/mL)	126.2 (13.53)	56.51 (26.20)
Median tmax (min-max) (h)	2.883 (1.083 – 3.000)	3.617 (1.417 – 10.22)
Arithmetic mean t½λz (h)	11.13 ± 1.649	11.85 ± 3.39 [a]
AUC(0-8) (h ng/mL)	622.5 (22.47)	264.7 (36.11)
AUC(0-24) (h ng/mL) [b]	1194 (19.63)	656.2 (17.36)
AUClast (h ng/mL)	1190 (20.03)	655.0 (17.60)
AUCinf (h ng/mL) [c]	1549 (25.99)	833.0 (15.20)[a]
CL/F (L/h)	98.90 ± 23.64	90.81 ± 13.60[a]
Vz/F (L)	1555 ± 229.3	1525 ± 471.4[a]
Geomean PK parameters (Geometric CV%) (Cycle 1, Day 15, Pharmacokinetic Analysis Set)		
PK Parameters	Cohort 1: 150 mg QD (N = 3)	Cohort 2: 75 mg QD (N = 7)
Cmax (ng/mL)	154.2 (17.71)	86.82 (22.37)
Median tmax (min-max) (h)	2.083 (2.000–2.983)	5.717 (1.917–7.467)
Arithmetic mean t½λz (h)	NC (NC)	NC (NC)
AUC(0-8) (h ng/mL)	946.5 (14.74)	459.6 (20.90) [b]
AUC(0-24) (h ng/mL) [c]	NC (NC)	NC (NC)
AUClast (h ng/mL)	904.3 (13.17)	436.6 (16.31)

表 A6　　日本人女性の ER+/HER2-乳癌患者にカミゼストラントを投与したときの薬物動態パラメータ

AUCinf (h ng/mL) [c]	NC (NC)	NC (NC)
Ctrough (ng/mL)	43.52 (11.49)	26.98 (32.55)
Rac Cmax	1.239 ± 0.2490	1.598 ± 0.4677
Rac AUC	1.550 ± 0.3824	1.816 ± 0.6481[a]

[a] N = 4

[b] N = 6.

[c] AUC(0-24) was not calculated as the sampling points were limited (up to 8 h post dose) and no additional handling (using the pre-dose value on Cycle 1 Day 15 as a surrogate for the 24-h value) was taken in this study.

[d] AUCinf was not calculated as the sampling points were limited (up to 8 h post dose) and extrapolation from 8 h to infinity was inappropriate (the elimination $t_{½}$ was undetermined due to < 3 quantifiable concentrations after tmax up to 8 h).

Geomean (geometric CV) is presented for Cmax, AUC(0-8), AUC(0-24), AUClast, AUCinf, and Ctrough.

Arithmetic mean ± SD are presented for t½λz, CL/F, VZ/F, Rac Cmax and Rac AUC.

Median (range) are presented for tmax.

t½λz, AUC(0-24) and AUCinf were not calculable, as the last sampling point was 8 h post dose on Cycle 1 Day 15 and the limited data did not allow the terminal phase to be identified.

Source: see Table 14.2.2.5, Japanese Phase I Study CSR, Module 5.3.3.2

表 A7　　中国人の ER+/HER2-転移乳癌患者にカミゼストラント単剤を単回及び反復投与したときのカミゼストラントの薬物動態パラメータ

Study no. / location	D8530C00007 / Module 5.3.3.2	
Study design	Phase Ib, open-label, two-part (Part A [dose escalation] and Part B [dose expansion]) study of camizestrant, administered alone (or in combination with palbociclib or everolimus [optional]), in Chinese participants with ER-positive, HER2-negative mBC.	
Subject type, n, age: mean (range)	Female Chinese participants, who were at least 18 years of age, who had histologically/cytologically confirmed adenocarcinoma of the breast, with documented ER+ status of the primary or metastatic tumour tissue. Part A: Camizestrant 75 mg: N = 3; 53.3 years (46 to 65 years), Camizestrant 150 mg: N = 4; 50.5 years (35 to 60 years). Part B: Camizestrant 75 mg: N = 12; 57.0 years (45 to 81 years), Camizestrant 75 mg + everolimus 5 mg: N = 12; 55.3 years (36 to 79 years).	
Treatments (dosage, form, route, duration)	Part A: Camizestrant 75 mg or 150 mg monotherapy orally QD. Participants continued with treatment as long as there was continued clinical benefit in the judgement of the investigator. Part B: Cohort 1: participants received camizestrant 75 mg orally QD. Cohort 3: camizestrant 75 mg in combination with everolimus 5 mg QD. Participants continued with treatment until disease progression or withdrawal from the study.	
Geomean PK parameters (Geometric CV%) Cycle 1, Day 1, Pharmacokinetic Analysis Set		
PK Parameters	Part A	
	Camizestrant 75 mg (N = 3)	Camizestrant 150 mg (N = 4)
Cmax (ng/mL)	61.44 (74.38)	206 (26.09)
Median tmax (min-max) (h)	2.90 (1.95 – 3.95)	2.98 (1.95 – 3.95)
AUCinf (h.ng/mL)	1039 (81.94)	2281 (33.57)
AUClast (h.ng/mL)	712.2 (77.70)	1786 (32.01)
AUC(0-24) (h.ng/mL)	712.0 (77.55)	1786 (31.98)
Cmax/D (ng/mL/mg)	08192 (74.38)	1.373 (26.09)
AUCinf/D (h.ng/mL/mg)	13.85 (81.94	15.21 (33.57)
AUClast/D (h.ng/mL/mg)	9.495 (77.70	11.91 (32.01)
t½λz (h)	14.55 (9.571	10.91 (14.57)
λz (1/h)	0.04765 (9.571)	0.06352 (14.57)
CL/F (L/h)	72.21 (81.94)	65.76 (33.57)
VzF (L)	1515 (72.35)	1035 (34.13)

表 A7　　中国人の ER+/HER2-転移乳癌患者にカミゼストラント単剤を単回及び反復投与したときのカミゼストラントの薬物動態パラメータ

Geomean PK parameters (Geometric CV%) Cycle 1, Day 15, Pharmacokinetic Analysis Set		
PK Parameters	Part A	
	Camizestrant 75 mg (N = 3)	Camizestrant 150 mg (N = 4)
Cmax (ng/mL)	88.73 (38.10)	206.4 (35.95)
Median tmax (min-max) (h)	2.87 (1.37-4.02)	1.89 (1.38- 4.02)
AUCτ (h.ng/mL)	1057 (43.33)	2428 (44.05)
AUClast (h.ng/mL)	515.6 (41.54)	1213 (40.29)
Cmax/D (ng/mL/mg)	1.183 (38.10)	1.376 (35.95)
AUCτ/D (h.ng/mL/mg)	14.09 (43.33)	16.19 (44.05)
AUClast/D (h.ng/mL/mg)	6.874 (41.54)	8.089 (40.29)
t½λz (h)	13.05 (15.56)	9.931 (26.45)
λz (1/h)	0.05311 (15.56)	0.06980 (26.45)
CL/F (L/h)	70.95 (43.33)	61.78 (44.05)
Cmin (ng/mL)	21.97 (57.00)	57.89 (23.77)
TCP	1.018 (30.91)	1.065 (13.58)
Rac Cmax	1.444 (30.20	1.002 (20.32)
Rac AUC	1.485 (27.69)	1.359 (11.57)

Source: Table 14.2.2.2.1 and Table 14.2.2.2.2, China Phase I Study CSR, Module 5.3.3.2

表 A8　　SERENA-3 試験：カミゼストラントの薬物動態パラメータ

Study no. / location	SERENA-3 study/Module 5.3.4.2		
Study design	Three-stage, randomised, open-label, parallel-group, multicentre study to investigate the biological effects of different doses and durations of daily camizestrant in post-menopausal women with primary breast cancer		
Subject type, age: mean (range)	Post-menopausal women with newly diagnosed primary breast cancer scheduled to undergo treatment with curative intent by surgery and irrespective of clinical node status. Stage 1 and 2: 76 participants, 64.4 years (46 to 83 years) . Stage 3: 59 participants, 65.6 years (46 to 86 years)		
Treatments (dosage, form, route, duration)	Stage 1 and 2: Camizestrant 75 mg, 150 mg or 300 mg (Stage 2 only) orally QD, administered for 5 to 7 days. Stage 3: Camizestrant 75 mg or 150 mg orally QD for 12 to 15 days.		
Summary of Plasma Concentrations (ng/mL), Stage 1 and 2 only			
Treatment	Summary Statistic	Scheduled time After Dose Intake: Pre-biopsy	Scheduled time After Dose Intake: Post-biopsy
75 mg Camizestrant (N = 29)	n	28	29
	Geometric mean	50.712	58.304
	Geometric CV%	74.1	62.2
150 mg Camizestrant (N = 33)	n	33	32
	Geometric mean	122.134	142.916
	Geometric CV%	103.8	102.4
300 mg Camizestrant (N = 12)	n	12	12
	Geometric mean	180.773	213.446
	Geometric CV%	173.3	175.6

Source: Table 21SERENA-3 CSR, Module 5.3.4.2.

表 A9　　閉経後の健康女性治験参加者に[^{14}C]-カミゼストラントを経口投与したときの全血及び血漿中の薬物動態パラメータ

Study no. / location	D8532C00005/ Module 5.3.3.1		
Study design	Phase I, single centre, single period, non-randomised, open label study in post-menopausal women, to assess the mass balance recovery, metabolite profile and metabolite identification of camizestrant.		
Subject type, n, age: mean (range)	Six healthy post-menopausal females, median 60.5 years (59 to 69 years).		
Treatments (dosage, form, route, duration)	Single oral dose of 75 mg [^{14}C]-Camizestrant oral solution.		
Geomean PK parameters (Geometric CV%)			
PK Parameter (units)	Camizestrant Plasma N=6	TR Plasma N=6	TR Whole Blood N=6
tlag[a] (h)	0.000 (0.00-0.00)	0.000 (0.00-0.00)	0.000 (0.00-0.00)
tmax[a] (h)	4.508 (2.00-6.17)	4.008 (4.00-6.17)	4.000 (4.00-4.02)
Cmax (ng/mL[b])	34.9 (44.4)	271 (29.4)	175 (31.6)
AUC(0-96) (ng·h/mL[b])	767 (28.6)	N/A	N/A
AUClast (ng·h/mL[b])	798 (30.8)	8530 (23.9)	5380 (23.5)
AUC (ng·h/mL[b])	826 (30.3)	9820 (26.2)	6240 (28.2) [n=5]
$t_{½}$(h)	27.063 (21.4)	63.909 (13.2)	47.504 (16.9)
CL/F (mL/min)	1480 (30.3)	N/A	N/A
CL_R (mL/min)	66.8 (29.0)	N/A	N/A
Vz/F (L)	3470 (18.2)	N/A	N/A
MRT(0-t)	28.631 (9.5)	N/A	N/A
MRT	33.205 (9.9)	N/A	N/A

[a] Reported as median (range)

[b] Units for TR are ‘ng equivalent’.

Source: see Tables 14.2.6.1, 14.2.6.2 and 14.2.6.3, ADME Study CSR, Module 5.3.3.1.

表 A10　閉経後の健康女性治験参加者にカミゼストラントを単剤及びイトラコナゾール併用下で経口投与したときのカミゼストラントの薬物動態パラメータ

Study no. / location		D8532C00003/ Module 5.3.3.4	
Study design		Open-label, fixed sequence study conducted at a single Clinical Unit, to assess the PK of camizestrant when administered alone and in combination with itraconazole.	
Subject type, n, age: mean (range)		14 post-menopausal female participants, median of 60.0 years (52 to 69 years).	
Treatments (dosage, form, route, duration)		Camizestrant: Oral single tablet dose of 75 mg camizestrant on Day 1, Period 1. Itraconazole: Oral capsule dose of 200 mg bid on Period 2, Day 1 and 200 mg QD on Period 2, Days 2 and 3 and Period 3, Days 2 and 3. Camizestrant and Itraconazole: Single oral dose of 75 mg camizestrant tablet and 200 mg itraconazole capsule on Period 3, Day 1.	
Plasma PK parameters of camizestrant following dosing alone and in combination with itraconazole (PK Analysis Set)			
Parameter (units)	Statistic	Treatment Period 1 (Camizestrant) N=14	Treatment Period 3 (Camizestrant + Itraconazole) N=14
Cmax (ng/mL)	Geomean (CV%)	45.10 (46.94)	61.78 (39.50)
AUClast (ng·h/mL)	Geomean (CV%)	733.6 (36.74)	1278 (29.97)
AUCinf (ng·h/mL)	Geomean (CV%)	821.2 (36.10)	1561 (32.00)
tmax (h)	Median (min, max)	3.83 (1.85, 7.90)	4.16 (2.05, 8.12)
t½λz (h)	Geomean (CV%)	23.13 (19.53)	29.82 (15.96)
λz (1/h)	Geomean (CV%)	0.02996 (19.53)	0.02325 (15.96)
CL/F (L/h)	Geomean (CV%)	91.33 (36.10)	48.04 (32.00)
Vz/F (L)	Geomean (CV%)	3048 (44.69)	2066 (28.66)

Frel = relative bioavailability based on camizestrant late phase tablet (fed) vs late phase tablet (fasted)
Source: See Table 14.2.2.3, Itraconazole DDI Study CSR, Module 5.3.3.4

表 A11　閉経後の健康女性治験参加者にミダゾラムを単剤及びカミゼストラントを併用下で経口投与したときのミダゾラムの薬物動態パラメータ

Study no. / location		D8532C00006/ Module 5.3.3.4	
Study design		A Phase I, open-label, fixed sequence, 2-part, DDI study in healthy post-menopausal female participants, conducted at a single study centre, which aimed to measure the effect of repeated doses of 75 mg camizestrant on the PK of a single oral dose of 1 mg midazolam, (Part A) and to determine the effect of repeated oral titrated doses of carbamazepine on the PK of a single 75 mg dose of camizestrant (Part B).	
Subject type, n, age: mean (range)		Part A: 23 post-menopausal female participants, median age of 60.0 years (53 to 70 years).	
Treatments (dosage, form, route, duration)		Part A: Camizestrant: 75 mg oral dose QD from Day 2 to Day 6 of Period 2, single 75 mg oral dose on Day 7 of Period 3. Midazolam: Single 1 mg oral dose of midazolam syrup on Day 1 of Period 1 and Day 7 of Period 3.	
Part A: Plasma PK parameters of midazolam following dosing alone and in combination with camizestrant (PK Analysis Set)			
Parameter (units)	Statistic	Treatment Period 1 (Midazolam alone) N=23	Treatment Period 3 (Midazolam + Camizestrant) N=22
Cmax (ng/mL)	Geomean (gCV%)	5.928 (35.26)	8.819 (38.68)
AUClast (h.ng/mL)	Geomean (gCV%)	13.37 (34.48)	26.67 (41.53)
AUCinf (h.ng/mL)	Geomean (gCV%)	14.33 (34.30)	28.50 (42.79)
tmax (h)	Median (min, max)	0.50 (0.25, 0.80)	0.63 (0.27, 1.00)
t½λz (h)	Geomean (CV%)	5.356 (34.09)	6.147 (35.28)
CL/F (L/h)	Geomean (CV%)	69.78 (34.30)	35.09 (42.79)
Vz/F (L)	Geomean (CV%)	539.30 (31.65)	311.20 (35.30)

Source: See Table 9, Midazolam and carbamazepine DDI study, Module 5.3.3.4

表 A12　閉経後の健康女性治験参加者にカミゼストラントを単剤及びカルバマゼピン併用下で経口投与したときのカミゼストラントの薬物動態パラメータ

Study no. / location		D8532C00006/ Module 5.3.3.4	
Study design		A Phase I, open-label, fixed sequence, 2-part, DDI study in healthy post-menopausal female participants, conducted at a single study centre, which aimed to measure the effect of repeated doses of 75 mg camizestrant on the PK of a single oral dose of 1 mg midazolam, (Part A) and to determine the effect of repeated oral titrated doses of carbamazepine on the PK of a single 75 mg dose of camizestrant (Part B).	
Subject type, n, age: mean (range)		Part B: 20 post-menopausal female participants, median age of 60.0 years (53 to 65 years).	
Treatments (dosage, form, route, duration)		Part B: Participants received a single oral dose of 75 mg camizestrant with PK sampling on Day 1 to Day 4 of Period 1. During Period 2, which was immediately after Period 1, participants received carbamazepine in low oral doses (100 mg) BID on Day 4 to Day 6, mid oral doses (200 mg) BID on Day 7 to Day 9, and high oral doses (300 mg) BID on Day 10 to Day 15. On Day 13, participants received a single oral dose of 75 mg camizestrant in the morning.	
Part A: Plasma PK parameters of camizestrant following dosing alone and in combination with repeat titrated doses of carbamazepine (PK Analysis Set)			
Parameter (units)	Statistic	Treatment Period 1 (Camizestrant alone) N=20	Treatment Period 2 (Camizestrant_Carbamzepine) N=19
Cmax (ng/mL)	Geomean (gCV%)	36.45 (39.85)	14.64 (42.10)
AUClast (h.ng/mL)	Geomean (gCV%)	651.3 (38.34)	185.6 (36.3)
AUCinf (h.ng/mL)	Geomean (gCV%)	720.9 (40.09)	205.2 (34.84)
tmax (h)	Median (min, max)	3.99 (1.98, 9.75)	1.95 (3.03, 6.10)
t½λz (h)	Geomean (CV%)	21.56 (14.13)	17.82 (19.56)
CL/F (L/h)	Geomean (CV%)	104.0 (40.09)	365.5 (34.84)
Vz/F (L)	Geomean (CV%)	3236 (37.12)	9399 (30.86)

Source: See Table 10, Clinical Study Report Addendum Midazolam and carbamazepine DDI study, Module 5.3.3.4

表 A13　肝機能が正常な治験参加者又は中等度／重度の肝機能障害を有する治験参加者にカミゼストラントを単回経口投与したときのカミゼストラントの血漿薬物動態パラメータ

Study no. / location	D8532C00002/ Module 5.3.3.3		
Study design	A Phase I, open-label, non-randomised, multicentre, parallel-group, single-dose study investigating the PK, safety, and tolerability of camizestrant 75 mg administered orally to post-menopausal female participants with moderate or severe hepatic impairment compared to control post-menopausal female participants with normal hepatic function.		
Subject type, n, age: mean (range)	22 healthy participants, mean age of 62.4 years (52 to 74 years). For normal hepatic function (n = 8), mean of 63.4 years, for moderate hepatic function (n = 8), mean of 61.0 years, and for severe hepatic impairment (n = 6), mean of 62.8 years.		
Treatments (dosage, form, route, duration)	A single dose of camizestrant 75 mg (1 x 75 mg tablet) was administered on Day 1 after a fast from midnight the night before the study intervention. Study intervention was administered orally with approximately 240 mL of water.		
Geomean (geomean CV%) Plasma PK Parameters of Camizestrant Following a Single 75 mg Oral Dose			
Parameter (units)	Normal Hepatic Function N = 8	Moderate Hepatic Impairment N = 8	Severe Hepatic Impairment N = 6
AUCinf (h*ng/mL)	709.0 (31.53)	1715 (87.55)	2680 (46.32)
AUClast (h*ng/mL)	667.4 (30.10)	1539 (81.34)	2262 (37.97)
AUC (0-24) (h*ng/mL)	432.8 (20.00)	918.9 (65.47)	1163 (29.70)
AUC (0-96) (h*ng/mL)	673.0 (28.73)	1545 (80.32)	2263 (37.99)
Cmax (ng/mL)	34.40 (19.38)	93.41 (59.51)	106.6 (57.97)
tmax (h)[a]	5 (1.9333–8)	1.5 (0.5-5.9333)	1 (0.5-3)
t1/2λz (h)	22.43 (29.79)	28.61 (25.98)	36.14 (29.06)
CL/F (L/h)	105.8 (31.53)	43.72 (87.55)	27.98 (46.32)
Vz/F (L)	3423 (21.31)	1805 (61.76)	1459 (25.83)
tlast (h)[a]	96 (59.9167-96)	96 (72.1-96.0833)	96 (95.7667-96.0833)

[a] Median [min-max]

Source:Table 9, Hepatic impairment study CSR, Module 5.3.3.3

表 A14　閉経後の健康女性治験参加者に[^{14}C]-カミゼストラントを単回静脈内投与及びカミゼストラント単回経口投与を併用したときのカミゼストラントの血漿中の薬物動態パラメータ

Study no. / location	D8530C00004/ Module 5.3.1.2			
Study design	Single centre, open-label, randomised, single dose study to determine the relative bioavailability of different oral camizestrant tablet formulations and a camizestrant oral solution, the effect of food on the PK of oral camizestrant following co-administration of an oral camizestrant tablet formulation with a single radiolabelled IV microdose of [^{14}C]-camizestrant, at 75 and 300 mg.			
Subject type, n, age: mean (range)	29 healthy post-menopausal female participants, median of 57.5 years (50 to 68 years). For 75 mg, median of 58.0 years (50 to 68 years), for 300 mg, median of 56.5 years (51 to 67 years).			
Treatments (dosage, form, route, duration)	Regimen A: 100 µg of [^{14}C]-camizestrant as a single IV dose in the fasted state Regimen D: Single oral dose of 75 mg camizestrant in the fasted state (3 × 25 mg late phase formulation tablets) Regimen G: Single oral dose of 300 mg camizestrant in the fasted state (2 × 150 mg late phase formulation tablets)			
Geomean (geomean CV%) Plasma PK Parameters of Camizestrant				
Parameter (units)	[^{14}C] IV - Fasted (+ Regimen D) 100 µg N=6	Late Phase Tablet - Fasted 75 mg N= 15	[^{14}C] IV - Fasted (+Regimen G) 100 µg N=7	Late Phase Tablet – Fasted 300 mg N=16
tmax [a] (h)	0.253 (0.10-0.33)	4.000 (2.00-6.04)	0.250 (0.08-0.25)	4.000 (2.02-6.00)
Cmax (pg/mL)[c]	866 (54.2)	30.6 (44.1)	863 (45.8)	182 (18.4)
AUCinf (pg·h/mL) [c]	1740 (29.0)	568 (34.0)	1700 (19.2) [f]	2950 (18.6) [g]
AUC (pg·h/mL) [c]	1950 (29.2)	636 (35.1)	1900 (18.3) [f]	3190 (19.2) [g]
t½ (h)	19.332 (24.9)	23.335 (18.3)	16.275 (38.7) [f]	21.111 (17.6) [g]
λz (1/h)	0.03586 (24.9)	0.02970 (18.3)	0.04259 (38.7) [f]	0.03283 (17.6) [g]
CLd (L/h)	51.4 (29.2)	118 (35.1)	118 (35.1)	94.1 (19.2) [g]
Vze (L)	1430 (21.8)	3970 (34.5)	1240 (40.2) [f]	2870 (21.1) [g]
MRT(0-t) (h)	15.8 (21.8)	21.208 (6.7)	13.9 (20.6) [f]	18.807 (8.9) [g]
MRT (h)	23.6 (18.4)	29.977 (15.0)	20.5 (28.9) [f]	24.894 (14.9) [g]
F AUC(0-t) (%) [b]	NA	42.680 (37.7, 48.3)[f]	NA	56.891 (50.9, 63.6) [f]

表 A14　閉経後の健康女性治験参加者に[^{14}C]-カミゼストラントを単回静脈内投与及びカミゼストラント単回経口投与を併用したときのカミゼストラントの血漿中の薬物動態パラメータ

Study no. / location	D8530C00004/ Module 5.3.1.2			
F AUC (%) [b]	NA	42.5 (36.8, 49.0) [n=6]	NA	55.1 (48.5, 62.5) [f]

[a] Median (range)

[b] Geomean (90% CI)

[c] ng/mL for the oral doses (Regimen D and Regimen G).

[d] CL/F for oral doses.

[e] Vz/F for oral doses

[f] n = 6

[g] n = 15

Source: see Table 14.2.2.3, Table 14.2.2.4, and Table 14.2.2.5, Relative Bioavailability, Food Effect and Absolute Bioavailability Study CSR, Module 5.3.1.2

表 A15　　アベマシクリブ単剤の単回投与及びカミゼストラント 150 mg と併用反復投与したときのアベマシクリブの曝露量の比較

Regimen	Cmax (ng/mL) geomean (geometric CV%) [n]	AUCinf (h.ng/mL) geomean (geometric CV%) [n]	AUCτ (h.ng/mL) geomean (geometric CV%) [n]
Cycle 0 Abemaciclib Single monotherapy 150 mg dose (N = 29)	142.4 (57.36) [28]	3347 (61.87) [15]	-
Cycle 1 Day 15 Abemaciclib 150mg bid +75 mg camizestrant (N = 24)	358.0 (55.11) [16]	-	3326 (55.88) [14]
Cycle 1 Day 15 Abemaciclib 150mg bid +150 mg camizestrant (N = 29)	372.4 (38.00) [17]	-	3663 (39.92) [16]

Parts G and H Cycle 1 Day 15: Pre-dose values were used to impute 12-hour concentrations for the derivation of PK parameters.
Source: Table 25, Table 27, SERENA-1 CSR Addendum 4 (Part G + H), Module 5.3.3.2

表 A16　　カミゼストラントとの併用療法でのカミゼストラント用量別の、パルボシクリブ（125 mg）の曝露量：サイクル 1 Day 15

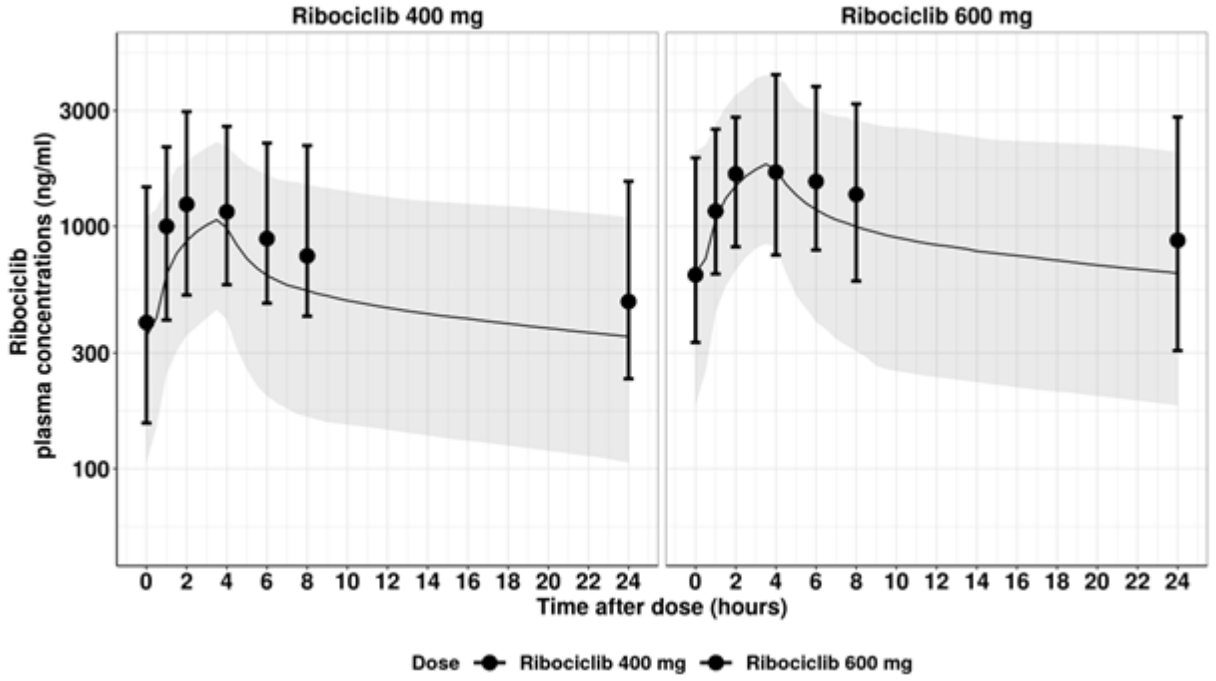
Dose of camizestrant + 125 mg QD palbociclib [a]	Cmax (ng/mL) geomean (geometric CV%) [n]	tmax (h) Median (min-max) [n]	AUCτ (h.ng/mL) geomean (geometric CV%) [n]
75 mg QD (N = 24)	112.7 (41.80) [20]	4.21665 (2.0833-8.1500) [20]	2036 (42.45) [15]
150 mg QD (N = 24)	117.6 (43.51) [16]	4.34165 (4.0000-9.0000) [16]	2168 (48.16) [14]
300 mg QD (N = 28)	101.2 (54.25) [18]	4.09165 (2.0500-8.9667) [18]	1791 (59.52) [18]

[a] Participants that did not commence palbociclib at 125 mg but were dosed at the allowed tolerated dose, excluded from summaries.

Source: Table 39, SERENA-1 CSR Addendum 2 (Parts C + D), Module 5.3.3.2

添付資料 B　アベマシクリブ、パルボシクリブ、及び ribociclib との併用におけるカミゼストラントの薬物動態：追加図表

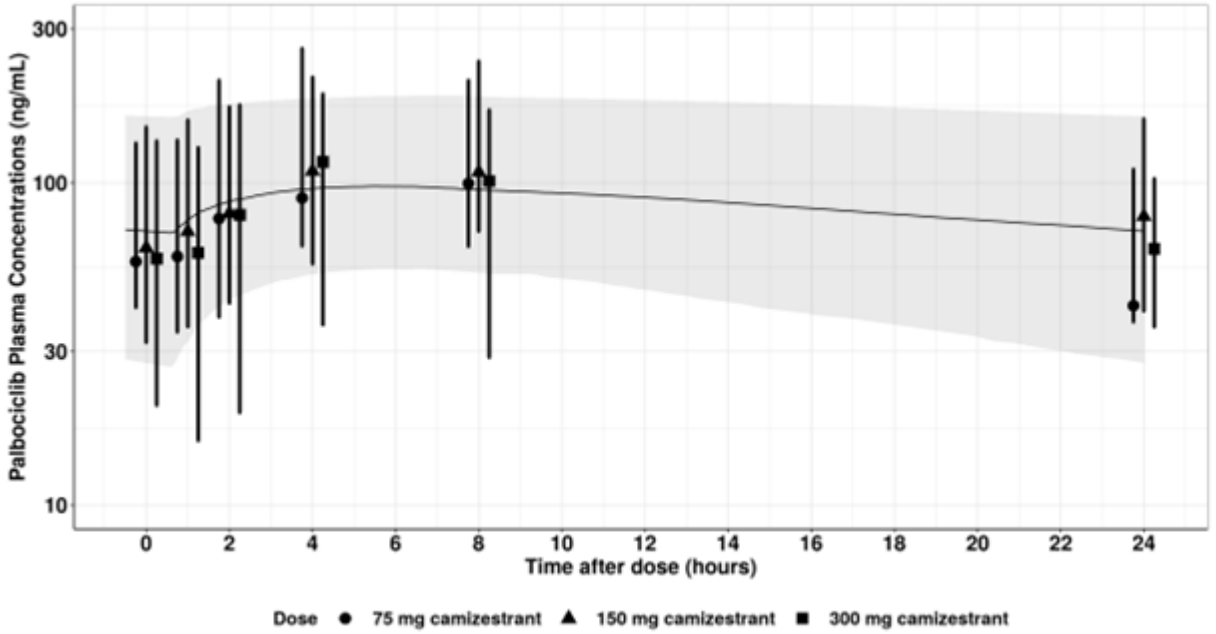
図 B1　ribociclib（400 及び 600 mg）のカミゼストラント 75 mg 併用下での薬物濃度の経時的推移と母集団薬物動態モデルによる ribociclib 単剤 400 及び 600 mg でのシミュレーションの重ね合わせ図



Source: ../d853/CDKSim001/scripts/001_CDK46_PKsim.v01.Rmd, Reference: Ribo.Sim

Points: Median PK observations; Error bars: 2.5th and 97.5th percentiles of the data; Solid black line: median of PopPK simulations (n = 1000); shaded region: 95% prediction interval of popPK simulations n = number of participants per datapoint.

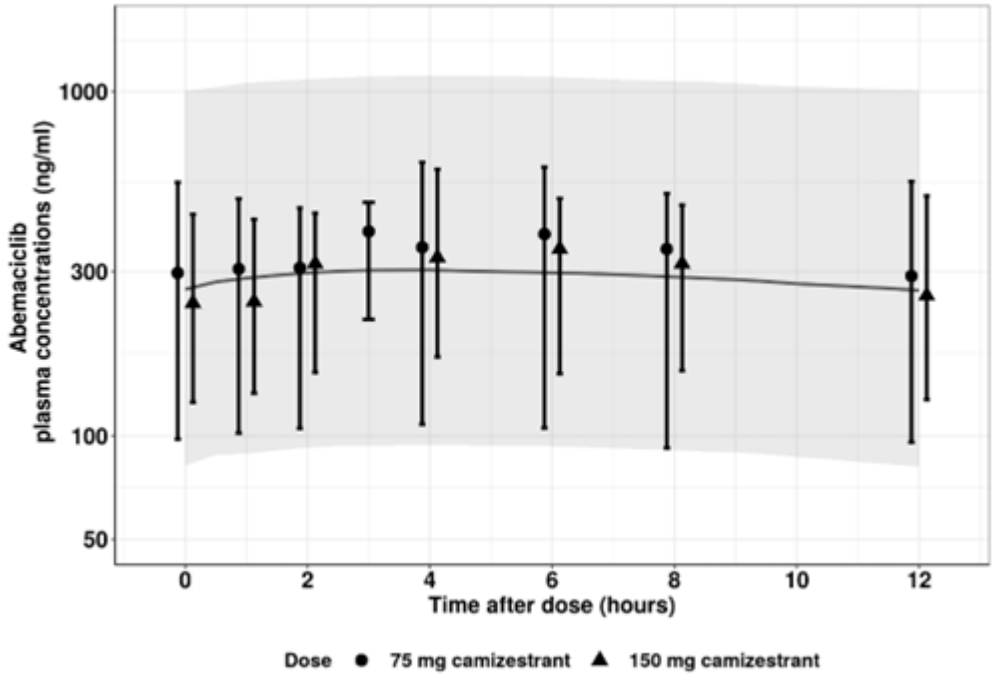
図 B2　パルボシクリブ（125 mg、21 日間投与／7 日間休薬）のカミゼストラント 75、150、及び 300 mg 併用下での薬物濃度の経時的推移と母集団薬物動態モデルによるパルボシクリブ単剤 125 mg でのシミュレーションの重ね合わせ図



Source: ../d853/CDKSim001/scripts/001_CDK46_PKsim.v01.Rmd, Reference: Palbo.Sim

Points: Median PK observations; Error bars: 2.5th and 97.5th percentiles of the data; Solid black line: Median of PopPK simulations (N = 1000); Shadow: 95% prediction interval of PopPK simulations. Only timepoints with three or more observed concentrations were included.

図 B3　　アベマシクリブ 150 mg 1 日 2 回のカミゼストラント 75 及び 150 mg 併用下での薬物濃度の経時的推移と母集団薬物動態モデルによるアベマシクリブ単剤 150 mg のシミュレーションの重ね合わせ図



Source: ../d853/CDKSim001/scripts/001_CDK46_PKsim.v01.Rmd, Reference: Abema.Sim

Points: Median PK observations; Error bars: 2.5th and 97.5th percentiles of the data; Solid black line: Median of PopPK simulations (N = 1000); Shadow: 95% prediction interval of PopPK simulations.

第 2 部　CTD の概要

一般名：カミゼストラント

版番号：[redacted]

2.7.3　臨床的有効性
カミゼストラント

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
本概要で参照する試験 5
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 エストロゲン受容体 α 遺伝子変異を有する HR+/HER2-局所進行又は転移乳癌患者に対するカミゼストラントの有効性を評価した試験の概要 6
2.7.3.1.2 試験デザインの特徴の概要 9
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.2.1 SERENA-6 試験 13
2.7.3.2.1.1 有効性の結果 15
2.7.3.2.1.1.1 主要評価項目（治験責任［分担］医師評価による PFS） 15
2.7.3.2.1.1.2 重要な副次評価項目 20
2.7.3.2.2 SERENA-1 試験 26
2.7.3.2.3 SERENA-2 試験 30
2.7.3.2.3.1 主要評価項目（PFS） 30
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 34
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 34
2.7.3.5 効果の持続及び／又は耐薬性 35
2.7.3.6 付録 36

表目次

表 1 第 I/II/III 相試験（試験番号、略称、及び第 5 部内の CSR の記載場所） 5
表 2 本申請におけるカミゼストラントの有効性を支持する臨床試験の概要 7
表 3 SERENA-6 試験の試験デザインの主な特徴 9
表 4 RECIST に基づく死亡を含む病勢進行の治験責任（分担）医師判定と中央判定の一致（SERENA-6 試験、FAS） 17
表 5 PFS2 に影響を及ぼすその後の抗癌剤療法レジメンの概要 22
表 6 DCO1（2024 年 11 月 28 日）時点の有効性データの要約（SERENA-6 試験、FAS） 24
表 7 患者背景、ベースライン特性、及び有効性データの要約（SERENA-1 試験） . 28
表 8 有効性データの要約（SERENA-2 試験、FAS） 33

図目次

図 1　多重検定手順（SERENA-6 試験）..... 12
図 2　患者の内訳（SERENA-6 試験）..... 13
図 3　RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線（SERENA-6 試験、FAS）..... 16
図 4　RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線（SERENA-6 試験、FAS）..... 17
図 5　RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による部分集団別 PFS のフォレストプロット（SERENA-6 試験、FAS）..... 19
図 6　PFS2 の Kaplan-Meier 曲線（SERENA-6 試験、FAS）..... 21
図 7　OS の Kaplan-Meier 曲線（SERENA-6 試験、FAS）..... 23
図 8　PFS の Kaplan-Meier 曲線（SERENA-2 試験、FAS）..... 31
図 9　PFS のフォレストプロット（SERENA-2 試験、FAS）..... 32

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明（英語）	用語の説明（日本語）
AI	aromatase inhibitors	アロマターゼ阻害薬
AUC_{ss}	area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積
BICR	Blinded Independent Central Review	盲検下独立中央判定
CBR	clinical benefit rate	臨床ベネフィット率
CDK4/6	cyclin-dependent kinase 4/6	サイクリン依存性キナーゼ 4/6
CI	confidence interval	信頼区間
$C_{max,ss}$	maximum observed plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus 2019 disease	新型コロナウイルス感染症
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
ctDNA	circulating tumour DNA	血中循環腫瘍デオキシリボ核酸（DNA）
CYP3A4/5	cytochrome P450 3A4/5	シトクロム P450 3A4/5
DCO	data cut-off	データカットオフ
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
ER+	estrogen receptor positive	エストロゲン受容体陽性
*ESR1*m	estrogen receptor alpha gene mutation	エストロゲン受容体 α 遺伝子変異
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HER2-	human epidermal growth factor receptor 2 negative	ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性
HR+	hormone receptor positive	ホルモン受容体陽性
IRT	Interactive Response Technology	自動応答技術
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PFS2	second progression-free survival	2 回目の進行又は死亡までの期間
QoL	quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
TFST	time to first subsequent therapy or death	最初の後治療開始又は死亡までの期間
TSST	time to second subsequent therapy or death	2 回目の後治療開始又は死亡までの期間

本概要で参照する試験

表 1　　第 I/II/III 相試験（試験番号、略称、及び第 5 部内の CSR の記載場所）

試験番号	略称	第 5 部内の添付先
評価資料		
D8534C00001	SERENA-6	5.3.5.1.1
D8530C00001	SERENA-1	5.3.3.2.2 5.3.3.2.3 5.3.3.2.4 5.3.3.2.5 5.3.3.2.6
参考資料		
D8530C00002	SERENA-2	5.3.5.4.1

2.7.3.1　背景及び概観

本概要では、内分泌療法による一次治療中に *ESR1*m が発現した HR+/HER2-局所進行又は転移乳癌を有する成人患者の治療を目的とした、AZD9833（［以下、カミゼストラント］、次世代経口選択的エストロゲン受容体分解薬［ngSERD］及び完全 ER 拮抗薬）と CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の併用投与の承認を裏付けるための臨床的有効性データを示す。

2.7.3.1.1　エストロゲン受容体α遺伝子変異を有する HR+/HER2-局所進行又は転移乳癌患者に対するカミゼストラントの有効性を評価した試験の概要

申請効能・効果であるカミゼストラントと CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の併用投与を支持する臨床的有効性は、第 III 相試験である SERENA-6 試験（評価資料、DCO1［2024 年 11 月 28 日］）で事前に計画された PFS の中間解析結果に基づいている。

第 I 相試験である SERENA-1 試験（カミゼストラントとパルボシクリブの併用投与［パート C 及び D］、カミゼストラントとアベマシクリブの併用投与［パート G 及び H］、及びカミゼストラントと ribociclib の併用投与［パート K 及び L］）、並びに ER+/HER2-進行乳癌患者を対象としたカミゼストラント vs フルベストラント投与の第 II 相試験である SERENA-2 試験から、臨床的有効性を支持するエビデンスが得られている。これらの試験の概要及び試験デザインの主な特徴を表 2 に示す。

表 2　　本申請におけるカミゼストラントの有効性を支持する臨床試験の概要

試験名 （DCO）	デザイン及び患者集団	治験薬及び対照薬 （用量、投与経路、及びレジメン）	重要な評価項目	投与例数 （投与群別）
評価資料				
D8534C00001 試験 SERENA-6 試験 （2024 年 11 月 28 日）	第 III 相、ランダム化、並行 2 群間、二重盲検、多施設共同 AI+CDK4/6 阻害薬による一次治療中に *ESR1*m が検出され、病勢進行が認められていない HR+/HER2-局所進行又は転移乳癌患者	**カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群：** カミゼストラント（75 mg、1 日 1 回経口投与）+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）を *ESR1*m の検出時と同用量で継続投与）+AI のプラセボ **AI+CDK4/6 阻害薬群：** AI（アナストロゾール 1 mg、1 日 1 回経口投与又はレトロゾール 2.5 mg、1 日 1 回経口投与を継続）+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブを *ESR1*m 検出時と同用量で継続投与）+カミゼストラントのプラセボ 注：閉経前若しくは閉経期の女性患者又は男性患者全例（医学的に適切な場合）は、投与期間中に黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）アゴニスト（ゴセレリン又はリュープロレリン）を月 1 回併用投与した。	**主要：** PFS（治験責任［分担］医師による評価） **副次：** PFS2、OS、ORR、24 週時点の CBR、TFST、TSST、化学療法フリーの生存期間、患者報告アウトカム（PRO）による悪化までの期間（TTD）、薬物動態、安全性及び忍容性（有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、及び眼科検査を含む）	ランダム化：315 例 投与：310 例 カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群：155 例 AI+CDK4/6 阻害薬群：155 例
D8530C00001 試験 SERENA-1 試験 （パート C 及び D：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、パート G 及び H 並びにパート K 及び L：2024 年 9 月 16 日）	ヒト初回投与第 I 相、非盲検、多施設共同、マルチコホート、用量漸増・規模拡大 進行癌に対する 1 ライン以上の内分泌療法を含む治療後に病勢進行した ER+/HER2-進行乳癌を有する女性患者	**パート C（用量漸増期）：** 閉経前及び閉経後の患者：3 コホート（カミゼストラント［75、150、又は 300 mg、1 日 1 回経口投与］+パルボシクリブ［125 mg、1 日 1 回経口投与を 21 日間、7 日間休薬］） **パート D（規模拡大期）：** 閉経前患者：カミゼストラント（300 mg、1 日 1 回経口投与）+パルボシクリブ（125 mg、1 日 1 回経口投与を 21 日間、7 日間休薬）、閉経後の患者：カミゼストラント（75、150、又は 300 mg、1 日 1 回経口投与）+パルボシクリブ（125 mg、1 日 1 回経口投与を 21 日間、7 日間休薬） **パート G（用量漸増期）：** 閉経前及び閉経後の患者：2 コホート（カミゼストラン	**主要：** 安全性及び忍容性（有害事象、用量制限毒性［DLT］、臨床検査値、心電図を含む） **副次：** 有効性（ORR、奏効期間、24 週時点の CBR、腫瘍径の変化率、PFS）、薬物動態（単回及び反復投与）、バイオマーカーの変化	パート C：36 例 パート D：42 例 パート G：28 例 パート H：25 例 パート K：30 例 パート L：30 例

表 2　　本申請におけるカミゼストラントの有効性を支持する臨床試験の概要

試験名 （DCO）	デザイン及び患者集団	治験薬及び対照薬 （用量、投与経路、及びレジメン）	重要な評価項目	投与例数 （投与群別）
		ト［75 及び 150 mg、1 日 1 回経口投与］+アベマシクリブ［150 mg、1 日 2 回経口投与］） **パート H（規模拡大期）：** 閉経前及び閉経後の患者：2 コホート（カミゼストラント［75 及び 150 mg、1 日 1 回経口投与］+アベマシクリブ［150 mg、1 日 2 回経口投与］） **パート K（用量漸増期）：** 閉経前及び閉経後の患者：2 コホート（カミゼストラント［75 mg、1 日 1 回経口投与］+ribociclib［400 及び 600 mg、1 日 1 回経口投与を 21 日間、7 日間休薬］） **パート L（規模拡大期）：** 閉経前及び閉経後の患者：2 コホート（カミゼストラント［75 mg、1 日 1 回経口投与］+ribociclib［400 及び 600 mg、1 日 1 回経口投与を 21 日間、7 日間休薬］）		
参考資料（第 II 相試験）				
D8530C00002 試験 SERENA-2 試験 （PFS の主要解析時：2022 年 8 月 30 日、イベント発現割合が 50%に達した時点の OS 解析時：20■ 年 ■ 月 ■ 日）	第 II 相、ランダム化、非盲検、並行群間、多施設共同 フルベストラントによる治療に適しており、進行癌に対する 1 ラインまでの内分泌療法及び／又は 1 ラインまでの化学療法の前治療歴のある ER+/HER2-進行乳癌を有する閉経後女性患者	カミゼストラント（75 mg、1 日 1 回経口投与） カミゼストラント（150 mg、1 日 1 回経口投与） カミゼストラント（300 mg、1 日 1 回経口投与）[a] フルベストラント（500 mg、筋肉内投与、Day 1、Day 15、Day 29、及びその後 4 週間毎に 1 回）	**主要：** PFS **副次：** ORR、奏効期間、腫瘍径の変化率、OS、24 週時点の CBR、薬物動態、薬力学、健康関連 QoL、安全性及び忍容性（有害事象、心電図、臨床検査値、バイタルサインを含む）	合計：240 例 カミゼストラント 75 mg 群：74 例 カミゼストラント 150 mg 群：73 例 カミゼストラント 300 mg 群：20 例 [a] フルベストラント 500 mg 群：73 例

[a]　カミゼストラント 300 mg 群の組入れは 20■ 年 ■ 月に終了し、本群に参加中の患者は治験薬の投与を継続した。

2.7.3.1.2　試験デザインの特徴の概要

SERENA-6 試験の試験デザインの主な特徴の概要を表 2 及び表 3 に示す。試験デザイン、手順、及び統計解析に関する詳細は、SERENA-6 試験の CSR 9 項を参照のこと。

表 3　SERENA-6 試験の試験デザインの主な特徴

対象集団	ctDNA 検査により *ESR1*m が検出され、AI+CDK4/6 阻害薬による一次治療中に病勢進行のエビデンスが認められていない、HR+/HER2-の局所進行又は転移乳癌患者（閉経前、閉経期、及び閉経後の女性、並びに男性）を対象とした。全ての患者は最初の内分泌療法としてスクリーニング時に AI+CDK4/6 阻害薬による治療を 6 カ月以上受けており、治験責任（分担）医師評価に基づく病勢進行のエビデンスが認められないことを要件とした。AI+CDK4/6 阻害薬の投与を受ける前に化学療法による前治療歴が 1 ラインの場合は組入れ可能とした。
2 ステップ試験	本試験は 2 つのステップで実施した。ステップ 1 は *ESR1*m 検出期間であり、ステップ 2 は *ESR1*m 陽性が確認された HR+/HER2-の局所進行又は転移乳癌患者に対する投与期間とした。ステップ 1 では、通常の臨床での来院において 2～3 カ月毎に ctDNA 検査用血液試料を採取し、*ESR1*m の検出有無のスクリーニングを行った。ステップ 1 のどの時点においても、*ESR1*m が検出され、臨床的な病勢進行又は画像診断に基づく病勢進行のエビデンスが認められない場合は、本試験のステップ 2（投与期間）への移行について同意を取得した。 治験実施計画書に従い、約 3050 例の患者を *ESR1*m の検出有無についてスクリーニングし（ステップ 1）、約 300 例の患者を 2 つの投与群のいずれかに 1：1 の比率でランダムに割り付けることとした（ステップ 2）。試験内でのクロスオーバーは認められなかった。
ランダム化	ステップ 2 では、検出可能な *ESR1*m を有する患者をカミゼストラント +CDK4/6 阻害薬群（［パルボシクリブ、ribociclib、若しくはアベマシクリブ］+AI のプラセボ）又は AI+CDK4/6 阻害薬+カミゼストラントのプラセボ群に 1：1 の比率でランダムに割り付けた。ランダム化は、病変部位（内臓病変 vs 非内臓病変）、*ESR1*m の検出タイミング（初回 ctDNA 検査 vs その後の ctDNA 検査）、AI+CDK4/6 阻害薬の投与開始からランダム化までの期間（18 カ月未満 vs 18 カ月以上）、CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ vs ribociclib vs アベマシクリブ）で層別化した。閉経前／閉経期の女性患者及び男性患者全例に、LH-RH アゴニストを月 1 回投与した。
カミゼストラント（75 mg 1 日 1 回）	治験実施計画書の作成時点では、第 III 相試験でのカミゼストラントの用量（75 mg 1 日 1 回）は、非臨床における薬力学と曝露量の関係、並びに SERENA-1 試験で得られた薬物動態、薬力学、有効性（ORR、24 週時点の CBR、及び PFS）、及び安全性データに基づいて選択した。 SERENA-1 試験のデータから、各地域の添付文書に従ってパルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブを併用したときのカミゼストラント 75 mg の適切なベネフィット・リスクプロファイル、及び CDK4/6 阻害薬と併用する場合にカミゼストラントの用量を 75 mg とすることが支持された。 カミゼストラント 75 mg の用量は、SERENA-2 試験及び SERENA-3 試験の結果からも支持されている。

表 3　SERENA-6 試験の試験デザインの主な特徴

AI、CDK4/6 阻害薬、LH-RH アゴニスト	AI（アナストロゾール 1 mg 1 日 1 回又はレトロゾール 2.5 mg 1 日 1 回の継続投与）、CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブを *ESR1*m の検出時と同一の用量で継続投与）、閉経前／閉経期の女性及び男性患者には月 1 回 LH-RH アゴニスト（ゴセレリン又はリュープロレリン）を投与した。
患者数	治験実施計画書に従い、約 3050 例（ステップ 1）の HR+/HER2-の局所進行又は転移乳癌患者を、Guardant360 コンパニオン診断薬（CDx）により *ESR1*m の検出有無についてスクリーニングした。約 300 例の患者（各投与群 150 例）を試験治療にランダムに割り付けた。 本試験は、PFS と重要な副次評価項目である PFS2 について検出力を有するように患者数が設定された。PFS については、両側有意水準を 5%、1：1 のランダム化という想定のもと、合計 195 件の PFS イベントが発現することにより、FAS における平均ハザード比 0.61（AI+CDK4/6 阻害薬と比較して、PFS の中央値の 7 カ月から 11.5 カ月への延長に相当）を 93%の検出力で検出することが可能である。PFS2 については、合計 158 件の PFS2 イベントが発現することにより、FAS における平均ハザード比 0.65（AI+CDK4/6 阻害薬と比較して、PFS2 の中央値の 15 カ月から 23 カ月への延長に相当）を 77%の検出力で検出することが可能である。
評価項目の解析	**主要評価項目 – 治験責任（分担）医師評価による PFS** PFS は、患者がランダム化された治療を中止したか否か、別の抗癌治療を受けたか否か、又は RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく進行が認められる前に臨床的な病勢進行が認められたか否かによらず、ランダム化日から RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく客観的な病勢進行が確認された日又は進行が確認されることなく死亡した日（死因を問わない）までの期間と定義した。PFS は、治験責任（分担）医師が記録した RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく病勢進行の評価に基づく。 治療効果のハザード比とその 95% CI、及び p 値を示す（ハザード比が 1 未満の場合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬が優越であることを意味する）。ハザード比及び CI は層別化した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定し、CI はプロファイル尤度法を用いて算出した。 電子症例報告書（eCRF）に基づく層別化因子及び潜在的な交絡因子を調整するために、PFS の感度分析を実施した。 PFS について以下の補足的解析を実施した：BICR 評価による PFS、評価ー時間バイアス、次の抗癌治療の打切り、評価バイアス、次の抗癌治療の打切りを伴う評価バイアス、COVID-19 による死亡の打切り、及び逸脱バイアス。 予測される予後因子間の治療効果の一貫性を評価するために、事前に規定した部分集団を用いて、投与群全体で PFS を比較する部分集団解析を実施した。 **副次評価項目** **PFS2** PFS2 は、ランダム化日から最初の後治療開始後の最初の客観的進行イベント日又は死亡日のうち、最も早く進行イベントが発現した日までの期間と定義した。治験責任（分担）医師評価による 2 回目の進行日（各実施医療機関の標準診療に従って定められる［RECIST ガイドライン第 1.1 版に従った臨床的な若しくは画像診断に基づく病勢進行、又は臨床診療での画像診断に基づく

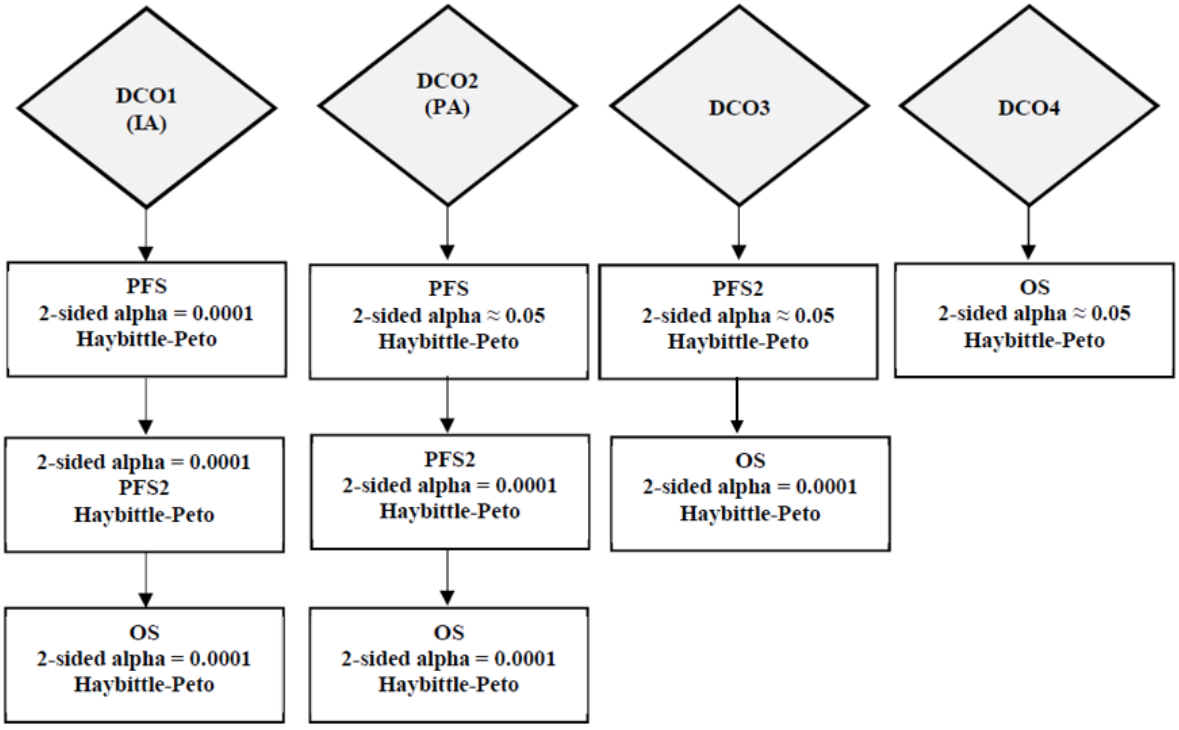
表 3　　SERENA-6 試験の試験デザインの主な特徴

	病勢進行の場合がある］）は、PFS2 の主要評価基準である。PFS2 は、主要評価項目の PFS と同様の方法で解析した。治療効果のハザード比とその 95% CI を示した。この解析を支持する中央値及び Kaplan-Meier 曲線を示した。 RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による PFS2 について、補足的解析を実施した。 **OS** OS は、患者がランダム化された治療を中止したか否か又は別の抗癌治療を受けたか否かにかかわらず、ランダム化日から死因を問わない死亡日までの期間と定義した。OS は、主要評価項目の PFS の解析と同様の方法で解析し、主要評価項目の主要解析で示した併合方針に従って同じ層別化因子で調整した。治療効果のハザード比とその 95% CI を示した。 **ORR** 主要評価項目の主要解析で示した併合方針に従って、主要評価項目と同じ層別化因子で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群と AI+CDK4/6 阻害薬群の ORR を比較した。 **24 週時点の CBR** 24 週時点の CBR は ORR と同じく CMH 検定を用いて解析した。解析結果は、ORR 解析と同じ統計量を用いて示した。 詳細は、SERENA-6 試験の統計解析計画書 Edition 5.0（SERENA-6 試験の CSR Appendix 16.1.9）を参照のこと。 **TFST、TSST、及び化学療法フリーの生存期間** [a] TFST、TSST、及び化学療法フリーの生存期間は、PFS の主要解析と同様の方法で解析し、主要評価項目の主要解析で示した併合方針に従って同じ層別化因子で調整した。治療効果のハザード比とその 95% CI を示した。
統計解析	第一種の過誤を全体で 5%に維持するため、主要評価項目及び重要な副次評価項目を含む多重検定手順（MTP）を DCO1、DCO2、DCO3、及び DCO4（OS のみ）に対して採用することとした（図 1）。 本試験は、約 135 件の PFS イベントが観察された時点（情報分数 69%、イベント発現割合 45%）で PFS の中間解析（DCO1）を 1 回実施する想定でデザインされた。PFS イベント数が目標に達した時点で DCO 日を決定することとしたが、最後の患者のランダム化後の登録及び追跡期間、並びに中間解析から最終解析までの期間も考慮し、全ての患者について十分なデータが収集された後に DCO 日を決定することとした。 PFS の最終解析（DCO2）は約 195 件の PFS イベント（イベント発現割合 65%）が観察された時点で、PFS2 の主要解析（DCO3）は PFS2 イベントが 158 件発生した時点で、OS の主要解析（DCO4）は 165 件の OS イベント（イベント発現割合 55%）が観察された時点で実施することとした。 PFS、PFS2、及び OS について計画された全ての解析において、第一種の過誤を全体で 5%以下に抑えるため、Haybittle-Peto 法の境界を用いた。その他の有効性評価項目は補助的な評価項目であるため、多重性の調整は行わなかった。

[a]　治験依頼者があらかじめ規定した薬剤を化学療法とみなした。抗体薬物複合体は、あらかじめ規定した化学療法には含めなかった。

LH-RH：黄体形成ホルモン放出ホルモン

図 1　　多重検定手順（SERENA-6 試験）



IA for PFS (DCO1): The study was designed to have one IA for PFS after approximately 135 events were observed (45% maturity). The DCO date was determined once the target number of PFS events was reached, but enrolment, follow-up time after last patient randomised, and time between IA and final analysis were also considered, and the DCO date was scheduled after sufficient data were collected for all patients.

Primary analysis for PFS (DCO2): The DCO for the primary analysis of PFS (DCO2) is expected to occur when approximately 195 events (65% maturity) have been observed.

Primary analysis for PFS2 (DCO3): The DCO for the primary PFS2 analysis (DCO3) will occur at 158 PFS2 events.

Primary analysis for OS (DCO4): The DCO for the OS final analysis (DCO4) will occur at 165 OS events (55% maturity).

SERENA-1 試験及び SERENA-2 試験の主な試験デザインの特徴の概要を表 2 に示す。試験デザイン、手順、及び統計解析についての詳細は、それぞれ SERENA-1 試験の Core CSR 9 項及び SERENA-2 試験の CSR 9 項を参照のこと。

2.7.3.2　　個々の試験結果の要約

SERENA-6 試験（評価資料）、SERENA-1 試験（評価資料）、及び SERENA-2 試験（参考資料）の有効性の結果を以下の項に要約する。

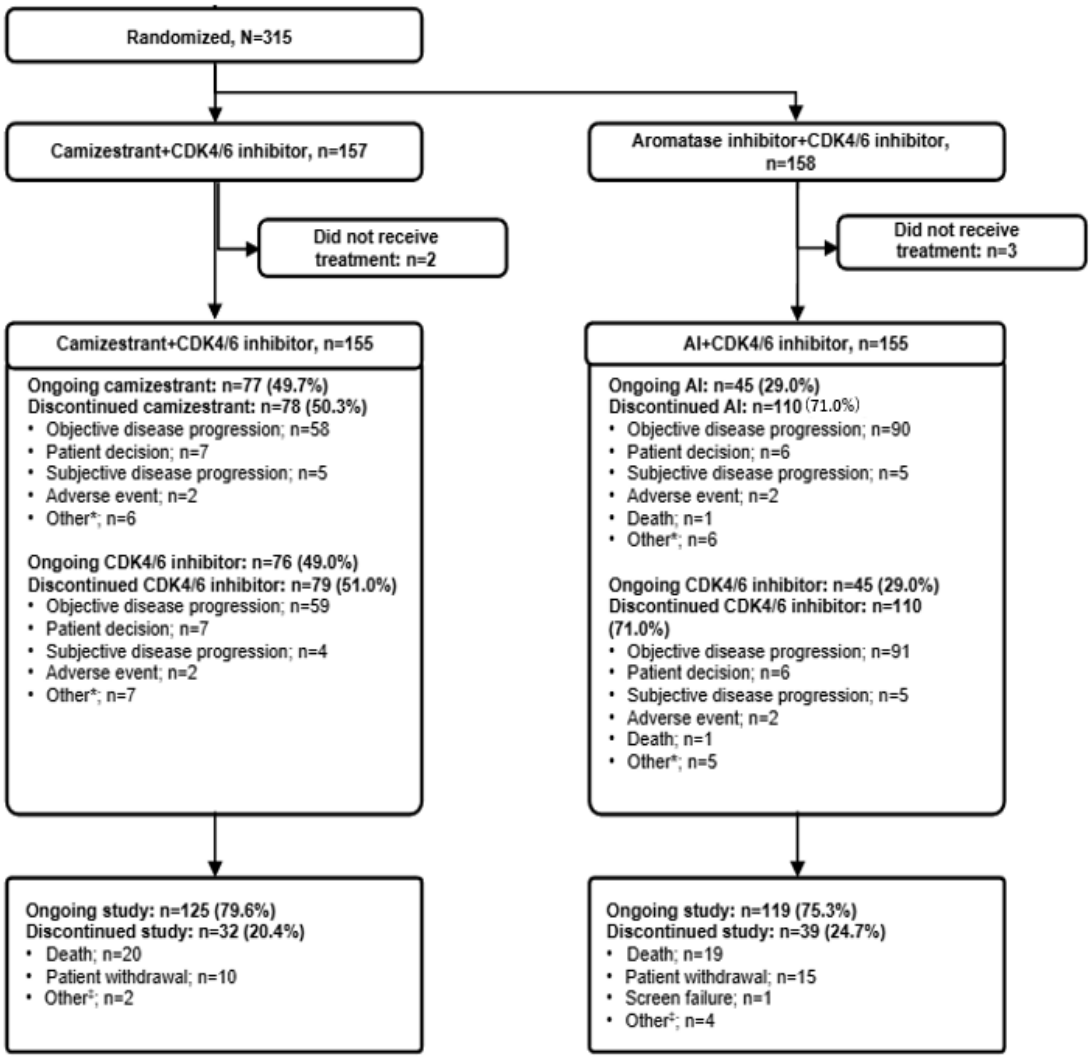
SERENA-6 試験（評価資料）、SERENA-1 試験（評価資料）、及び SERENA-2 試験（参考資料）の概略は、表 1 に示した各 CSR の概要を参照のこと。

2.7.3.2.1　SERENA-6 試験

本申請を裏付けるデータは、事前に計画された PFS の中間解析（DCO1：2024 年 11 月 28 日）から得られたものであり、171 件の PFS イベント（情報分数 88%、イベント発現割合 54%）に達した後に実施されたものである。全てのランダム化された患者は、ベースライン後の腫瘍評価を 1 回以上受けていた。

世界 23 カ国 264 施設で合計 3325 例の患者がスクリーニングを受け、そのうち全体で 406 例がステップ 2 のスクリーニングに移行し、うち 315 例がカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬（157 例）又は AI+CDK4/6 阻害薬（158 例）のいずれかに 1：1 の比率でランダムに割り付けられた。本試験の患者の内訳を図 2 に示す。

図 2　　患者の内訳（SERENA-6 試験）



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

Note: One patient who discontinued study due to screen failure in AI + CDK4/6 inhibitor arm was randomised but found to have not met eligibility criteria prior dosing and was miscategorised as a screen failure.
Source: see Table 14.1.1, SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1.

全体として、ステップ 2 へのランダム化時点における人口統計学的特性及びベースライン特性は、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status を含め投与群間で均衡がとれていた。

- 患者の大部分は女性（99.0%、男性：1.0%）で、白人（63.2%）であった。年齢の中央値は 61.0 歳（範囲：29～89 歳）であり、患者の 29.8%が 65 歳以上 75 歳未満であった（SERENA-6 試験の CSR Table 14.1.7.1 参照）。
- 患者の大部分（98.1%）は、ECOG performance status が 0 又は 1 であった（SERENA-6 試験の CSR Table 14.1.8.1 参照）。
- 各投与群の患者の約 1/3 では 3 カ所以上の臓器転移を有しており、その内訳はカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 51/157 例（32.5%）及び AI+CDK4/6 阻害薬群 48/158 例（30.4%）であった（SERENA-6 試験の CSR Table 14.1.11.2 参照）。
- ランダム化された患者集団の約半数（53.3%）が、IRT 入力データに基づく初回 ctDNA 検査で *ESR1*m が認められ、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 84/157 例（53.5%）及び AI+CDK4/6 阻害薬群 84/158 例（53.2%）であった（SERENA-6 試験の CSR Table 14.1.11.2 参照）。
- ランダム化された患者の半数以上（56.5%）が、IRT 入力データに基づく非内臓病変を有しており、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 91/157 例（58.0%）及び AI+CDK4/6 阻害薬群 87/158 例（55.1%）であった（SERENA-6 試験の CSR Table 14.1.11.2 参照）。
- ランダム化の 18 カ月以上前から AI+CDK4/6 阻害薬による治療を受けていた患者の割合は両投与群で同程度であり、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 97/157 例（61.8%）及び AI+CDK4/6 阻害薬群 100/158 例（63.3%）であった（SERENA-6 試験の CSR Table 14.1.12 参照）。
- ランダム化前に投与されていた CDK4/6 阻害薬の種類は、投与群間で均衡がとれていた（SERENA-6 試験の CSR Table 14.1.13 参照）。
  - カミゼストラント+パルボシクリブ：119/157 例（75.8%）及び AI+パルボシクリブ：119/158 例（75.3%）
  - カミゼストラント+ribociclib：24/157 例（15.3%）及び AI+ribociclib：23/158 例（14.6%）
  - カミゼストラント+アベマシクリブ：14/157 例（8.9%）及び AI+アベマシクリブ：16/158 例（10.1%）

  CDK4/6 阻害薬の種類別の患者の割合は、試験登録時点での実臨床での使用パターンと一貫していた（Chamorro et al 2023、Luyendijk et al 2023）。
- 最も頻度の高い 3 種類の *ESR1*m を有する割合は科学文献（Rinaldi et al 2020）での報告と一貫しており、両投与群間で均衡がとれていた（SERENA-6 試験の CSR Table 14.2.21.1 参照）。

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

詳細は、SERENA-6 試験の CSR 10.4 項を参照のこと。

2.7.3.2.1.1　有効性の結果

全ての患者の追跡期間の中央値は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 13.1 カ月及び AI+CDK4/6 阻害薬群 12.1 カ月であった（SERENA-6 試験の CSR Table 14.2.3.5 参照）。

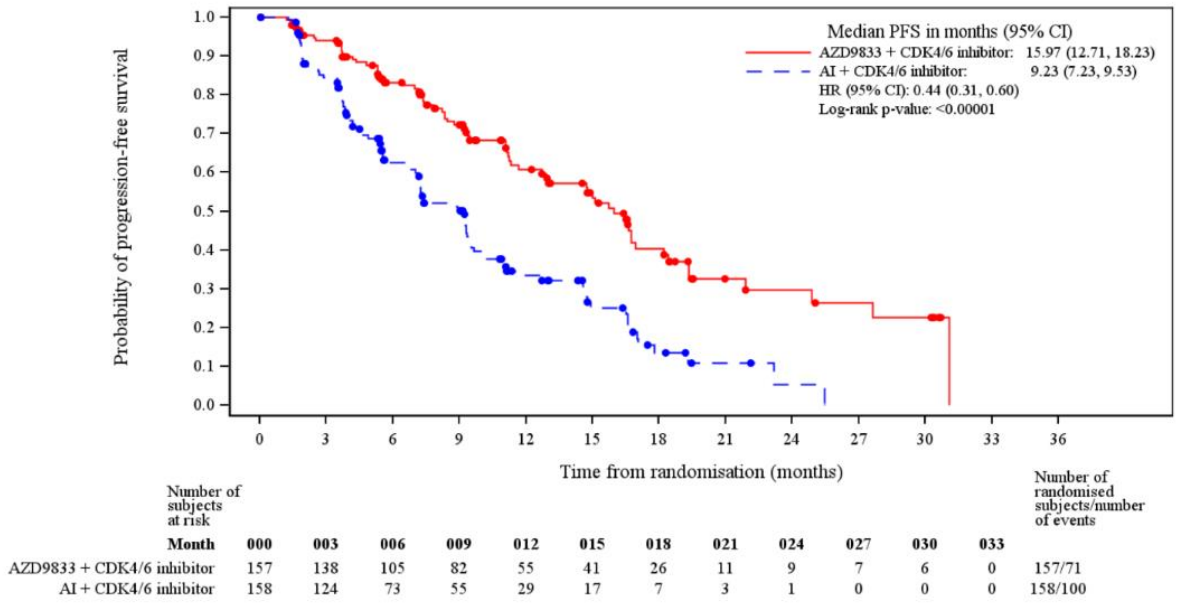
SERENA-6 試験（評価資料）について、主要及び副次評価項目の有効性の結果の要約を表 6 に示す。詳細は、SERENA-6 試験の CSR 11.1 項を参照のこと。

2.7.3.2.1.1.1　主要評価項目（治験責任［分担］医師評価による PFS）

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

- ランダム化（治療の切替え）時点からの PFS の中央値は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 15.97 カ月（95% CI：12.71～18.23）、AI+CDK4/6 阻害薬群 9.23 カ月（95% CI：7.23～9.53）であった。
- カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群における PFS の延長は試験期間を通して維持され、6 カ月、12 カ月、及び 24 カ月の時点での無増悪生存割合は AI+CDK4/6 阻害薬群と比較して高かった。
- 最初の腫瘍評価の時点（8 週）から試験期間を通して Kaplan-Meier 曲線の乖離が認められ、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の早期かつ持続的なベネフィットが示された（図 3）。

図 3　RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線（SERENA-6 試験、FAS）



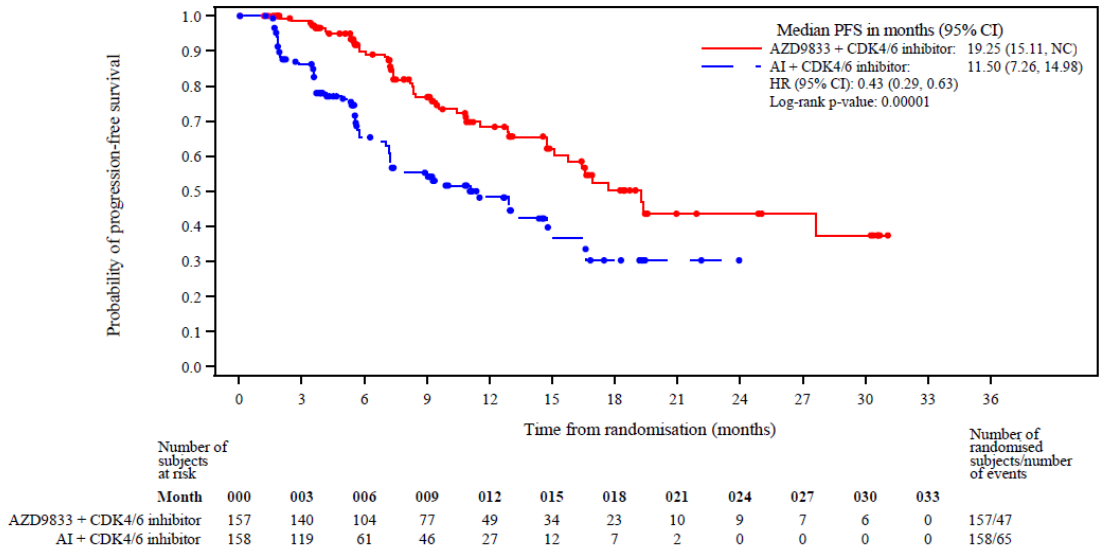
Dots represent censored observations. 2-sided p-value.
Source: see Figure 14.2.1.2, SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1.

補足的解析

BICR 評価による PFS（ハザード比：0.43、95% CI：0.29～0.63、名目上の p=0.00001）は、治験責任（分担）医師評価による PFS と一貫していた。BICR 評価による PFS の中央値は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 19.25 カ月（95% CI：15.11～算出不能） vs AI+CDK4/6 阻害薬群 11.50 カ月（95% CI：7.26～14.98）であった（図 4）。

評価ー時間バイアス、評価バイアス、新たな抗癌治療後に病勢進行又は死亡が認められない患者の打切り（主要解析及び BICR の両方）、及び COVID-19 による死亡の打切り等、その他の補足的解析の結果は主要解析と一貫していた（SERENA-6 試験の CSR Table 14.2.1.5.2 参照）。

図 4　　RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線（SERENA-6 試験、FAS）



Dots represent censored observations. 2-sided p-value (nominal).
Source: see Figure 14.2.1.4, SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1.

RECIST に基づく死亡を含む病勢進行の治験責任（分担）医師判定と中央判定の一致

Early discrepancy rate（EDR）及び late discrepancy rate（LDR）は両投与群で同程度であり、バイアスは示唆されなかった（EDR［カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群：0.46 及び AI+CDK4/6 阻害薬群：0.45］、LDR［カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群：0.37 及び AI+CDK4/6 阻害薬群：0.33］）（表 4）。

表 4　　RECIST に基づく死亡を含む病勢進行の治験責任（分担）医師判定と中央判定の一致（SERENA-6 試験、FAS）

	Statistic	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor N = 157	AI + CDK4/6 inhibitor N = 158
RECIST progression declared by investigator and central review [a]	n	42	57
Progression date within 9 weeks by central review and by investigator	n	24	41
Progression date ≥ 9 weeks earlier by central review than by investigator	n	14	14
Progression date ≥ 9 weeks earlier by investigator than by central review	n	4	2
RECIST progression disagreements	n	34	51
Investigator but not central review	n	29	43
Central review but not investigator	n	5	8
No progression by both	n	81	50
EDR [b]	Rate	0.46	0.45

表 4　　RECIST に基づく死亡を含む病勢進行の治験責任（分担）医師判定と中央判定の一致（SERENA-6 試験、FAS）

	Statistic	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor N = 157	AI + CDK4/6 inhibitor N = 158
LDR [c]	Rate	0.37	0.33
EDR comparison between (camizestrant + CDK4/6 inhibitor) and (AI + CDK4/6 inhibitor)	Difference	0.01	
LDR comparison between (camizestrant + CDK4/6 inhibitor) and (AI + CDK4/6 inhibitor)	Difference	0.04	

[a] Progression events that do not occur within 26 weeks of the last evaluable assessment (or 25 weeks from randomisation) are censored. 9 weeks is used to categorize the difference between the date of progression declared by central review and investigator because the expected time duration between scans is 9 weeks, so no more than 1 scan apart.

[b] EDR is the frequency of investigator declared progressions before central review as a proportion of all investigator progressions.

[c] LDR is the frequency of investigator declared progressions after central review as a proportion of all discrepancies.

Source: see Table 14.2.1.10, SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1.

感度分析

事前に規定した感度分析（層別化因子及び潜在的な交絡因子の調整を含む）の結果は主要解析と一貫しており、主要解析の頑健性が確認された（SERENA-6 試験の CSR Table 14.2.1.5.1 参照）。

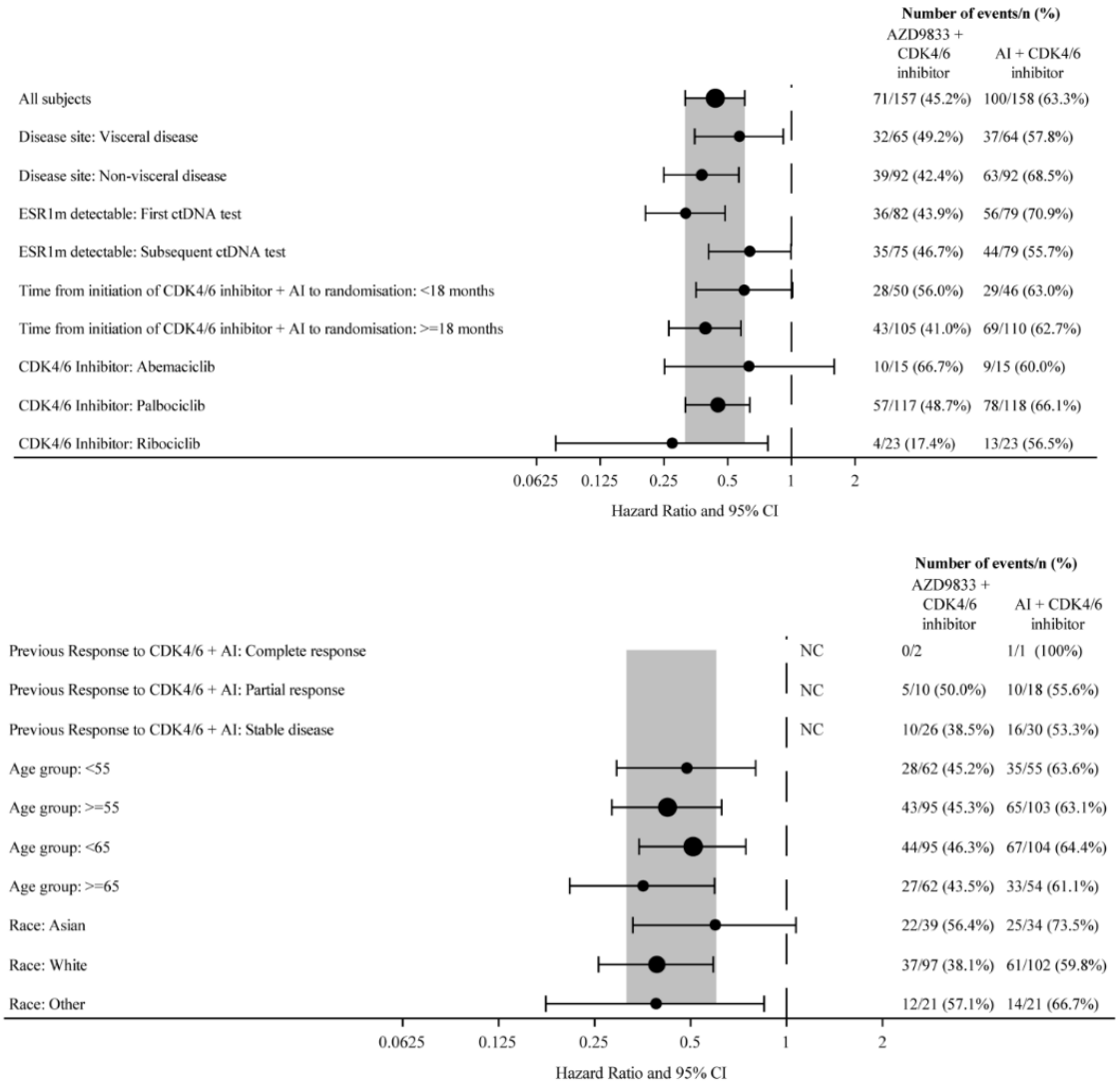
RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による PFS（FAS における打切り時間の中央値を評価するために打切りとイベントフラグを反転した Kaplan-Meier 曲線）については、SERENA-6 試験の CSR Figure 14.2.1.3 を参照のこと。

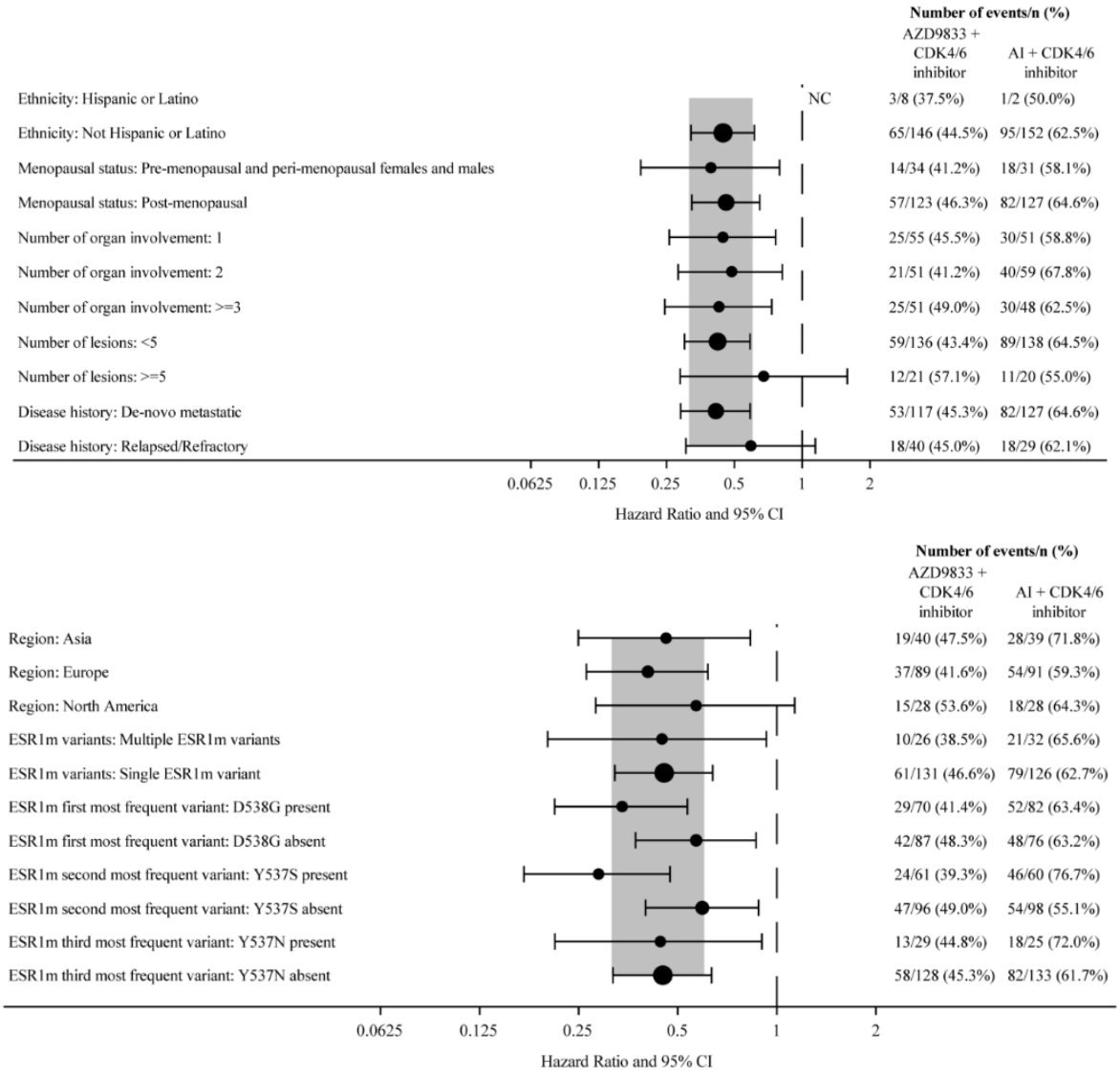
部分集団解析

層別化因子を含む全ての部分集団（各 CDK4/6 阻害薬［パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ］との併用、初回 ctDNA 検査又はその後の ctDNA 検査での *ESR1*m の検出、病変部位［内臓病変 vs 非内臓病変］、AI+CDK4/6 阻害薬の投与開始からランダム化までの期間［18 カ月未満又は 18 カ月以上］、及び最も頻度の高い 3 種類の *ESR1*m 変異）において、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群を支持する一貫した治療効果（ハザード比は 1.0 を大幅に下回る）が認められた（SERENA-6 試験の CSR Table 14 参照）。PFS の部分集団解析におけるフォレストプロットを図 5 に示す。

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬を投与された患者は、AI+CDK4/6 阻害薬を投与された患者と比較して、PFS が算出可能な全ての部分集団で PFS の中央値の延長が認められた。

図 5　　RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による部分集団別 PFS のフォレストプロット（SERENA-6 試験、FAS）





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

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

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

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

2.7.3.2.1.1.2 重要な副次評価項目

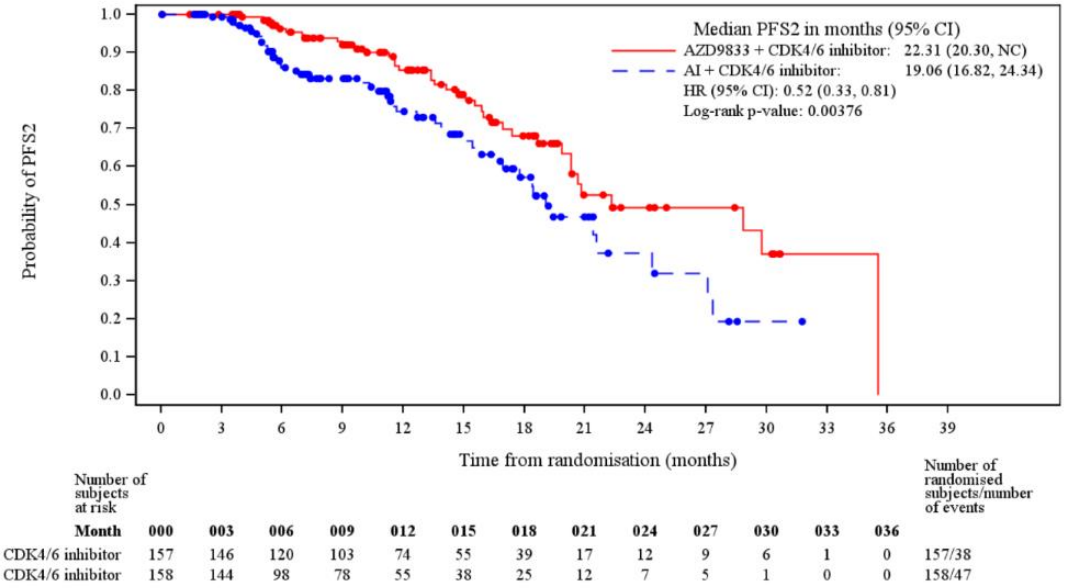
有効性の重要な副次評価項目の結果は、主要評価項目である PFS の延長を支持するものであった。

2 回目の進行又は死亡までの期間（PFS2）

FAS において、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬は、AI+CDK4/6 阻害薬と比較して、後治療開始後の 2 回目の病勢進行又は死亡のリスクを 48%低下させた（ハザード比：0.52、95% CI：0.33～0.81、p=0.00376）（表 6 及び図 6）。これは、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬における PFS の延長が後治療期間を通して持続することを示しており、内分泌療法を早期に切り替えることのベネフィットを更に裏付けるものである。PFS 解析（DCO1）の時点で、PFS2 データ（情報分数 54%、イベント発現割合 27%）は、多重検定手順（MTP）による p=0.0001 の境界を越えておらず、統計学的に有意ではなかった。PFS2 イベントが 158 件報告された時点で、PFS2 の主要解析を実施する。

初期の段階から試験期間を通して Kaplan-Meier 曲線の乖離が認められ、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の早期かつ持続的なベネフィットが示された（図 6）。

図 6　　PFS2 の Kaplan-Meier 曲線（SERENA-6 試験、FAS）



Number of subjects at risk														Number of randomised subjects/number of events
Month	**000**	**003**	**006**	**009**	**012**	**015**	**018**	**021**	**024**	**027**	**030**	**033**	**036**	
AZD9833 + CDK4/6 inhibitor	157	146	120	103	74	55	39	17	12	9	6	1	0	157/38
AI + CDK4/6 inhibitor	158	144	98	78	55	38	25	12	7	5	1	0	0	158/47

Dots represent censored observations. The p-value is based on the stratified log-rank test, stratified by *ESR1*m detectable at first versus subsequent ctDNA tests and time from initiation of AI + CDK4/6 inhibitor to randomisation.
At DCO1, PFS2 did not cross the MTP specified boundary of p = 0.0001 and is not statistically significant.
Source: see Figure 14.2.2.2, SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1.

補足的解析

RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による PFS2（客観的な画像診断に基づく病勢進行のみを考慮）では一貫した結果（ハザード比：0.53、95% CI：0.32～0.86、名目上の p=0.00918、SERENA-6 試験の CSR Table 14.2.2.3 参照）が認められ、実施医療機関の標準診療（RECIST ガイドライン第 1.1 版に従った臨床的な若しくは画像診断に基づく病勢進行、又は臨床診療での画像診断に基づく病勢進行の場合がある）に基づいて評価された本試験の主要評価項目である PFS2 の結果の頑健性を裏付けるものであった（SERENA-6 試験の CSR Figure 14.2.2.4 参照）。

評価ー時間バイアス及びCOVID-19による死亡の打切りを含むその他の補足的解析の結果もPFS2の主要解析の結果と一貫していた（SERENA-6試験のCSR Table 14.2.2.3参照）。

PFS2に影響を及ぼすその後の抗癌剤療法レジメンの概要を表5に示す。治験実施計画書に基づき、治験責任（分担）医師は次の治療を計画中に、最新のNational Comprehensive Cancer Network（NCCN）、European Society for Medical Oncology（ESMO）、Pan-Asian adapted ESMO、又はその他の国際的に認識されているガイドラインに従うこと、及び遺伝子変異を標的とする治療選択肢を検討することを求められた。なお、その後の治療は投与群間で概ね一貫していた。化学療法を受けた患者の割合は、AI+CDK4/6阻害薬群（22.9%）と比較してカミゼストラント+CDK4/6阻害薬群（45.6%）で高く、一方で、抗体薬物複合体の投与を受けた患者の割合は、AI+CDK4/6阻害薬群（12.0%）と比較してカミゼストラント+CDK4/6阻害薬群で低かった（0.0%）。

表5　　PFS2に影響を及ぼすその後の抗癌剤療法レジメンの概要

Subsequent regimen — n (%)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (n = 57)	AI + CDK4/6 inhibitor (n = 83)
Antibody-drug conjugate	**0**	**10 (12.0)**
Sacituzumab govitecan	0	1 (1.2)
Trastuzumab deruxtecan	0	8 (9.6)
Datopotamab deruxtecan	0	1 (1.2)
Chemotherapy	**26 (45.6)**	**19 (22.9)**
Anthracycline-based regimen	3 (5.3)	2 (2.4)
Pyrimidine-based regimen	15 (26.3)	11 (13.3)
Taxane-based regimen	11 (19.3)	7 (8.4)
Vinca alkaloids and analogues	1 (1.8)	0
Endocrine therapy + targeted therapy	**21 (36.8)**	**35 (42.2)**
Aromatase inhibitors + CDK4/6 inhibitor	4 (7.0)	4 (4.8)
Endocrine therapy + mTOR inhibitor	12 (21.1)	10 (12.0)
Fulvestrant + CDK4/6 inhibitor	3 (5.3)	9 (10.8)
Fulvestrant + PIK3CA or AKT inhibitor	2 (3.5)	8 (9.6)
Oral SERD + targeted therapy	0	4 (4.8)
Endocrine monotherapy	**14 (24.6)**	**23 (27.7)**
Anti-estrogens	1 (1.8)	1 (1.2)
Aromatase inhibitors	4 (7.0)	2 (2.4)
Fulvestrant	6 (10.5)	12 (14.5)
Oral SERD	0	8 (9.6)
Tamoxifen	3 (5.3)	0
Other [a]	**4 (7.0)**	**3 (3.6)**

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

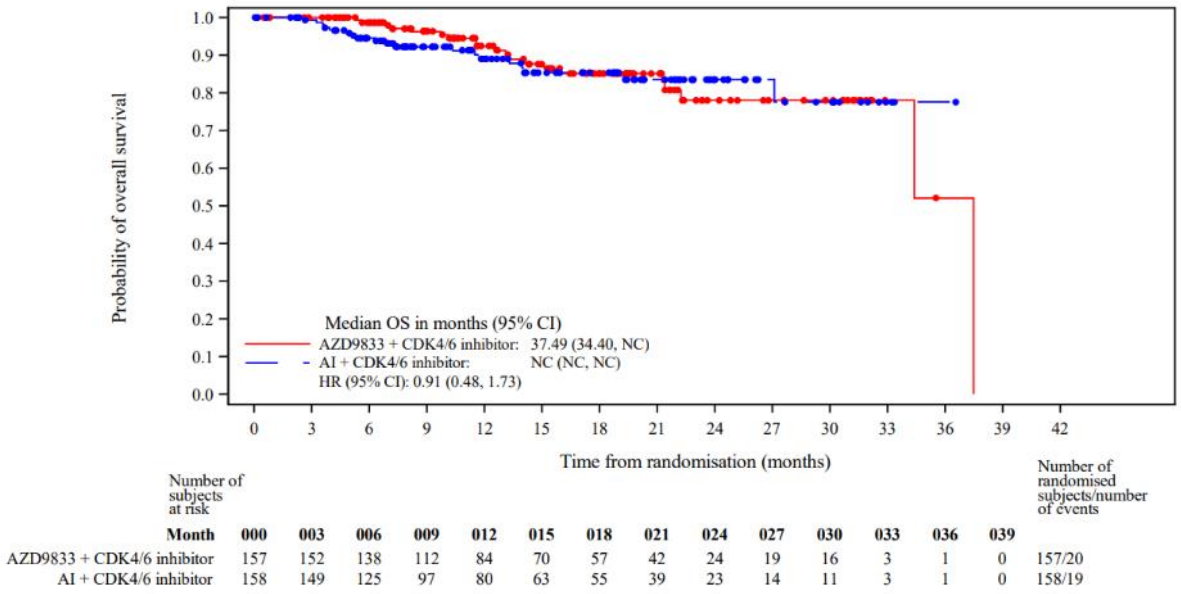
Patients may have received more than one regimen. All categories reflect regimens containing the therapies without duplication.

Source: see IEMT 000063, Table 1, Module 5.3.5.3.

全生存期間

PFS 解析（DCO1）時点での OS イベントの発現割合は 12.4%（39 件）であり、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群を支持する数値的傾向が認められた（ハザード比：0.91、95% CI：0.48～1.73）（表 6 及び図 7）。

図 7　　OS の Kaplan-Meier 曲線（SERENA-6 試験、FAS）



Dots represent censored observations.
As per the MTP specified in the SAP, since the PFS2 analysis is not significant, the p-value is not presented.
Source: see Figure 14.2.3.2, SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1.

最初の後治療までの期間、2 回目の後治療までの期間、及び化学療法フリーの生存期間

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の治療効果（PFS 及び PFS2 の延長）は、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較して、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で後治療までの期間の中央値の延長によって更に裏付けられた（表 6）。

- TFST の中央値は、AI+CDK4/6 阻害薬群 10.41 カ月であったのに対し、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 16.85 カ月（ハザード比：0.44、95% CI：0.31～0.61）であった。
- TSST の中央値は、AI+CDK4/6 阻害薬群 19.25 カ月であったのに対し、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 21.52 カ月（ハザード比：0.62、95% CI：0.41～0.93）であった。

PFS 解析（DCO1）の時点ではイベント数が少なかったため、化学療法フリーの生存期間のデータを評価するには十分ではなかった。化学療法フリーの生存期間のデータで見られた治療効果は、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較して、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で数値的に良好であった（ハザード比：0.88、95% CI：0.58～1.34）（表 6）。

詳細は、SERENA-6 試験の CSR 11.1.2 項を参照のこと。

表 6　DCO1（2024 年 11 月 28 日）時点の有効性データの要約（SERENA-6 試験、FAS）

	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor N = 157	AI + CDK4/6 inhibitor N = 158
Primary endpoint		
PFS by investigator assessment determined by RECIST v1.1		
Total number of patients with events [a], n (%)	71 (45.2)	100 (63.3)
Median, months (95% CI) [b, c]	15.97 (12.71, 18.23)	9.23 (7.23, 9.53)
HR (95% CI); p-value [d]	0.44 (0.31, 0.60); p < 0.00001	
PFS rate, % (95% CI) [b, c]		
at 6 months	83.2 (75.9, 88.4)	62.4 (53.8, 69.9)
at 12 months	60.7 (51.1, 69.0)	33.4 (24.9, 42.2)
at 24 months	29.7 (19.0, 41.2)	5.4 (0.7, 18.2)
Secondary endpoints		
PFS2		
Total number of patients with events, n (%)	38 (24.2)	47 (29.7)
Median, months (95% CI) [b, c]	22.31 (20.30, NC)	19.06 (16.82, 24.34)
HR (95% CI); p-value [e]	0.52 (0.33, 0.81); p = 0.00376 [f]	
PFS2 – Based on RECIST v1.1, considering objective radiological progression only [g]		
Number of patients with events, n (%)	31 (19.7)	40 (25.3)
Median, months (95% CI)	29.77 (28.85, NC)	21.42 (16.92, NC)
HR (95% CI); nominal p-value	0.53 (0.32, 0.86); nominal p = 0.00918	
OS		
Deaths, n (%)	20 (12.7)	19 (12.0)
Median, months (95% CI) [b, c]	37.49 (34.40, NC)	NC (NC, NC)
HR (95% CI) [h]	0.91 (0.48, 1.73)	
OS rate at 24 months, % (95% CI)	78.0 (65.8, 86.3)	83.6 (74.5, 89.6)
ORR in patients with measurable disease at baseline – based on confirmed response		
N	115	122
Number (%) of patients with response	10 (8.7)	3 (2.5)
95% CI [i]	4.2, 15.4	0.5, 7.0
Risk difference (95% CI); nominal p-value [j]	6.24 (0.48, 13.14); nominal p = 0.03114	
CBR at 24 weeks		
Number (%) of patients with clinical benefit at 24 weeks	113 (72.0)	81 (51.3)
95% CI [i]	64.3, 78.8	43.2, 59.3
Risk difference (95% CI); nominal p-value [k]	20.84 (10.14, 31.07); nominal p = 0.00015	
TFST		
Total number of patients with events, n (%)	65 (41.4)	92 (58.2)
Median, months (95% CI) [b, c]	16.85 (15.97, 20.14)	10.41 (7.62, 11.50)
HR (95% CI) [e]	0.44 (0.31, 0.61)	
TSST		
Total number of patients with events, n (%)	45 (28.7)	52 (32.9)
Median, months (95% CI) [b, c]	21.52 (19.91, NC)	19.25 (14.98, 29.40)

表 6　DCO1（2024 年 11 月 28 日）時点の有効性データの要約（SERENA-6 試験、FAS）

	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor N = 157	AI + CDK4/6 inhibitor N = 158
HR (95% CI) [e]	0.62 (0.41, 0.93)	
Chemotherapy-free survival [l]		
Total number of patients with events, n (%)	45 (28.7)	44 (27.8)
Median, months (95% CI) [b, c]	21.59 (19.91, NC)	26.32 (18.20, NC)
HR (95% CI) [e]	0.88 (0.58, 1.34)	

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

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

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

[d] The HR and its CI are estimated using a Cox proportional hazards model stratified by disease site, *ESR1*m status detectable at first versus subsequent ctDNA tests, and time from initiation of AI + CDK4/6 inhibitor to randomisation. A HR < 1 favours camizestrant + CDK4/6 inhibitor. The p-value is based on the stratified log-rank test, stratified by same stratification factors used for the HR.

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

[f] At DCO1, PFS2 did not cross the MTP specified boundary of p = 0.0001 and is not statistically significant. The p-value is based on the stratified log-rank test, stratified by *ESR1*m detectable at first versus subsequent ctDNA tests and time from initiation of AI + CDK4/6 inhibitor to randomisation.

[g] The analysis is a repeat of the primary PFS2 analysis but the determination of second progression is assessed by investigator based on RECIST v1.1 (considering objective radiological progression only).

[h] The HR and its CI are estimated using a Cox proportional hazards model, stratified by time from initiation of AI + CDK4/6 inhibitor to randomisation. A HR < 1 favours camizestrant + CDK4/6 inhibitor. As per the MTP specified in the SAP, since the PFS2 analysis is not significant, the p-value is not presented.

[i] The CI is derived based on the exact Clopper-Pearson method.

[j] The risk difference and corresponding 95% CI are presented using the Miettinen-Nurminen approach using Mantel–Haenszel weights. A positive risk difference favours camizestrant + CDK4/6 inhibitor. The p-value is based on the Chi-square test, unstratified.

[k] The risk difference and corresponding 95% CI are presented using the Miettinen-Nurminen approach using Mantel–Haenszel weights. A positive risk difference favours camizestrant + CDK4/6 inhibitor. The p-value is based on the CMH test, stratified by disease site, *ESR1*m status detectable at first vs subsequent ctDNA tests, and time from initiation of AI + CDK4/6 inhibitor to randomisation and CDK4/6 inhibitor.

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

Source: see Table 14.2.1.1, Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.3, Table 14.2.3.1, Table 14.2.4.2.1, Table 14.2.7.1.1, Tables 14.2.8.1, Table 14.2.9.1, and Table 14.2.10.1, SERENA-6 CSR, Module 5.3.5.1.

臨床アウトカムの評価／健康関連 QoL

- 全般的健康状態（GHS）／QoL の悪化リスクは、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で臨床的に意味のある低下が認められ（ハザード比：0.54、95% CI：0.34～0.84）、悪化までの期間（TTD）の中央値が延長した（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 20.96 カ月 vs AI+CDK4/6 阻害薬群 6.37 カ月）。

- 疼痛の悪化リスクは、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で臨床的に意味のある低下が認められ（ハザード比：0.57、95% CI：0.37～0.86）、TTD の中央値が延長した（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 16.56 カ月 vs AI+CDK4/6 阻害薬群 6.47 カ月）。
- 役割機能（ハザード比：0.73、95% CI：0.48～1.10）、身体機能（ハザード比：0.74、95% CI：0.44～1.24）、乳腺の症状（ハザード比：0.59、95% CI：0.28～1.24）、及び腕の症状（ハザード比：0.69、95% CI：0.34～1.39）の悪化リスクは、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較して、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で数値的に低下した。

副次及び探索的評価項目の臨床アウトカムの評価に関する詳細は、SERENA-6 試験の CSR 11.1.3 項を参照のこと。

2.7.3.2.2　SERENA-1 試験

SERENA-1 試験はヒト初回投与試験であり、ER+/HER2-進行乳癌を有する閉経前又は閉経後の女性患者を対象にカミゼストラントの単剤療法（パート A 及び B）及び併用療法（パート C～L）を評価している。SERENA-1 試験の概要を表 2 に示す。SERENA-1 試験では、既存の標準治療に対して難治性又は不耐性であった転移病変又は局所再発病変を有する患者を組み入れた。患者の大部分は、CDK4/6 阻害薬による前治療歴を有していた。

カミゼストラント（75 mg）と CDK4/6 阻害薬の併用

進行癌における前治療数（中央値）は 2～3 種類（化学療法レジメン数 0～2 種類及び内分泌療法レジメン数 1～2 種類を含む）であった。カミゼストラント 75 mg とパルボシクリブ、ribociclib、及びアベマシクリブを併用した患者は、概ね多くの前治療を受けていた（表 7）。広範な治療歴にもかかわらず、CDK4/6 阻害薬と併用したカミゼストラントは、ER+進行乳癌患者において有望な臨床活性を示した。

ベースライン時に測定可能病変を有する患者の 24 週時点の CBR、PFS の中央値、及び ORR は、表 7 に要約する。

カミゼストラント 75 mg+パルボシクリブ群（パート C+D、25 例）では、24 週時点の CBR は 28.0%（7/25 例）、PFS の中央値は 3.71 カ月（95% CI：1.81～5.65）、及びベースライン時の測定可能病変に基づく ORR は 5.9%（1/17 例）であった。詳細は、SERENA-1 試験の CSR Addendum 2（パート C 及び D）11.1.2 項を参照のこと。

カミゼストラント 75 mg+アベマシクリブ群（パート G+H、24 例）では、24 週時点の CBR は 62.5%（15/24 例）、PFS の中央値は 13.80 カ月（95% CI：5.32～30.36）、及びベースライン時の測定可能病変に基づく ORR は 36.8%（7/19 例）であった。詳細は、SERENA-1 試験の CSR Addendum 4（パート G 及び H）11.1.2 項を参照のこと。

カミゼストラント 75 mg+ribociclib 400 mg 群（パート K+L、28 例）では、24 週時点の CBR は 55.6%（15/27 例）、PFS の中央値は 8.15 カ月（95% CI：1.87～算出不能）、及びベースライン時の測定可能病変に基づく ORR は 16.7%（3/18 例）であった。

カミゼストラント 75 mg+ribociclib 600 mg 群（パート K+L、32 例）では、24 週時点の CBR は 50.0%（16/32 例）、PFS の中央値は 8.08 カ月（95% CI：1.97～算出不能）、及びベースライン時の測定可能病変に基づく ORR は 12.5%（3/24 例）であった。詳細は、SERENA-1 試験の CSR Addendum 6（パート K 及び L）11.1.2 項を参照のこと。

SERENA-1 試験においてカミゼストラントとパルボシクリブ、アベマシクリブ、又は ribociclib の併用で認められた有効性の差は、ベースライン特性が大きく異なること、各コホートに登録された患者の前治療（特に CDK4/6 阻害薬に曝露された患者の割合、及び CDK4/6 阻害薬の種類［主にパルボシクリブ］）、並びに各コホートの患者数が少ないことより説明可能と考えられる。

表 7　　患者背景、ベースライン特性、及び有効性データの要約（SERENA-1 試験）

	Number (%) of patients			
	Camizestrant 75 mg + palbociclib Parts C + D N = 25	Camizestrant 75 mg + abemaciclib Parts G + H N = 24	Camizestrant 75 mg + ribociclib 400 mg Parts K + L N = 28	Camizestrant 75 mg + ribociclib 600 mg Parts K + L N = 32
Median age, years (range)	58.0 (4[redacted] – 7[redacted])	61.0 (3[redacted] – 8[redacted])	58.0 (3[redacted] – 8[redacted])	55.0 (3[redacted] – 8[redacted])
Post-menopausal, n (%)	25 (100)	22 (91.7)	24 (85.7)	27 (84.4)
ECOG category 0, n (%)	10 (40.0)	11 (45.8)	14 (50.0)	17 (53.1)
Measurable disease, n (%)	17 (68.0)	19 (79.2)	18 (64.3)	24 (75.0)
Visceral disease, n (%) [a]	16 (64.0)	16 (66.7)	20 (71.4)	22 (68.8)
Number of prior hormonal regimens, median (range)	2.0 (0 – 4)	2.0 (1 – 5)	1.5 (0 – 4)	1.5 (0 – 5)
Number of prior cytotoxic chemotherapy regimens, median (range)	0 (0 – 2)	0 (0 – 2)	0 (0 – 1)	1.0 (0 – 2)
Prior chemotherapy, n (%)	12 (48.0)	11 (45.8)	7 (25.0)	17 (53.1)
Prior treatment with fulvestrant, n (%)	17 (68.0)	14 (58.3)	19 (67.9)	21 (65.6)
Prior treatment with CDK4/6 inhibitor, n (%) [b]	20 (80.0)	19 (79.2)	26 (92.9)	32 (100)
*ESR1*m detected at baseline, n (%)				
Detected	11 (44.0)	11 (45.8)	16 (57.1)	12 (37.5)
Not detected	14 (56.0)	12 (50.0)	12 (42.9)	20 (62.5)
Unknown	0	1 (4.2)	0	0
CBR at 24 weeks [c]	N = 25	N = 24	N = 27	N = 32
Number of patients with CBR at 24 weeks, n (%) [d]	7 (28.0)	15 (62.5)	15 (55.6)	16 (50.0)
80% CI [e]	16.32, 42.58	47.36, 75.94	41.51, 68.94	37.41, 62.59
PFS	N = 25	N = 24	N = 28	N = 32
Total number of events, n (%) [f]	18 (72.0)	17 (70.8)	14 (50.0)	17 (53.1)
Median, months (95% CI) [g]	3.71 (1.81, 5.65)	13.80 (5.32, 30.36)	8.15 (1.87, NC)	8.08 (1.97, NC)
ORR in patients with measurable disease at baseline [d]	N = 17	N = 19	N = 18	N = 24
Number of patients with objective response, n (%)	1 (5.9)	7 (36.8)	3 (16.7)	3 (12.5)
95% CI [e]	0.15, 28.69	16.29, 61.64	3.58, 41.42	2.66, 32.36

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

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

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

[d] Responses excluded unconfirmed responses.

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

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

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

Source: see Table 14.1.4, Table 14.1.5, Table 14.1.6, Table 14.1.8, Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.1.1.6, Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.2.3, Table 14.2.1.2.4, SERENA-1 CSR Addendum 2 [Part C and D], Module 5.3.3.2; Table 14.1.4, Table 14.1.5, Table 14.1.6, Table 14.1.8, Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.1.1.6, Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.2.3, Table 14.2.1.2.4, SERENA-1 CSR Addendum 4 [Part G and H], Module 5.3.3.2; Table 14.1.4, Table 14.1.5, Table 14.1.6, Table 14.1.8, Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.1.1.6, Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.2.3, Table 14.2.1.2.4, SERENA-1 CSR Addendum 6 [Part K and L], Module 5.3.3.2.

2.7.3.2.3　SERENA-2 試験

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

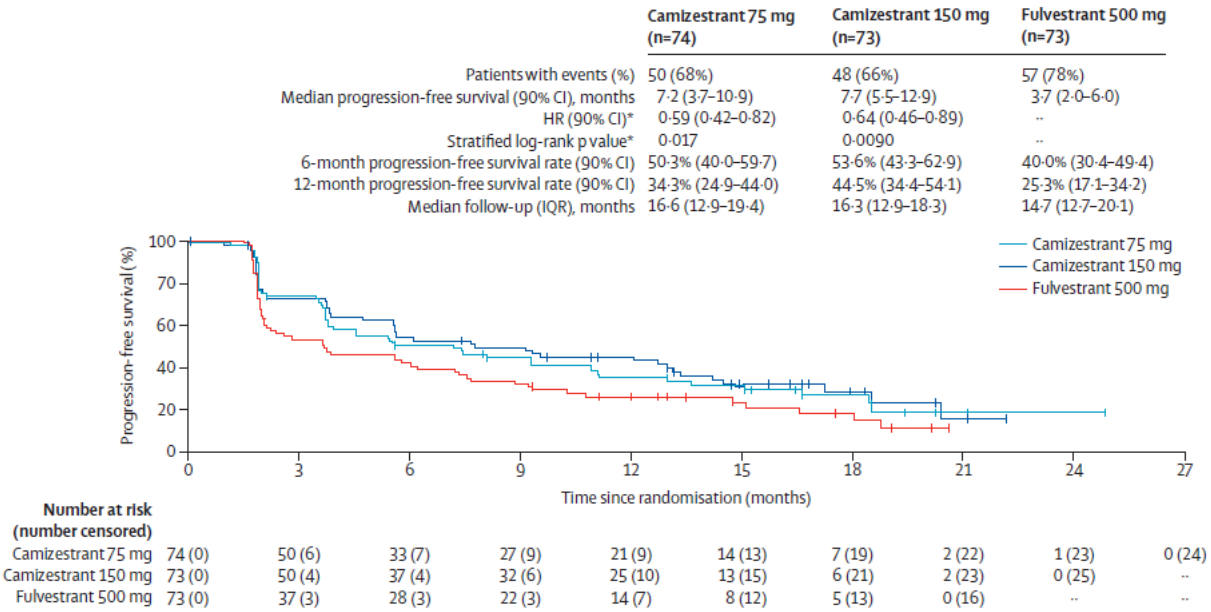
合計 240 例がランダムに割り付けられ、投与を受けた。年齢分布は予測したとおり、投与群間で均衡がとれており、患者集団の約半数（118 例［49.2%］）が 50 歳以上 65 歳未満であった。患者の大部分は白人であった（226 例［94.2%］）。試験デザインに基づき、患者の半数（119 例［49.6%］）は CDK4/6 阻害薬による前治療歴を有していた。これら進行乳癌患者の大部分（224 例［93.3%］）は転移を有する疾患であった。試験登録時点で 1 つ以上の *ESR1*m が検出された患者は 88 例（36.7%）であり、フルベストラント投与群でわずかに高かった（73 例中 35 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

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

2.7.3.2.3.1　主要評価項目（PFS）

主要解析時点（DCO 日：2022 年 8 月 30 日）で、カミゼストラントは 75 mg 及び 150 mg の両用量において、フルベストラントと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長が認められた（カミゼストラント 75 mg 群［ハザード比：0.59、90% CI：0.42～0.82、p=0.0167］、カミゼストラント 150 mg 群［ハザード比：0.64、90% CI：0.46～0.89、p=0.0090］）（表 8 及び図 8）。治験責任（分担）医師評価による PFS の中央値は、カミゼストラント 75 mg 群で 7.2 カ月（90% CI：3.7～10.9）、カミゼストラント 150 mg 群で 7.7 カ月（90% CI：5.5～12.9）、フルベストラント群で 3.7 カ月（90% CI：2.0～6.0）であった（表 8）。

図 8　　PFS の Kaplan-Meier 曲線（SERENA-2 試験、FAS）



Vertical tick marks indicate a censored observation.

* HRs are based on a stratified Cox proportional hazards model, and the p-value is based on the stratified log-rank test. The stratification factors were previous use of CDK4/6 inhibitors and the presence of liver and/or lung metastases. Comparisons were just for the 75 mg and 150 mg doses of camizestrant versus fulvestrant 500 mg only; no comparisons were made between different camizestrant doses.

Source: see Figure 2, Oliveira et al 2024.

部分集団解析

CDK4/6 阻害薬による前治療歴を有する患者

フルベストラント群と比較して、カミゼストラント 75 mg 群（ハザード比：0.49、90% CI：0.31～0.75）において PFS の延長が認められた。治験責任（分担）医師評価による PFS の中央値は、カミゼストラント 75 mg 群で 5.5 カ月（90% CI：3.7～10.9）及びフルベストラント群では 2.1 カ月（90% CI：1.9～3.7）であった。

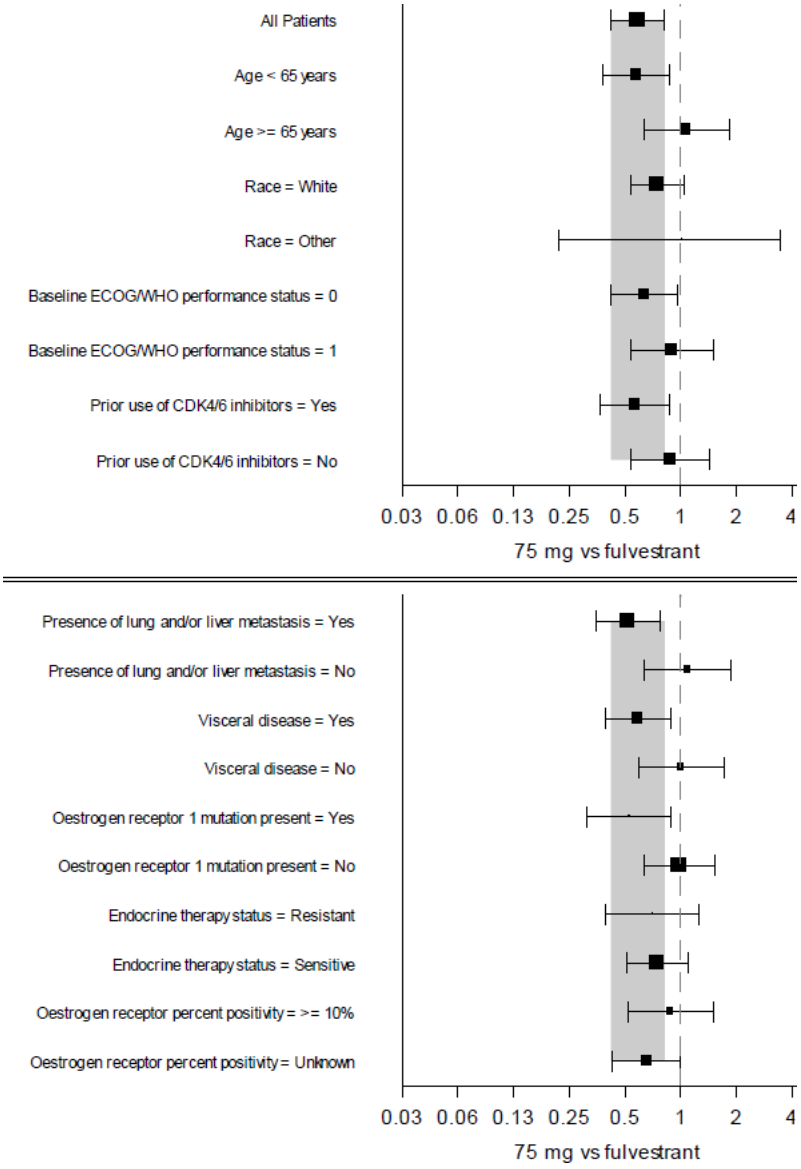
検出可能な *ESR1*m が認められた患者

フルベストラント群と比較して、カミゼストラント 75 mg 群（ハザード比：0.33、90% CI：0.18～0.58）において、臨床的に意味のある PFS の延長が認められた。治験責任（分担）医師評価による PFS の中央値は、カミゼストラント 75 mg 群で 6.3 カ月（90% CI：3.4～12.9）及びフルベストラント群では 2.2 カ月（90% CI：1.9～3.8）であった。

全ての部分集団解析において、カミゼストラントは 75 mg の用量でフルベストラントと同等又はそれ以上の有効性を示した（図 9）。部分集団での結果は主要解析の結果と一貫していた。

詳細は、SERENA-2 試験の CSR 11.1.1 項を参照のこと。

図 9　　PFS のフォレストプロット（SERENA-2 試験、FAS）



Squares present HR and lines 90% CI. Size of the square is proportional to the number of events.
A HR < 1 implies a lower risk of progression for camizestrant against fulvestrant.
Progression is determined by investigator assessment.
RECIST version 1.1.
Any subgroup containing less than 10 patients has been suppressed and is not presented in the output.
Source: see Figure 14.2.1.15, SERENA-2 CSR, Module 5.3.5.4.

副次評価項目の結果（ORR、24週時点のCBR、及びOS）を表 8に示す。詳細は、SERENA-2試験のCSR 11.1.2項及びSERENA-2試験のAddendum CSR 11.1.2.5項を参照のこと。

表 8　有効性データの要約（SERENA-2 試験、FAS）

	Camizestrant 75 mg	Camizestrant 150 mg	Fulvestrant 500 mg
Primary endpoint			
PFS	N = 74	N = 73	N = 73
Total events [a], n (%)	50 (67.6)	48 (65.8)	57 (78.1)
Median, months (90% CI) [b]	7.2 (3.7, 10.9)	7.7 (5.5, 12.9)	3.7 (2.0, 6.0)
HR (90% CI) [c, d]	0.59 (0.42, 0.82)	0.64 (0.46, 0.89)	
2-sided p-value [e, d]	0.0167[f]	0.0090[f]	
Secondary endpoints			
ORR	N = 70	N = 65	N = 68
Number (%) of patients with response [g]	11 (15.7)	11 (16.9)	8 (11.8)
Adjusted response rate, %	15.7	17.1	11.6
Odds ratio (90% CI)	1.42 (0.63, 3.31)	1.57 (0.69, 3.67)	
2-sided nominal p-value	0.4828	0.3691	
CBR at 24 weeks	N = 74	N = 73	N = 73
Number (%) of patients with disease control at 24 weeks [g]	35 (47.3)	36 (49.3)	28 (38.4)
Adjusted disease control rate, %	48.8	51.0	39.1
Odds ratio (90% CI)	1.48 (0.84, 2.64)	1.62 (0.91, 2.89)	
2-sided nominal p-value	0.2554	0.1658	
OS	N = 74	N = 73	N = 73
Deaths, n (%)	41 (55.4)	39 (53.4)	41 (56.2)
Median, months (90% CI) [b]	24.5 (18.6, 30.8)	33.5 (27.5, 36.8)	23.7 (19.6, 29.0)
HR (90% CI) [c]	0.90 (0.62, 1.29)	0.73 (0.50, 1.06)	
2-sided nominal p-value [e]	0.5591	0.1391	

[a] Only includes progression events that occur within 18 weeks of the last evaluable assessment.

[b] Calculated using the Kaplan-Meier method. CI for median PFS or OS derived based on Brookmeyer-Crowley method.

[c] The analysis was performed using a stratified Cox proportional hazards model (with ties = Efron and prior use of CDK4/6 inhibitors and presence of lung and/or liver metastasis as stratification factors) for the calculation of HR while the CIs were calculated using a profile likelihood approach. A HR < 1 favours camizestrant to be associated with a longer PFS or OS than fulvestrant.

[d] Comparisons of camizestrant against fulvestrant 500 mg only; no comparisons between different camizestrant doses presented.

[e] The analysis was performed using a stratified log-rank test adjusting for the prior use of CDK4/6 inhibitors and presence of lung and/or liver metastasis for the generation of the p-value.

[f] Statistically significant p-value.

[g] Responses included unconfirmed responses.

DCO date for OS was [redacted] 20[redacted] (OS analysis at 50% maturity) and DCO date for other endpoints was 30 August 2022 (primary analysis).

Source: see Table 14.2.1.1, Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.3, SERENA-2 CSR, Module 5.3.5.4 and Table 14.2.6.1, SERENA-2 Addendum CSR, Module 5.3.5.4.

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

患者集団が異なるため、試験間での比較は行わない。個々の試験の結果を 2.7.3.2 項に要約する。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

用量設定の妥当性の簡潔な要約を以下に示す。詳細は 2.7.2.4 項及び Dose Justification Report を参照のこと。

推奨用量であるカミゼストラント 75 mg 1 日 1 回とパルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブとの併用投与は、HR+/HER2-の局所進行又は転移乳癌を有する成人患者において、内分泌療法による一次治療中に *ESR1*m の発現が認められた場合に、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すことが確認されている：

- ER+/HER2-進行乳癌患者集団において、カミゼストラント 75 mg の 1 日 1 回投与は忍容性が良好であり、有害事象による患者への全体的な負担を最小限に抑えつつ、有効性を最大化できる可能性がある。
- 非臨床薬物動態／薬力学から、75 mg 1 日 1 回を超えるカミゼストラント単剤投与では、標的 ER 分解を達成する確率の上昇はわずかであることが示されたが、75 mg 未満の投与では標的 ER 分解を達成する確率が大幅に低下した。
- SERENA-3 試験の原発乳癌において、75～300 mg の用量でバイオマーカーである ER、プロゲステロン受容体（PgR）、及び Ki-67 抗原の阻害は同程度であった。
- 第 II 相ランダム化試験である SERENA-2 試験では、75～150 mg 投与時に認められた曝露量範囲において、カミゼストラントの薬物動態と PFS との間に関連性は認められなかった。
- CDK4/6 阻害薬を併用下のカミゼストラント 75 mg 1 日 1 回投与は、対象となる患者集団において受け入れ可能なベネフィットとリスクのバランスを示している。
- 母集団薬物動態解析では、年齢、体重、閉経状態、肥満、アルブミン値、軽度の肝機能障害、クレアチニンクリアランス、又は胃内 pH を変化させる薬物に基づく、カミゼストラントの用量調節は不要であることが示された。
- 曝露量の実測値と母集団薬物動態モデル及び生理学的薬物速度論（PBPK）モデルでの予測値を総合的に評価した結果、軽度、中等度、及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類）に基づく用量調節は不要である。カミゼストラントはパルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブの薬物動態に影響を及ぼさず、パルボシクリブ及びアベマシクリブはカミゼストラントの薬物動態に影響を及ぼさない。
- ribociclib はカミゼストラントの曝露量を約 2 倍増加させ、これは ribociclib が CYP3A4/5 の阻害薬であり、カミゼストラントが CYP3A4/5 の基質であることと一致している（イトラコナゾールは強い CYP3A4/5 阻害薬であり、カミゼストラントの曝露量を約 2 倍増加させた）。このカミゼストラントの曝露量の約 2 倍の増加は、ノンコンパートメント解析で得られた実測薬物動態データにおける 2.6～3.2 倍の増加と同程度である。SERENA-1 試験のパート A 及び B におけるカミゼストラント 75 mg 1 日 1 回の単剤投与に対する 150 mg 1 日 1 回単剤投与の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の比は、それぞれ 2.6 倍及び 2.5 倍であり、用量を 2 倍にした場合には 2 倍を超える。これは、用量に比例した増加

を上回る曝露量の増加を反映している。この増加した曝露量は、忍容性が良好であったカミゼストラント 150 mg 単剤投与後に達成された曝露量と同程度であり、300 mg も概ね忍容性が良好である。全体として、安全性に基づき、カミゼストラント 75 mg 1 日 1 回を ribociclib と併用投与する場合、用量調節は不要である。

- カミゼストラント 75 mg 用量において、AUC_{ss} と PFS の間に曝露－有効性関係は認められず、用量調節が不要であることが示唆される。高い曝露量（カミゼストラントと ribociclib を併用した患者における）も、有効性の増加とは関連性が認められなかった。
- SERENA-6 試験の治験薬投与群において、カミゼストラントの曝露量とあらかじめ定められた有害事象との間に曝露－安全性関係は認められなかった。新たな安全性シグナルは特定されていない。

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

2.7.3.5　効果の持続及び／又は耐薬性

SERENA-6 試験（評価資料）の評価項目は、イベント発現までの期間の解析に基づくものであり、効果の持続は評価項目の測定により判断される。患者に許容できない毒性のエビデンスが認められた場合又は患者が治験薬の投与中止を希望した場合を除き、病勢進行が認められるまで治験薬投与を継続することとした。

SERENA-6 試験の対象患者集団において、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）は、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による PFS において統計学的に有意かつ臨床的に意味のある延長が認められた（ハザード比：0.44、95% CI：0.31～0.60、p<0.00001）。

- ランダム化（治療の切替え）時点からの PFS の中央値は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 15.97 カ月（95% CI：12.71～18.23）、AI+CDK4/6 阻害薬群 9.23 カ月（95% CI：7.23～9.53）であった。
- カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群における PFS の延長は SERENA-6 試験期間を通して維持され、6 カ月、12 カ月、及び 24 カ月の時点での無増悪生存割合は AI+CDK4/6 阻害薬群と比較して高かった。
- PFS の延長は、CDK4/6 阻害薬の種類（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）及び最も頻度の高い *ESR1*m 変異（D538G、Y537S、及び Y537N）を含め、事前に規定した部分集団間で一貫していた（ハザード比は 1.0 を大幅に下回っていた）。

副次評価項目の結果は、主要評価項目である PFS の延長を支持するものであった。

- FAS において、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬は、AI+CDK4/6 阻害薬と比較して、後治療開始後の 2 回目の病勢進行又は死亡のリスクを 48%低下させた（ハザード比：0.52、95% CI：0.33～0.81、p=0.00376）。これは、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬における PFS の延長が後治療期間を通して持続することを示しており、内分泌療法を早期に切り替えることのベネフィットを更に裏付けるものである。PFS 解析（DCO1）の時

点で、PFS2 データ（情報分数 54%、イベント発現割合 27%）は、MTP で規定した p=0.0001 の境界を越えておらず、統計学的に有意ではなかった。

- PFS 解析（DCO1）時点での OS イベントの発現割合は 12.4%（39 件）であり、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群を支持する数値的傾向が認められた（ハザード比：0.91、95% CI：0.48～1.73）。
- その他の有効性の副次評価項目（TFST、TSST、及び化学療法フリーの生存期間）は全て、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で有利な結果であり、PFS 及び PFS2 の結果と一貫していた。
- 患者報告アウトカム（PRO）データでは、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群において、GHS/QoL 及び疼痛の悪化リスクに臨床的に意味のある低下、並びに役割機能、身体機能、乳腺の症状、及び腕の症状の悪化リスクに数値的な低下が認められ、患者の転帰が改善した。これらの結果は、カミゼストラントによる治療の全体的な臨床的ベネフィットを更に補完かつ支持するものであり、患者の観点で AI からカミゼストラントへ切り替えることのベネフィット・リスクプロファイルのエビデンスを提供するものである。

SERENA-6 試験の DCO1 時点で、カミゼストラントの総投与期間の中央値（10.22 カ月 vs 6.31 カ月）及び実投与期間（10.12 カ月 vs 6.31 カ月）は AI より長く、CDK4/6 阻害薬の総投与期間（10.12 カ月 vs 6.31 カ月）及び実投与期間（9.79 カ月 vs 6.14 カ月）は、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で長かったことから（SERENA-6 試験の CSR Table 14.3.1.1 参照）、カミゼストラントの併用療法における治療遵守及び忍容性プロファイルは良好であることが示唆された。これと同様に、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群の曝露期間が長いことからも、病勢コントロール期間がより長いことが示され、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群の PFS が延長したという主要な結果と一貫している。更に、治験薬の投与を継続した患者の割合は、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較して、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で高かった（49.7% vs 29.0%）。

SERENA-6 試験の結果は、CDK4/6 阻害薬による一次治療を受けている患者において、病勢進行を待つのではなく *ESR1*m の発現時に AI からカミゼストラントへ早期に切り替えることが患者にベネフィットをもたらし、臨床的な病勢進行及び QoL 低下につながる治療抵抗性の抑制及び遅延によって内分泌療法による一次治療の効果を延長することを示した。

2.7.3.6　付録

該当なし。

第 2 部　CTD の概要

一般名：カミゼストラント

版番号：[redacted]

2.7.4　臨床的安全性
カミゼストラント

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 6
本概要で参照する試験 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1 安全性データに用いた試験の概要 10
2.7.4.1.1.2 安全性データの併合及び評価方法 15
2.7.4.1.1.3 安全性評価項目及び評価方法 16
2.7.4.1.1.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性の収集 17
2.7.4.1.1.3.2 その他の安全性評価データの収集及び記録 18
2.7.4.1.1.3.3 データの取扱い方法及び統計解析 19
2.7.4.1.1.3.4 IDMC 及び SRC 21
2.7.4.1.1.3.5 眼及び心臓に関する独立した EAC 21
2.7.4.1.1.4 安全性データを用いた個々の試験の記述 22
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 22
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 29
2.7.4.2 有害事象 32
2.7.4.2.1 有害事象の解析 32
2.7.4.2.1.1 よく見られる有害事象 39
2.7.4.2.1.2 重症度別の有害事象 44
2.7.4.2.1.3 治験薬に関連すると判断された有害事象 49
2.7.4.2.1.4 死亡 56
2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象 56
2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象 57
2.7.4.2.1.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 57
2.7.4.2.1.6.2 投与変更に至った有害事象 59
2.7.4.2.1.6.3 CSR で特定されたその他の重要な有害事象 62
2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 62
2.7.4.2.1.7.1 注目すべき有害事象 62
2.7.4.2.1.8 抗薬物抗体に関連する有害事象 70
2.7.4.2.1.9 副作用 70
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 75
2.7.4.3 臨床検査値の評価 75
2.7.4.3.1 血液学的検査 75
2.7.4.3.2 血液生化学的検査 76
2.7.4.3.3 尿検査 77
2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連する他の観察項目 77
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び身体所見 77

2.7.4.4.2　心電図 77
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 78
2.7.4.5.1　内因性要因 78
2.7.4.5.1.1　年齢の影響 79
2.7.4.5.1.2　人種の影響 79
2.7.4.5.1.3　民族の影響 80
2.7.4.5.1.4　病変部位の影響 80
2.7.4.5.1.5　進行癌に対する化学療法による前治療歴の影響 81
2.7.4.5.1.6　閉経状態の影響 82
2.7.4.5.1.7　ECOG PS の影響 82
2.7.4.5.2　外因性要因 82
2.7.4.5.3　薬物相互作用 82
2.7.4.5.3.1　薬物／食物との相互作用 82
2.7.4.5.3.2　薬物／エタノール相互作用 82
2.7.4.5.3.3　薬物相互作用 83
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 83
2.7.4.5.5　過量投与 83
2.7.4.5.6　薬物乱用 83
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 83
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 83
2.7.4.6　市販後データ 84
2.7.4.7　付録 84

表目次

表 1　試験番号、略称、及び第 5 部内の CSR の記載場所 7
表 2　本申請におけるカミゼストラントの安全性を支持する臨床試験の概要 11
表 3　安全性データの併合方法 15
表 4　本概要に示す安全性解析対象集団別の安全性評価項目 17
表 5　有害事象の評価基準 17
表 6　カミゼストラント／AI の曝露期間（SERENA-6 試験及び併合データ） 23
表 7　人口統計学的特性及びその他の特性の要約（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団） 30
表 8　有害事象の要約（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団） 34
表 9　カミゼストラント+パルボシクリブ群における有害事象の要約（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団） 35
表 10　カミゼストラント+ribociclib 群における有害事象の要約（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団） 36
表 11　カミゼストラント+アベマシクリブ群における有害事象の要約（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団） 37

表 12　最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）及び曝露期間で調整した発現率（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）..... 40
表 13　カミゼストラント+パルボシクリブで最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）及び曝露期間で調整した発現率（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）..... 41
表 14　カミゼストラント+ribociclib で最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）及び曝露期間で調整した発現率（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）..... 42
表 15　カミゼストラント+アベマシクリブで最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）及び曝露期間で調整した発現率（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）..... 43
表 16　最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び曝露期間で調整した発現率（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）..... 46
表 17　カミゼストラント+パルボシクリブで最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び曝露期間で調整した発現率（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）..... 47
表 18　カミゼストラント+ribociclib で最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び曝露期間で調整した発現率（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）..... 48
表 19　カミゼストラント+アベマシクリブで最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び曝露期間で調整した発現率（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）..... 48
表 20　最もよく見られたカミゼストラント／AI に関連すると判断された PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）..... 51
表 21　最もよく見られた CDK4/6 阻害薬に関連すると判断された PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）..... 52
表 22　最もよく見られたカミゼストラント／AI 及び CDK4/6 阻害薬の両方に関連すると判断された PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 8%以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）..... 54
表 23　カミゼストラント／AI の投与中止に至った有害事象（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）..... 58
表 24　カミゼストラント／AI、CDK4/6 阻害薬、及び LH-RH アゴニストの投与変更、減量、及び投与中断に至った有害事象の発現割合（SERENA-6 試験、安全性解析対象集団）..... 60
表 25　カミゼストラント／AI、CDK4/6 阻害薬、及び LH-RH アゴニストの投与変更、減量、及び投与中断に至った個々の CDK4/6 阻害薬別の有害事象の発現割合（SERENA-6 試験、安全性解析対象集団）..... 61
表 26　徐脈事象の要約（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）..... 64
表 27　眼科検査を受けた患者数（SERENA-6 試験）..... 67

表 28　視覚への影響の要約（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）..... 68
表 29　グループ化用語及び PT 別の副作用（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）..... 71
表 30　カミゼストラント+パルボシクリブで認められたグループ化用語及び PT 別の副作用（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）..... 72
表 31　カミゼストラント+ribociclib で認められたグループ化用語及び PT 別の副作用（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）..... 73
表 32　カミゼストラント+アベマシクリブで認められたグループ化用語及び PT 別の副作用（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）..... 74

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明（英語）	用語の説明（日本語）
AI	Aromatase inhibitor	アロマターゼ阻害薬
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
CDK4/6	Cyclin-dependent kinase 4/6	サイクリン依存性キナーゼ 4/6
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ctDNA	Circulating tumour DNA	血中循環腫瘍デオキシリボ核酸（DNA）
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DCO	Data cut-off	データカットオフ
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ΔQTcI	Change-from-baseline QTcI	QTcI のベースラインからの変化量
EAC	External Advisory Committee	専門家諮問委員会
EAIR	Exposure-adjusted incidence rate	曝露期間で調整した発現率
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	―
ER	Estrogen receptor	エストロゲン受容体
ER+	Estrogen receptor positive	エストロゲン受容体陽性
ESR1	ERα gene	エストロゲン受容体 α 遺伝子
*ESR1*m	Estrogen receptor alpha gene mutation	エストロゲン受容体 α 遺伝子変異
HER2-	Human epidermal growth factor receptor 2 negative	ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性
HR+	Hormone receptor positive	ホルモン受容体陽性
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
ISS	Integrated Summary of Safety	―
LH-RH	Luteinizing hormone releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬品用語集
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PR	ECG interval from the onset of the P wave (the onset of atrial depolarization) to the start of the QRS complex (the onset of ventricular depolarization)	心電図における P 波の開始（心房の脱分極の開始）から QRS 群の開始（心室の脱分極の開始）までの時間
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム

略語及び専門用語	用語の説明（英語）	用語の説明（日本語）
PS	Performance status	－
PT	Preferred Term	基本語
QRS	ECG interval measured from the beginning of the Q wave to the end of the S wave	心電図における Q 波の開始から S 波の終了までの時間
QT	ECG interval measured from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave	心電図における QRS 群の開始から T 波の終了までの時間
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	Fridericia 式を用いて補正した QT 間隔
QTcI	Individual-specific QT correction	患者毎の補正式により心拍数で補正した QT 間隔
SERD	Selective estrogen receptor degrader	選択的エストロゲン受容体分解薬
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SRC	Safety Review Committee	安全性評価委員会

本概要で参照する試験

表 1　　試験番号、略称、及び第 5 部内の CSR の記載場所

試験番号（略称）	試験名	DCO 日	第 5 部内の添付先
評価資料			
D8534C00001（SERENA-6 試験）	アロマターゼ阻害薬+CDK4/6 阻害薬による一次治療中に ctDNA 検査で *ESR1* 遺伝子変異が検出され、病勢進行が認められていない HR+/HER2-の転移乳癌患者を対象として、AZD9833（次世代経口 SERD）+CDK4/6 阻害薬への切り替えをアロマターゼ阻害薬（レトロゾール又はアナストロゾール）+CDK4/6 阻害薬継続投与と比較して評価する、第 III 相無作為化二重盲検試験－ctDNA に基づいた早期切り替え試験	2024 年 11 月 28 日	5.3.5.1.1

表 1　　試験番号、略称、及び第 5 部内の CSR の記載場所

試験番号（略称）	試験名	DCO 日	第 5 部内の添付先
D8530C00001（SERENA-1 試験）	ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌の女性患者を対象とした AZD9833 の単剤療法又は併用療法について検討する第 I 相用量漸増・規模拡大試験 以下のパートを含む： パート A 及び B：カミゼストラント単剤療法 パート C 及び D：カミゼストラント+パルボシクリブ パート G 及び H：カミゼストラント+アベマシクリブ パート K 及び L：カミゼストラント+ribociclib	パート A 及び B、並びにパート C 及び D：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 パート G 及び H、並びにパート K 及び L：2024 年 9 月 16 日	5.3.3.2.2 5.3.3.2.3 5.3.3.2.4 5.3.3.2.5 5.3.3.2.6
D8530C00006（国内第 I 相試験）	日本人女性の ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者を対象として、AZD9833 の安全性、忍容性、薬物動態及び抗腫瘍効果を評価する非盲検第 I 相試験	2022 年 6 月 15 日	5.3.3.2.1
参考資料			
D8530C00002（SERENA-2 試験）	ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌の女性患者を対象として、AZD9833 経口投与の有効性及び安全性をフルベストラントと比較するランダム化非盲検並行群間多施設共同第 II 相試験	2022 年 8 月 30 日	5.3.5.4.1
D8530C00007（中国第 I 相試験）	中国人の ER 陽性 HER2 陰性転移乳癌患者を対象とした AZD9833 単剤療法及びパルボシクリブ又はエベロリムスとの併用療法の第 I 相用量漸増・規模拡大試験	2023 年 9 月 7 日	5.3.3.2.7

2.7.4.1　　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本概要では、申請効能・効果において、AZD9833（以下、カミゼストラント）を CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）と併用投与したときのベネフィット・リスクプロファイルの評価を裏付ける安全性及び忍容性データを示す。

カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）との併用投与は、内分泌療法による一次治療中に *ESR1*m が発現した HR+/HER2-局所進行又は転移乳癌を有する成人患者を対象とした治療に適応される。

本申請は、実施中の第 III 相試験である D8534C00001 試験（以下、SERENA-6 試験）に基づいており、本概要の安全性評価に関する主要データを示す。安全性データを補足するため、D8530C00001 試験（以下、SERENA-1 試験）、D8530C00002 試験（以下、SERENA-2 試験）、

D8530C00006 試験（以下、国内第 I 相試験）、及び D8530C00007 試験（以下、中国第 I 相試験）から得られたデータを示す。

カミゼストラントは、次世代経口 SERD であり、完全 ER 拮抗薬である。非臨床試験では、カミゼストラントは野生型ヒト *ESR1* 遺伝子（*ESR1*wt）及び *ESR1*m 患者由来異種移植モデルにおいて強力かつ選択的な ER 分解、完全な ER 拮抗作用、及び顕著な抗腫瘍作用を示し、ER 制御遺伝子発現を調節した（Lawson et al 2023）。第 I 相及び第 II 相臨床試験でも、前治療歴を有する HR+/HER2-の進行乳癌患者（*ESR1*m を有する患者を含む）を対象としたカミゼストラントの単剤療法又は CDK4/6 阻害薬との併用療法は、有望な臨床活性及び良好な安全性プロファイルを有することが示された（Baird et al 2024、Hamilton et al 2024、Oliveira et al 2022、Oliveira et al 2024、及び Turner et al 2023）。

*ESR1*m はエストロゲン受容体 α のリガンド結合ドメインに影響を及ぼし、エストロゲン非依存性の ER シグナル伝達を活性化させ、AI の効果を無効化する。臨床では、*ESR1*m は AI に対する耐性獲得に関連しており、進行乳癌で AI による治療を受けている患者で最もよく見られる。病勢進行後の腫瘍は多様な耐性機序を有し、腫瘍量が多い場合も多く、たとえ SERD 等の新規薬剤による介入を行ったとしても耐性を示す可能性が高い。そのため、病勢進行が認められる前の早期介入は治療上有利になる可能性がある。第 III 相 SERENA-6 試験（評価資料）では、患者は基盤となる内分泌療法を AI から強力な次世代経口 SERD であるカミゼストラントに切り替えた。このアプローチにより、内分泌療法+CDK4/6 阻害薬による一次治療の期間を最大化し、内分泌療法抵抗性の発現、臨床的な病勢進行、及び生活の質（QoL）の低下を遅延させ、よりよい転帰につながる可能性がある。

安全性に関連する非臨床所見

雌雄の生殖器（マウス、ラット、及びイヌ）、副腎（ラット及びマウス）、及び下垂体（マウス）で、カミゼストラントの薬理作用に関連する影響が認められた。長期反復投与試験では、ラット及びイヌの卵巣で過形成（ラットの顆粒膜細胞及びイヌの性索間質）並びに良性顆粒膜細胞腫が認められ、イヌ 1 匹の精巣で間質（ライディッヒ）細胞腺腫が認められた。大部分の所見は、閉経後の女性、又は LH-RH アゴニストを投与される閉経前及び閉経期の女性若しくは男性には関連しないと考えられる。

ラット及び／又はマウスでマクロファージ集簇（肺、脾臓、胸腺、及び腸間膜リンパ節）並びに空胞化（肝臓の胆管上皮）が認められた。ラットの肺におけるマクロファージ集簇はリン脂質症であることが確認され、1 カ月間の投与後に回復した。しかし、臨床用量 75 mg で観察される曝露量である約 60 倍の血漿中総曝露量（AUC）を 6 カ月間投与した試験では、雌ラットに認められた所見は有害と判断された。

非臨床作用機序試験の結果は、洞房結節の過分極活性化環状ヌクレオチド依存性（HCN）チャネル電流／ペースメーカー電流をカミゼストラントが減少させることにより心拍数が減少するという仮説と一貫している。

有色ラットを用いた網膜電図による網膜機能の評価では、暗順応下の b 波の振幅の減少（桿体双極細胞活性の低下を示す）並びに明順応下の b 波の振幅及び潜時の増加が示された。これらの影響は可逆的であり、眼構造の損傷を伴わず（光学顕微鏡による評価）、臨床用量 75 mg で認められる約 5 倍のカミゼストラント血漿中遊離濃度で認められた。

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

遺伝子改変ラットを用いた胚・胎児発生試験において、着床期から器官形成期までのカミゼストラント投与は、胚胎期の生存、成長、又は発生に影響を及ぼさなかったが、着床から分娩及び授乳まで投与したところ、妊娠期間の延長、分娩困難、並びに出生児の生存及び成長障害が認められた。

既承認の SERD の既知の毒性

現在、*ESR1*m を特異的に標的とする既承認薬は elacestrant（本邦未承認）のみであり、1 ライン以上の内分泌療法後に病勢進行が認められた進行乳癌患者における *ESR1*m を標的とする新規の内分泌療法薬である。elacestrant で最もよく見られる臨床検査値異常を含む副作用（発現割合 10%超）は、筋骨格痛、悪心、コレステロール増加、AST 増加、トリグリセリド増加、疲労、ヘモグロビン減少、嘔吐、ALT 増加、ナトリウム減少、クレアチニン増加、食欲減退、下痢、頭痛、便秘、腹痛、ほてり、及び消化不良である（elacestrant の米国添付文書参照）。

その他、臨床開発段階の新規の SERD が複数あり、安全性プロファイルデータが得られつつある。

2.7.4.1.1.1　安全性データに用いた試験の概要

本概要で安全性データの解析に用いた全ての試験の概要を表 2 に示す。

表 2　　本申請におけるカミゼストラントの安全性を支持する臨床試験の概要

試験名 （DCO）	デザイン及び患者集団	治験薬及び対照薬 （用量、投与経路、及びレジメン）	重要な評価項目	投与例数 （投与群別）
評価資料				
D8534C00001 試験 SERENA-6 試験 （2024 年 11 月 28 日）	第 III 相、ランダム化、並行 2 群間、二重盲検、多施設共同 AI+CDK4/6 阻害薬による一次治療中に *ESR1*m が検出され、病勢進行が認められていない HR+/HER2-局所進行又は転移乳癌患者	**カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群：** カミゼストラント（75 mg、1 日 1 回経口投与）+CDK4/6 阻害薬（アベマシクリブ、パルボシクリブ、又は ribociclib を継続し、*ESR1*m の検出時と同用量で維持）+AI のプラセボ **AI+CDK4/6 阻害薬群：** AI（アナストロゾール 1 mg、1 日 1 回経口投与又はレトロゾール 2.5 mg、1 日 1 回経口投与を継続）+CDK4/6 阻害薬（アベマシクリブ、パルボシクリブ、又は ribociclib を *ESR1*m の検出時と同用量で継続投与）+カミゼストラントのプラセボ 注：閉経前若しくは閉経期の女性患者又は男性患者全例（医学的に適切な場合）は、投与期間中に LH-RH アゴニスト（ゴセレリン又はリュープロレリン）を月 1 回併用投与した。	主要：PFS（治験責任［分担］医師による評価） 副次：2 回目の進行又は死亡までの期間（PFS2）、OS、ORR、CBR_{24}、化学療法フリーの生存期間、最初の後治療開始又は死亡までの期間（TFST）、2 回目の後治療開始又は死亡までの期間（TSST）、乳腺及び腕の症状の TTD、疼痛の TTD、身体機能の TTD、薬物動態、安全性及び忍容性（有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、及び眼科検査を含む）	ランダム化：315 例 投与：310 例 カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群：155 例 AI+CDK4/6 阻害薬群：155 例
D8530C00001 試験 SERENA-1 試験 （パート A 及び B、並びにパート C 及び D［20■年■月■日］、パート G 及び H、並びにパート K 及び L［2024 年 9 月 16 日］）	ヒト初回投与第 I 相、非盲検、多施設共同、マルチコホート、用量漸増・規模拡大 進行癌に対する 1 ライン以上の内分泌療法後に病勢進行した ER+/HER2-進行乳癌を有する女性患者	**パート A（用量漸増期）：**閉経前及び閉経後の患者：5 コホート（カミゼストラント 25、75、150、300、又は 450 mg、1 日 1 回経口投与） **パート B（規模拡大期）：**閉経前：カミゼストラント 300 mg、1 日 1 回経口投与、閉経後：カミゼストラント 75、150、又は 300 mg、（1：1：1）、1 日 1 回経口投与 **パート C（用量漸増期）：**閉経前及び閉経後の患者：3 コホート（カミゼストラント［75、150、又は 300 mg、1 日 1 回経口投	主要：安全性及び忍容性（有害事象、DLT、臨床検査値、心電図を含む） 副次：有効性（ORR、DoR、CBR_{24}、腫瘍径の変化率、PFS）、薬物動態（単回投与及び反復投与）、バイオマーカーの変化	パート A：62 例 パート B：46 例 パート C：36 例 パート D：42 例 パート G：28 例 パート H：25 例 パート K：30 例 パート L：30 例

表 2　　本申請におけるカミゼストラントの安全性を支持する臨床試験の概要

試験名 （DCO）	デザイン及び患者集団	治験薬及び対照薬 （用量、投与経路、及びレジメン）	重要な評価項目	投与例数 （投与群別）
		与］+パルボシクリブ［125 mg、1 日 1 回経口投与を 21 日間、7 日間休薬］） **パート D（規模拡大期）：**閉経前の患者：カミゼストラント（300 mg、1 日 1 回経口投与）+パルボシクリブ（125 mg、1 日 1 回経口投与を 21 日間、7 日間休薬）、閉経後の患者：カミゼストラント（75、150、又は 300 mg、1 日 1 回経口投与）+パルボシクリブ（125 mg、1 日 1 回経口投与を 21 日間、7 日間休薬） **パート G（用量漸増期）：**閉経前及び閉経後の患者：2 コホート（カミゼストラント［75 又は 150 mg、1 日 1 回経口投与］+アベマシクリブ［150 mg、1 日 2 回経口投与］） **パート H（規模拡大期）：**閉経前及び閉経後の患者：2 コホート（カミゼストラント［75 又は 150 mg、1 日 1 回経口投与］+アベマシクリブ［150 mg、1 日 2 回経口投与］） **パート K（用量漸増期）：**閉経前及び閉経後の患者：2 コホート（カミゼストラント［75 mg、1 日 1 回経口投与］+ribociclib［400 又は 600 mg、1 日 1 回経口投与を 21 日間、7 日間休薬］） **パート L（規模拡大期）：**閉経前及び閉経後の患者：2 コホート（カミゼストラント［75 mg、1 日 1 回経口投与］+ribociclib［400 又は 600 mg、1 日 1 回経口投与を 21 日間、7 日間休薬］）		

表 2　　本申請におけるカミゼストラントの安全性を支持する臨床試験の概要

試験名 （DCO）	デザイン及び患者集団	治験薬及び対照薬 （用量、投与経路、及びレジメン）	重要な評価項目	投与例数 （投与群別）
D8530C00006 試験 国内第 I 相試験 （2022 年 6 月 15 日）	第 I 相、非盲検 根治目的の治療に適応しない内分泌療法抵抗性の ER+/HER2-進行乳癌を有する日本人女性患者	**コホート 1**：カミゼストラント（150 mg、1 日 1 回経口投与）（忍容性評価） **コホート 2**：カミゼストラント（75 mg、1 日 1 回経口投与）（探索的研究）	主要：安全性及び忍容性（DLT［コホート 1］、有害事象、心電図、臨床検査値、バイタルサインを含む） 副次：ORR、DoR、CBR_{24}、PFS、腫瘍径の変化率、及び薬物動態（初回投与及び反復投与）	合計：10 例 コホート 1：3 例 コホート 2：7 例
参考資料（第 II 相試験［有効性解析、安全性併合解析、及び臨床薬理解析を実施］）				
D8530C00002 試験 SERENA-2 試験 （PFS の主要解析：2022 年 8 月 30 日、 イベント発現割合が 50%に達した時点の OS 解析：20■年▮月■日、 安全性併合解析：20■年■月▮日）	第 II 相、ランダム化、非盲検、並行群間、多施設共同 フルベストラントによる治療に適しており、進行癌に対する 1 ラインまでの内分泌療法及び／又は 1 ラインまでの化学療法の前治療歴のある ER+/HER2-進行乳癌を有する閉経後女性患者	カミゼストラント（75 mg、1 日 1 回経口投与） カミゼストラント（150 mg、1 日 1 回経口投与） カミゼストラント（300 mg、1 日 1 回経口投与） フルベストラント（500 mg、筋肉内投与、Day 1、Day 15、Day 29、及びその後 4 週間毎に 1 回）	主要：PFS 副次：ORR、DoR、腫瘍径の変化率、OS、CBR_{24}、薬物動態、薬力学、健康関連 QoL、安全性及び忍容性（有害事象、心電図、臨床検査値、バイタルサインを含む）	合計：240 例 カミゼストラント 75 mg：74 例 カミゼストラント 150 mg：73 例 カミゼストラント 300 mg：20 例 [a] フルベストラント 500 mg：73 例
参考資料（第 I 相試験［安全性併合解析及び臨床薬理解析を実施］）				
D8530C00007 試験 中国第 I 相試験 （2023 年 9 月 7 日）	第 I 相用量漸増・規模拡大 ER+/HER2-転移乳癌を有する中国人患者	**パート A**：コホート 1：カミゼストラント単剤療法（開始用量 75 mg、1 日 1 回経口投与） コホート 2：カミゼストラント単剤療法（拡大用量 150 mg、1 日 1 回経口投与） **パート B**：コホート 1：カミゼストラント単剤療法（パート A で選択したカミゼストラントの用量）	主要：単剤療法の安全性及び忍容性（DLT［パート A］、有害事象、心電図、臨床検査値、バイタルサイン、単回投与及び反復投与時の薬物動態） 副次：併用療法の安全性及び忍容性（有害事象、心電図、臨床検査値、バイタルサインを含む）、併用療法の単回投与及び反復投与時の薬物動態、ORR、DoR、CBR_{24}、PFS、腫	合計：30 例 **パート A** コホート 1：3 例 コホート 2：4 例 **パート B** [b] コホート 1：（カミゼストラント 75 mg）：12 例

表 2　　本申請におけるカミゼストラントの安全性を支持する臨床試験の概要

試験名 （DCO）	デザイン及び患者集団	治験薬及び対照薬 （用量、投与経路、及びレジメン）	重要な評価項目	投与例数 （投与群別）
		コホート 2（任意）：カミゼストラント+パルボシクリブ（125 mg、1 日 1 回経口投与を 21 日間、その後 7 日間休薬） コホート 3（任意）：カミゼストラント（パート A 75 mg、1 日 1 回経口投与から選択）+エベロリムス（5 mg、1 日 1 回経口投与）	瘍径の変化率	コホート 3：12 例

[a]　カミゼストラント 300 mg 群の組入れは 20■年■月に終了し、本投与群に参加中の患者は治験薬の投与を継続した。

[b]　パート A のカミゼストラント 75 mg 群の患者は、パート A 及びパート B のカミゼストラント 75 mg 群（コホート 1）として集計した。

CBR_{24}：24 週時の臨床ベネフィット率、DoR：奏効期間、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、TTD：悪化までの期間

2.7.4.1.1.2　安全性データの併合及び評価方法

申請効能・効果におけるカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の安全性及び忍容性データの主要解析は、第 III 相試験である SERENA-6 試験の事前に計画された中間解析（DCO1）のデータ（カットオフ日：2024 年 11 月 28 日）に基づいている。本申請の安全性情報を裏付けるために用いた臨床試験データの併合方法の概要を表 3 に示す。併合した安全性データは以下の 2 つの集団で構成する。

- **カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬投与併合集団**：併用投与併合集団には、同一の併用療法（カミゼストラント 75 mg 1 日 1 回+全 CDK4/6 阻害薬、すなわち、カミゼストラント+パルボシクリブ、カミゼストラント+ribociclib、及びカミゼストラント+アベマシクリブ）を評価した SERENA-6 試験及び SERENA-1 試験（パート C、D、G、H、K、及び L）の安全性データを含めた。カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の併合データは、個々の CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）別にも示した。
- **カミゼストラント単剤投与併合集団**：カミゼストラント単剤投与併合集団には、SERENA-1 試験（パート A 及び B）、SERENA-2 試験、並びに国内及び中国第 I 相試験の安全性データを含めた。

表 3　　安全性データの併合方法

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

第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.1.1a 及び Table 2.7.4.1.1b から引用

併合データの解析には、有害事象及び臨床検査値の併合解析も含めた。比較解析のため、併合データと SERENA-6 試験の安全性データを並べて提示する。本申請における併合解析は、適切な解析対象集団を対象とし、十分な規模を有し、有害事象を評価してその特徴を明らかにする、又は新たな安全性シグナルの可能性を得るために必要とされる十分な投与期間を有していた。

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

2.7.4.1.1.3　安全性評価項目及び評価方法

本概要では、SERENA-6 試験及び併合データに含まれる他の試験の安全性解析対象集団（すなわち、カミゼストラント 75 mg 1 日 1 回投与を 1 回以上受けた患者[1]）を対象に安全性を評価した。安全性評価項目の要約を表 4 に示す。本概要の安全性解析のために収集した安全性評価項目及び評価方法は以下の項に簡潔に説明し、詳細は ISS の統計解析計画書に示す（第 5 部 3.5.3 項参照）。

なお、個々の試験におけるデータ収集方法は類似しており、安全性評価項目の有意義な比較が可能である。

[1] SERENA-6 試験において、データの盲検解除後、AI+CDK4/6 阻害薬群にランダムに割り付けられた 1 例が、治験薬キットの誤交付により、カミゼストラントに対応するプラセボではなくカミゼストラントの投与を 1 サイクル受けたことが判明した。統計解析計画書に従うと、当該患者は安全性解析においてカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群に含めるべきであるが、intention-to-treat（ITT）の原則に基づき AI+CDK4/6 阻害薬群として解析した。

表 4　　本概要に示す安全性解析対象集団別の安全性評価項目

Safety variable	SERENA-6 (combined and individual CDK4/6 inhibitor)	Pooled data	
		Combination therapy [a]	Monotherapy
Exposure to study drug	✓	✓	✓
Demographic and other baseline characteristics	✓	✓	✓
Adverse events			
Overall summary by category	✓	✓	✓
Common AEs	✓	✓	✓
AEs of CTCAE Grade 3 or higher	✓	✓	✓
SAEs	✓	✓	✓
Deaths	✓	✓	✓
AEs leading to dose discontinuation	✓	✓	✓
AEs leading to dose interruption	✓	✓	✓
AEs leading to dose reduction	✓	✓	✓
AESIs	✓	✓	✓
Clinical laboratory evaluations (haematology, clinical chemistry): CTCAE grade shifts from baseline	✓	✓	✓
Vital signs, physical findings, and ECGs [b]	✓		

[a] Combination therapy includes both- camizestrant + CDK4/6 inhibitor (combined palbociclib, ribociclib, or abemaciclib) and camizestrant + individual CDK4/6 inhibitor

[b] Presented at pivotal study level (not pooled)

2.7.4.1.1.3.1　人口統計学的特性及びベースライン特性の収集

各併合集団における、以下の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を記述的に要約した：人口統計学的特性の詳細（年齢、性別、人種、及び民族）、体重、病変部位、化学療法による前治療歴、閉経状態、CDK4/6 阻害薬による前治療歴、及び ECOG PS。

有害事象データの収集及び記録

本概要で併合した個々の試験において、有害事象の記録の際に用いた基準を表 5 に要約する。

表 5　　有害事象の評価基準

基準	定義
有害事象の定義	有害事象とは、治験薬が投与された患者又は臨床試験の患者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと（評価対象の悪性腫瘍の病勢進行を除く）をいい、必ずしも当該治験薬の投与との因果関係の有無は問わないものである。すなわち有害事象とは、治験薬の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状（悪心、胸痛を含む）、若しくは疾患のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない。

表 5　　有害事象の評価基準

基準	定義
有害事象の報告期間	本概要における有害事象の併合解析は、全ての試験から得られた全ての有害事象に基づいて行った。カミゼストラント／AI+CDK4/6 阻害薬の併用療法を受けた患者における有害事象は、カミゼストラント若しくは AI（アナストロゾール若しくはレトロゾール）又は CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、若しくはアベマシクリブ）の初回投与日のうちいずれか早い日からカミゼストラント／アナストロゾール又はレトロゾールの最終投与後 28 日以内に発現若しくは悪化した（治験責任［分担］医師による重症度の変更報告に基づく）事象と定義した。カミゼストラント単剤療法を受けた患者における有害事象についても、AI 及び CDK4/6 阻害薬の規定を除き、同様の定義とした。SERENA-2 試験及び SERENA-6 試験では、有害事象は次の抗癌治療を開始する前に発現した事象に限定した。
収集した有害事象の変数	各有害事象について収集した変数は、有害事象名（医師記載用語）、有害事象の発現日及び消失日、最大 CTCAE グレード、有害事象の重篤性、治験責任（分担）医師の判定による治験薬との因果関係（「あり」又は「なし」）、治験薬に関する処置、並びに有害事象の転帰とした。
有害事象のコード化	有害事象データのコーディングには最新版の MedDRA を使用した。過去のバージョンの MedDRA で報告された試験データは、統合のためバージョンを更新した。
有害事象の重症度の記録	SERENA-1 試験では CTCAE Version 4.0 を用いたのに対し、中国及び国内第 I 相試験、SERENA-2 試験、並びに SERENA-6 試験では CTCAE Version 5.0 を用いた。本概要で報告された有害事象は、各試験で治験責任（分担）医師が記録した時点の CTCAE グレード分類を示した。試験間での CTCAE のバージョンの差は有害事象の要約の解釈に影響を及ぼさないと考えられた。
因果関係の評価	全ての試験において、治験責任（分担）医師によるカミゼストラントとの関連性評価を収集した。SERENA-6 試験では、CDK4/6 阻害薬及び AI についても関連性評価を収集した。 治験責任（分担）医師は治験薬と各有害事象との因果関係を評価し、「有害事象は治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると考えるか」の質問に「はい」又は「いいえ」で回答した。
有害事象による治験薬投与に対する処置	全ての試験において、カミゼストラントの投与中止に至った有害事象が報告された。投与管理ガイドラインに沿った措置として、全ての試験で「変更なし」、「減量」、「投与中断」、「投与中止」、及び「該当なし」が認められた。

2.7.4.1.1.3.2　その他の安全性評価データの収集及び記録

血液学的検査及び血液生化学的検査の臨床検査データは併合し、バイタルサイン、身体所見、及び心電図データは併合しなかった。全ての評価データは、全試験の投与期間を通じて、スクリーニング時及び必要に応じて定期的に測定した。

全ての試験において、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及び身体所見のベースラインからの悪化は、それらが重篤な有害事象の基準のいずれかを満たす場合、DLT（SERENA-1 試験及

び中国第 I 相試験のパート A のみ）が治験薬投与の中止理由である場合又は治験責任（分担）医師が臨床的に重要と判断した場合を除き、有害事象として報告されなかった。

2.7.4.1.1.3.3　データの取扱い方法及び統計解析

報告された有害事象、血液学的検査、及び血液生化学的検査について、安全性及び忍容性の併合データを評価した。検定を用いた正式な統計比較は実施しなかった。

連続変数は、測定値を用いて要約し、適用可能な場合はベースラインからの変化量を用いて要約した。要約には、患者数（n）、平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値を含めた。

カテゴリー変数は、対象集団、試験の投与群、又は試験に対して、カテゴリー内で患者数及び割合を用いて要約した。カテゴリー変数によっては、シフトテーブルを用いて、ベースラインからの変化を要約した。

解析対象集団

併合データにおける患者の適格性基準及び安全性評価対象例数を表 3 に示す。

医薬品への曝露期間及び人口統計学的データ

医薬品への曝露期間は各試験で算出し、SERENA-6 試験の統計解析計画書に詳述されている計算式を用いて月単位に換算した（SERENA-6 試験の CSR Appendix 16.1.9 参照）。これらの試験における曝露期間の算出方法は ISS の統計解析計画書を参照のこと（第 5 部 3.5.3 項）。

全試験の投与期間における人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（年齢、性別、人種、民族、体重、病変部位、進行癌に対する化学療法による前治療歴、閉経状態、及び進行癌に対する CDK4/6 阻害薬による前治療歴）を併合集団毎に記述的に要約した。データは可能な限り併合したが、特性によっては、データが収集されなかったため利用できなかったか、試験の選択基準／除外基準に違いがあったため併合しなかった。併合データに含まれる全ての試験が HR+/ER+、HER2-進行乳癌患者を対象としたが、第 I 相試験には概して進行癌に対してより多くの前治療を有する患者が含まれていた。一方、SERENA-6 試験では進行癌に対して化学療法は 1 ラインのみが許容され、試験への組入れ時に AI+CDK4/6 阻害薬による一次治療を受けており、治療効果を示していた患者を対象とした（詳細は 2.7.4.1.3 項参照）。

有害事象

カミゼストラント／AI+CDK4/6 阻害薬の併用療法を受けた患者における有害事象は、カミゼストラント若しくは AI（アナストロゾール若しくはレトロゾール）又は CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、若しくはアベマシクリブ）の初回投与日のうちいずれか早い日からカミゼストラント／アナストロゾール又はレトロゾールの最終投与後 28 日以内に発現若しくは悪化した（治験責任［分担］医師による重症度の変更報告に基づく）事象と定義した。カミゼストラント単剤療法を受けた患者における有害事象についても、AI 及び CDK4/6 阻害薬の規定を除き、同様の定義とした。SERENA-2 試験及び SERENA-6 試験では、有害事象は次の抗癌治療を開始する前に発現した事象に限定した。

有害事象及び重篤な有害事象、投与変更（投与中断又は減量［カミゼストラント／AI、該当する場合］）に至った有害事象若しくはカミゼストラント／AI の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、注目すべき有害事象、並びに副作用として特定された有害事象全体の発現割合は、MedDRA PT 及び／又は CTCAE グレードに基づき、患者数（n）、割合（%）、及び曝露期間で調整した発現率別に記述的に要約した。

曝露期間で調整した発現率（100 患者年あたり）は、1 件以上の有害事象が発現した患者数を、各患者のリスク時の曝露期間を合計したリスク時の総曝露期間（日数）で除し、100 患者年あたりの発現率として 365.25 × 100 を乗じて算出した。有害事象を発現しなかった患者では、リスク時の曝露期間は投与期間と同じであった。一方、1 件以上の有害事象が発現した患者のリス

ク時の曝露期間は、初回投与日から初回発現日までの期間とした。初回事象が最終投与後 28 日以内に発現した場合、リスク時の曝露期間は投与期間を上限とした。

注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、カミゼストラントの安全性プロファイルを更に理解するために科学的及び医学的な観点から注目すべき事象であり、慎重な経過観察と治験責任（分担）医師からアストラゼネカ社への迅速な連絡を必要とした。カミゼストラントの臨床開発プログラムにおいて、徐脈事象及び視覚への影響がカミゼストラントのリスクとして特定され、更なるリスク評価のため注目すべき有害事象として規定された。

他に指定がない限り、徐脈事象及び視覚への影響の事象についてグループ化用語及び PT 別に注目すべき有害事象の一覧表を作成した。また、注目すべき有害事象は、グループ化用語毎に、発現までの期間、注目すべき有害事象の持続期間、及び最大 CTCAE グレード等の重要なデータを含む表を作成し、特徴をより明らかにすることとした。

注目すべき有害事象毎のグループ化した PT の一覧については、ISS Table 2.7.4.4.1 を参照のこと（第 5 部 3.5.3 項）。

副作用として特定した有害事象

SERENA-6 試験で発現した有害事象の投与群別の発現割合の要約表が得られた後に、副作用の選定を実施した。

副作用の特定方法を以下に示す。

1　SERENA-6 試験においてカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で発現割合が 10%（又は他の適切な閾値）以上の有害事象のうち、投与群間の差が 5%（又は他の適切な閾値）以上の全ての有害事象（PT 別）を潜在的副作用と判断し、臨床的検討の対象とした。

2　同様のアプローチをグレード 3～4 以上の事象のみに適用し、2%（又は他の適切な閾値）の差を用いて潜在的副作用の選定を実施した。

3　SERENA-6 試験、SERENA-1 試験、SERENA-2 試験、中国第 I 相試験、及び国内第 I 相試験の全ての安全性データについて臨床的検討を行い、上記の選定方法で選定されなかった副作用候補を特定した（発現割合が非常に低い副作用候補、1 例のみ又は SERENA-1 試験、SERENA-2 試験、中国第 I 相試験、及び国内第 I 相試験のみで報告された副作用候補等）。これらの副作用は、医学的に関連があると考えられ、治験薬に関連すると疑われる場合、副作用の一覧表に追加した。

臨床検査評価

臨床検査に関する併合データの解析は、投与期間中に収集したデータに基づいて実施した（報告期間の定義は表 5、臨床検査値異常のグレード分類は該当する CTCAE のバージョン参照）。臨床検査に関する併合データは、血液学的検査値及び血液生化学的検査値のみで臨床的に重要な最大変化量を中心に示した。

基準値は各実施医療機関での基準値を用いた。ベースラインは、治験薬投与開始前／ランダム化前（適宜）に得られた評価項目のうち、欠測していない最終測定値、すなわち治験薬投与開始前の最終結果と定義した。同日に 2 回の評価を記録し、1 回は測定時間を記録し、もう 1 回は測定時間を記録しなかった場合は、測定時間を記録した回をベースラインとして選択した。

バイタルサイン及び心電図所見

臨床的に重要な心電図所見及びバイタルサインの記述的解析の結果は併合せず、試験毎に示した。

眼科検査

SERENA-6 試験では眼科検査を実施した。詳細は、2.7.4.2.1.7.1.2 項を参照のこと。

部分集団解析

年齢、人種、民族、病変部位、化学療法による前治療歴、閉経状態、CDK4/6 阻害薬による前治療歴、及び ECOG PS に関する併合データに対して、部分集団解析を実施した。

以下に示す有害事象の要約表について、部分集団解析を実施した。

- 曝露期間
- 有害事象のカテゴリー別発現状況
- SOC 及び PT 別の有害事象及び発現割合
- PT 別の最大 CTCAE グレード 3 以上の有害事象
- SOC 及び PT 別の重篤な有害事象及び発現割合
- SOC 及び PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象
- SOC 及び PT 別の死亡に至った有害事象及び発現割合
- グループ化用語及び PT 別の注目すべき有害事象及び発現割合

2.7.4.1.1.3.4　IDMC 及び SRC

SERENA-6 試験では、独立した専門家で構成される IDMC を用いて患者の安全性を継続的に評価した。IDMC は、試験開始後約 6 カ月、その後は 6 カ月に 1 回、安全性データをレビューし、安全性の所見に基づいて試験の継続を勧告した。

中間解析では、IDMC は非盲検下での有効性データをレビューし、中間解析の境界に到達しているか否かをアストラゼネカ社に通知した。

また、有効性の中間解析及び定期的な安全性モニタリングに加え、IDMC は SERENA-1 試験におけるカミゼストラント+アベマシクリブ併用投与コホート及びカミゼストラント+ribociclib 併用投与コホートのベネフィット・リスク解析について適宜報告を受け、本試験の組入れ期間中にアベマシクリブ及び ribociclib 併用投与コホートを含めることの受入れ可能性を確認した。

SERENA-1 試験、並びに国内及び中国第 I 相試験では、用量漸増（SERENA-1 試験で用量漸増が必要な場合は用量及び投与回数の変更を含む）及びコホート／規模拡大（国内第 I 相試験ではコホート 1）に関する全ての決定を SRC が主導した。

SERENA-2 試験では、中間解析時、計画に沿った試験継続、無益性によるカミゼストラントの 1 つ（又は複数）の用量レベルにおける検討中止、又は今後の試験計画の前倒しに関する勧告を IDMC より得た。SERENA-6 試験でも SRC が PFS の主要解析まで 6 カ月毎に、その後は SRC の判断により、患者の安全性を評価した。

2.7.4.1.1.3.5　眼及び心臓に関する独立した EAC

アストラゼネカ社は、SERENA-6 試験を含むカミゼストラントの第 III 相盲検化試験を支援する目的で、世界的に著名かつ経験豊富な眼科医、心臓専門医、及び乳癌専門医（カミゼストラントの第 I 相試験以降の臨床試験の経験を有する癌専門医）を含む、眼及び心臓に関する独立した EAC を、IDMC に加えて別途設置した。これらの EAC は、有害事象並びに特定の心臓及び眼に関するデータを独立して評価することができることとした。アストラゼネカ社は、定期的に EAC と協議し、試験期間中、EAC と協議の上で眼及び心臓に関して適切かつ包括的な評価を行い、治験責任（分担）医師が有害事象を適切に報告するためのガイダンスを作成した（PT の選択／記

載内容／適切なグレード判定等）。アストラゼネカ社は、試験開始時及び実施中、これらの EAC と定期的に協議した。

2.7.4.1.1.4　安全性データを用いた個々の試験の記述

申請効能・効果に最も関連性の高い有効性及び安全性データが得られた SERENA-6 試験の記述については、2.7.3 項を参照のこと。個々の試験の概要は、2.7.6 項を参照のこと。

評価資料及び参考資料の詳細なデータは、個々の CSR（SERENA-6 試験、SERENA-1 試験、国内及び中国第 I 相試験、並びに SERENA-2 試験）を参照のこと。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

SERENA-6 試験及び併合データにおける治験薬の曝露状況を表 6 に示す。

SERENA-6 試験

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

また、カミゼストラントの総投与期間と実投与期間は同程度であり、投与中断期間は最小限であったことが示された。

カミゼストラントと AI の相対用量強度の中央値は同程度であり、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 99.55%、AI+CDK4/6 阻害薬群で 99.68%であった。全 CDK4/6 阻害薬、LH-RH アゴニスト、及び個々の CDK4/6 阻害薬の相対用量強度の中央値（パルボシクリブ：97.60% vs 99.70%、ribociclib：各群 100.00%、及びアベマシクリブ：98.98% vs 99.12%）は、投与群間で同程度であった。これらのデータから、カミゼストラントの併用投与の忍容性プロファイルは良好であり、AI からカミゼストラントへの切替えは、パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブの投与量に影響を及ぼさないことが示唆された。

詳細は、SERENA-6 試験の CSR 12.1 項を参照のこと。

併合データ

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

CDK4/6 阻害薬併合集団における個々の CDK4/6 阻害薬の曝露期間については、第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.2.1a を参照のこと。

表 6　　カミゼストラント／AI の曝露期間（SERENA-6 試験及び併合データ）

	SERENA-6		Pool	
Treatment Duration	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	AI + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263)	Camizestrant monotherapy (N = 117)
Total (intended) treatment duration (months) - Camizestrant/AI + Any CDK4/6 inhibitor [a]				
n	155	155	263	0
Mean	11.2	7.7	9.9	NE
SD	7.16	5.33	7.83	NE
Median	10.1	6.2	8.3	NE
Min	0	1	0	NE
Max	33	26	41	NE
Total treatment years [b]	144.9	99.0	217.7	0
Total (intended) treatment duration (months) - Camizestrant/AI [c]				
n	155	155	263	117
Mean	11.4	7.8	10.1	9.9
SD	7.11	5.37	7.80	11.62
Median	10.2	6.3	8.5	5.1
Min	0	1	0	0
Max	33	26	41	52
Total treatment years [b]	147.1	101.1	220.9	96.1
Actual treatment duration (months) - Camizestrant/AI [d]				
n	155	155	263	117
Mean	11.2	7.7	9.9	9.7
SD	7.07	5.16	7.68	11.49
Median	10.1	6.3	8.3	5.0
Min	0	1	0	0
Max	33	23	40	51

表 6　　カミゼストラント／AI の曝露期間（SERENA-6 試験及び併合データ）

	SERENA-6		Pool	
Treatment Duration	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	AI + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263)	Camizestrant monotherapy (N = 117)
Total treatment years [b]	144.7	99.1	216.8	94.6
Total (intended) treatment duration (months) - CDK4/6 inhibitor [c]				
n	155	155	263	0
Mean	11.2	7.7	10.0	NE
SD	7.15	5.33	7.80	NE
Median	10.1	6.3	8.5	NE
Min	0	1	0	NE
Max	33	26	41	NE
Total treatment years [b]	144.9	99.4	219.0	0
Actual treatment duration (months) - CDK4/6 inhibitor [d]				
n	155	155	263	0
Mean	8.6	5.9	7.8	NE
SD	5.56	4.03	6.74	NE
Median	7.6	4.9	6.4	NE
Min	0	1	0	NE
Max	31	19	39	NE
Total treatment years [b]	110.5	76.8	170.4	0
Total (intended) treatment duration (months) - Camizestrant/AI + Palbociclib [a]				
n	117	117	141	0
Mean	12.4	8.4	11.1	NE
SD	7.23	5.65	7.36	NE
Median	11.4	7.1	10.4	NE
Min	0	1	0	NE

表 6　　カミゼストラント／AI の曝露期間（SERENA-6 試験及び併合データ）

	SERENA-6		Pool	
Treatment Duration	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	AI + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263)	Camizestrant monotherapy (N = 117)
Max	33	26	33	NE
Total treatment years [b]	121.4	81.6	131.0	0
Total (intended) treatment duration (months) - Palbociclib [c]				
n	117	117	141	0
Mean	12.4	8.4	11.1	NE
SD	7.23	5.65	7.36	NE
Median	11.4	7.1	10.4	NE
Min	0	1	0	NE
Max	33	26	33	NE
Total treatment years [b]	121.4	81.8	131.0	0
Actual treatment duration (months) - Palbociclib [d]				
n	117	117	141	0
Mean	9.2	6.3	8.2	NE
SD	5.45	4.17	5.54	NE
Median	8.7	5.3	7.8	NE
Min	0	1	0	NE
Max	25	19	25	NE
Total treatment years [b]	89.8	61.7	96.8	0
Total (intended) treatment duration (months) - Camizestrant/AI + Abemaciclib [a]				
n	15	15	39	0
Mean	8.7	5.7	13.0	NE
SD	8.06	4.49	12.20	NE
Median	6.4	4.2	8.2	NE

表 6　　カミゼストラント／AI の曝露期間（SERENA-6 試験及び併合データ）

	SERENA-6		Pool	
Treatment Duration	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	AI + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263)	Camizestrant monotherapy (N = 117)
Min	2	2	0	NE
Max	31	19	41	NE
Total treatment years [b]	10.9	7.1	42.4	0
Total (intended) treatment duration (months) - Abemaciclib [c]				
n	15	15	39	0
Mean	8.7	5.7	13.0	NE
SD	8.06	4.46	12.20	NE
Median	6.4	4.2	8.2	NE
Min	2	2	0	NE
Max	31	19	41	NE
Total treatment years [b]	10.9	7.2	42.4	0
Actual treatment duration (months) - Abemaciclib [d]				
n	15	15	39	0
Mean	8.6	5.5	12.6	NE
SD	8.11	4.42	11.84	NE
Median	6.4	4.2	7.2	NE
Min	1	2	0	NE
Max	31	19	39	NE
Total treatment years [b]	10.7	6.9	40.8	0
Total (intended) treatment duration (months) - Camizestrant/AI + Ribociclib [a]				
n	23	23	83	0
Mean	6.6	5.4	6.4	NE
SD	2.67	2.75	3.81	NE

表 6　　カミゼストラント／AI の曝露期間（SERENA-6 試験及び併合データ）

	SERENA-6		Pool	
Treatment Duration	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	AI + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263)	Camizestrant monotherapy (N = 117)
Median	6.2	5.2	6.3	NE
Min	2	2	0	NE
Max	11	12	13	NE
Total treatment years [b]	12.6	10.3	44.4	0
Total (intended) treatment duration (months) - Ribociclib [c]				
n	23	23	83	0
Mean	6.6	5.4	6.6	NE
SD	2.65	2.75	3.80	NE
Median	6.2	5.2	6.5	NE
Min	2	2	0	NE
Max	11	12	13	NE
Total treatment years [b]	12.7	10.4	45.6	0
Actual treatment duration (months) - Ribociclib [d]				
n	23	23	83	0
Mean	5.2	4.3	4.7	NE
SD	1.93	2.35	2.72	NE
Median	5.3	4.1	4.5	NE
Min	2	1	0	NE
Max	8	10	9	NE
Total treatment years [b]	9.9	8.2	32.8	0

[a] Treatment duration calculation is similar to that in c but change the last dose date to the last dose of either camizestrant or CDK4/6 inhibitor, whichever occurs first and the first dose date to the first dose of camizestrant or CDK4/6 inhibitor, whichever occurs later

[b] Total treatment years is defined as the sum of exposure time from all patients.

[c] Total treatment duration (months) = (min [date of last dose date where dose > 0 + scheduled off treatment days, date of death, date of DCO] - first dose date + 1) / (365.25/12).

[d] Actual treatment duration = total intended treatment duration minus the total duration of dose interruptions (including any planned no dose periods occurring before the planned dose is resumed).

Source: see Table 2.7.4.2.1b; ISS Module 5.3.5.3

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

SERENA-6 試験及び安全性併合データに含まれる全試験は、試験対象集団の適格性基準が申請効能・効果の治療対象となる患者集団に適合するように選択した。

併合データに含まれる全ての試験が HR+/ER+、HER2-進行乳癌患者を対象とした。SERENA-6 試験以外の試験の患者では概して前治療数が多かった一方、SERENA-6 試験では試験への組入れ時に AI+CDK4/6 阻害薬による一次治療を受けており、治療効果を示していた患者を対象とした。

- SERENA-1 試験（概して患者の前治療数が多かった）：
  - パート A 及び B（カミゼストラント単剤療法）：87.5%が AI、29.2%がフルベストラント、58.3%が CDK4/6 阻害薬による前治療歴を有していた（SERENA-1 試験パート A 及び B の CSR 10.4.2 項参照）。
  - パート C 及び D（カミゼストラント+パルボシクリブ）：84.0%が AI、68.0%がフルベストラント、80.0%が CDK4/6 阻害薬による前治療歴を有していた（SERENA-1 試験パート C 及び D の CSR 10.4.2 項参照）。
  - パート G 及び H（カミゼストラント+アベマシクリブ）：95.8%が AI、58.3%がフルベストラント、79.2%が CDK4/6 阻害薬による前治療歴を有していた（SERENA-1 試験パート G 及び H の CSR 10.4.2 項参照）。
  - パート K 及び L（カミゼストラント+ribociclib）：80.0%が AI、66.7%がフルベストラント、96.7%が CDK4/6 阻害薬による前治療歴を有していた（SERENA-1 試験パート K 及び L の CSR 10.4.2 項参照）。
- SERENA-2 試験：
  - 進行癌に対し、21.6%が化学療法、62.2%がホルモン療法、51.4%が CDK4/6 阻害薬による前治療歴を有していた（SERENA-2 試験の CSR 10.4.2 項及び 10.4.3 項参照）。
- 国内第 I 相試験：
  - 全例が抗癌剤による前治療歴を有しており、前治療数の中央値は 3.5 レジメン（範囲：2～11）であった（国内第 I 相試験の CSR 10.4.2 項参照）。
- 中国第 I 相試験：
  - 全例がホルモン療法、化学療法、及び分子標的療法（CDK4/6 阻害薬等）を含む抗癌剤による前治療歴を有していた。前治療数の平均値（標準偏差）は、パート A で 2.7（1.53）レジメン、パート B で 5.3（2.99）レジメンであり、ほとんどの患者（4 例［26.6%］）は 3 レジメンの抗癌剤による前治療歴を有していた（中国第 I 相試験の CSR Table 14.1.7 及び Table 14.1.8 参照）。

また、国内及び中国第 I 相試験はアジア人のみを対象としていた。

SERENA-6 試験及び併合データにおける主な人口統計学的特性を表 7 に要約する。

SERENA-6 試験

人口統計学的特性及び ECOG PS 等のベースライン特性は投与群間で均衡がとれていた。

大部分の患者は女性（女性 99.0%、男性 1.0%）及び白人（63.2%）であった。年齢の中央値は 61.0 歳（範囲：29～89 歳）であり、29.8%が 65 歳以上 75 歳未満であった。大部分の患者（98.1%）の ECOG PS は 0 又は 1 であった。

詳細は、SERENA-6 試験の CSR 10.4.1 項を参照のこと。

併合データ

年齢、65 歳以上の患者の割合、性別、体重、民族、心拍数、ECOG PS、並びに閉経前／閉経期及び閉経後の患者の割合を含む人口統計学的特性は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団間及びカミゼストラント単剤投与併合集団間で概ね同程度であった（表 7）。例外は以下のとおりであった。

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

表 7　　人口統計学的特性及びその他の特性の要約（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Characteristics	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	AI + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263)	Camizestrant monotherapy (N = 117)
Age (years)				
n	155	155	263	117
Mean	58.9	59.6	58.7	61.0
SD	11.15	11.49	11.29	10.22
Median	61.0	60.0	60.0	61.0
Min	29	35	29	37
Max	81	89	89	89
Age group (years) n (%)				
< 45	20 (12.9)	20 (12.9)	34 (12.9)	6 (5.1)
≥ 45 to < 55	40 (25.8)	34 (21.9)	63 (24.0)	26 (22.2)
≥ 55 to < 65	33 (21.3)	48 (31.0)	72 (27.4)	42 (35.9)
≥ 65 to < 75	57 (36.8)	36 (23.2)	80 (30.4)	31 (26.5)
≥ 75	5 (3.2)	17 (11.0)	14 (5.3)	12 (10.3)
Sex n (%)				
Male	0	3 (1.9)	0	0
Female	155 (100)	152 (98.1)	263 (100)	117 (100)
Race n (%)				
Asian	38 (24.5)	33 (21.3)	38 (14.4)	19 (16.2)
White	96 (61.9)	100 (64.5)	199 (75.7)	94 (80.3)
Other	7 (4.5)	2 (1.3)	12 (4.6)	4 (3.4)
Missing	14 (9.0)	20 (12.9)	14 (5.3)	0
Ethnic group n (%)				
Hispanic or Latino	8 (5.2)	2 (1.3)	18 (6.8)	3 (2.6)

表 7　人口統計学的特性及びその他の特性の要約（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Characteristics	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	AI + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263)	Camizestrant monotherapy (N = 117)
Not Hispanic or Latino	144 (92.9)	149 (96.1)	241 (91.6)	113 (96.6)
Missing	3 (1.9)	4 (2.6)	4 (1.5)	1 (0.9)
Weight (kg)				
n	155	155	263	117
Mean	69.6	72.1	69.1	70.3
SD	14.78	18.09	14.61	15.02
Median	67.6	68.0	66.4	68.0
Min	39	41	38	34
Max	113	135	113	112
Weight category (kg) n (%)				
<50	13 (8.4)	8 (5.2)	19 (7.2)	7 (6.0)
≥ 50 to < 70	75 (48.4)	76 (49.0)	137 (52.1)	55 (47.0)
≥ 70 to < 90	53 (34.2)	42 (27.1)	82 (31.2)	42 (35.9)
≥ 90	14 (9.0)	29 (18.7)	25 (9.5)	13 (11.1)
Pulse Rate (Beats/Min)				
n	155	155	263	117
Mean	78.0	77.6	79.3	79.8
SD	11.22	11.83	12.49	11.10
Median	78.0	77.0	78.0	78.0
Min	55	55	55	56
Max	111	119	128	120
Disease site n (%)				
Liver visceral	26 (16.8)	24 (15.5)	87 (33.1)	35 (29.9)
Non-Liver Visceral	38 (24.5)	38 (24.5)	55 (20.9)	31 (26.5)
Non-visceral	91 (58.7)	90 (58.1)	121 (46.0)	39 (33.3)
Missing	0	3 (1.9)	0	12 (10.3)
Prior chemotherapy n (%)				
Yes	6 (3.9)	11 (7.1)	52 (19.8)	22 (18.8)
No	149 (96.1)	144 (92.9)	211 (80.2)	95 (81.2)
Menopausal Status n (%)				
Male or pre- or peri-menopausal female	34 (21.9)	30 (19.4)	45 (17.1)	6 (5.1)
Post-menopausal female	121 (78.1)	125 (80.6)	218 (82.9)	111 (94.9)

表 7　人口統計学的特性及びその他の特性の要約（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Characteristics	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	AI + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263)	Camizestrant monotherapy (N = 117)
WHO/ECOG performance status				
0	107 (69.0)	98 (63.2)	158 (60.1)	66 (56.4)
≥ 1	48 (31.0)	57 (36.8)	103 (39.2)	49 (41.9)
Missing	0	0	2 (0.8)	2 (1.7)

The Other category in race includes the following options in the Case Report Form: Black or African American, Native Hawaiian or other Pacific Islander, American Indian or Alaska Native, and Other.
Source: see Table 2.7.4.1.2b; ISS Module 5.3.5.3.

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

有害事象データの収集方法、記録方法、及び解析方法の詳細は、2.7.4.1.1.3 項を参照のこと。

SERENA-6 試験のデータを、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬投与併合集団及びカミゼストラント単剤投与併合集団のデータと比較する場合、観察されたデータに影響を及ぼした可能性を有する個々の試験対象集団間の差に注意することが重要である（2.7.4.1.3 項参照）。SERENA-6 試験の患者集団と併合集団間の主な差は、各試験における進行癌に対する前治療の数であった。SERENA-6 試験では、AI+CDK4/6 阻害薬による一次治療を受けており、AI をカミゼストラントに切り替える時点で治療効果を示していた患者を対象とし、切替え後も CDK4/6 阻害薬の併用を継続した。概して、併合データを構成する他の試験では、SERENA-6 試験と比較して進行癌に対する前治療数が多かった。

SERENA-6 試験及び併合データにおけるカテゴリー別の全体的な有害事象の要約を表 8 に示す。

SERENA-6 試験

有害事象（グレード及び因果関係を問わない）の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 93.5%、AI+CDK4/6 阻害薬群で 87.1%であった。治験薬に関連すると判断された有害事象、CTCAE グレード 3 以上の有害事象、及び投与変更（減量又は投与中断）に至った有害事象の発現割合は、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は非常に低く、投与群間で同程度であった。

重篤な有害事象の発現割合は低く、投与群間で同程度であった。カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は認められなかった。カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 3 例（1.9%）に死亡に至った重篤な有害事象が認められた。また、AI+CDK4/6 阻害薬群で、治験薬の投与開始後、1 例に死亡に至った重篤な有害事象が認められた（治験薬の最終投与から 28 日より後に発現した有害事象）。これらの事象の詳細は、2.7.4.2.1.4 項を参照のこと。

これらの結果は、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で、治験薬（カミゼストラント及び CDK4/6 阻害薬の両方）の曝露期間が長かったことと一貫していた。

詳細は SERENA-6 試験の CSR 12.2.1 項を参照のこと。

併合データ

有害事象、カミゼストラントに関連すると判断された有害事象、CDK4/6 阻害薬に関連すると判断された有害事象、CTCAE グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、カミゼストラントの投与中止に至った有害事象、及びカミゼストラントの投与変更（減量又は投与中断）に至った有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団間で概ね同程度であった（表 8）。

有害事象、カミゼストラントに関連すると判断された有害事象、重篤な有害事象、カミゼストラントの投与中止に至った有害事象、及びカミゼストラントの投与変更（減量又は投与中断）に至った有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群とカミゼストラント単剤投与併合集団間で同程度であった（表 8）。唯一の例外は CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合であった。SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群における CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、主に CDK4/6 阻害薬に関連する毒性に起因するものであったため、その発現割合は SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント単剤投与併合集団で低かった（2.7.4.2.1.2 項及び表 16 参照）。

SERENA-6 試験のカミゼストラント+パルボシクリブ群、カミゼストラント+ribociclib 群、及びカミゼストラント+アベマシクリブ群、並びにカミゼストラント+対応する CDK4/6 阻害薬併合集団における有害事象の要約をそれぞれ表 9、表 10、及び表 11 に示す。

表 8　　有害事象の要約（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

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

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

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

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

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

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

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

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

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

表 9　　カミゼストラント+パルボシクリブ群における有害事象の要約（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Event	Camizestrant + palbociclib N = 117 n (%) [a]	AI + palbociclib N = 117 n (%) [a]	Camizestrant + palbociclib N = 141 n (%) [a]	Camizestrant monotherapy N = 117 n (%) [a]
Any AE	112 (95.7)	104 (88.9)	135 (95.7)	100 (85.5)
Any AE possibly related to camizestrant/AI [b]	73 (62.4)	47 (40.2)	88 (62.4)	79 (67.5)
Any AE possibly related to CDK4/6 inhibitor [c]	93 (79.5)	72 (61.5)	113 (80.1)	NA
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	79 (67.5)	54 (46.2)	97 (68.8)	20 (17.1)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher, possibly related to camizestrant/AI [b]	8 (6.8)	6 (5.1)	8 (5.7)	4 (3.4)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher, possibly related to CDK4/6 inhibitor [c]	67 (57.3)	43 (36.8)	80 (56.7)	NA
Any AE with outcome of death	2 (1.7)	0	3 (2.1)	0
Any AE with outcome of death, possibly related to camizestrant/AI [b]	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0
Any SAE (including events with outcome of death)	13 (11.1)	16 (13.7)	16 (11.3)	15 (12.8)
Any SAE (including events with outcome of death), possibly related to camizestrant/AI [b]	1 (0.9)	5 (4.3)	1 (0.7)	4 (3.4)
Any SAE (including events with outcome of death), leading to discontinuation of camizestrant/AI	0	2 (1.7)	0	1 (0.9)
Any AE leading to discontinuation of camizestrant/AI	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.4)	3 (2.6)
Any AE leading to dose interruption of camizestrant/AI	29 (24.8)	20 (17.1)	30 (21.3)	23 (19.7)
Any AE leading to dose reduction of camizestrant/AI [d]	4 (3.4)	0	4 (2.8)	3 (2.6)

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

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

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

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

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

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

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

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

表 10　　カミゼストラント+ribociclib 群における有害事象の要約（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Event	Camizestrant + ribociclib N = 23 n (%) [a]	AI + ribociclib N = 23 n (%) [a]	Camizestrant + ribociclib N = 83 n (%) [a]	Camizestrant monotherapy N = 117 n (%) [a]
Any AE	20 (87.0)	21 (91.3)	80 (96.4)	100 (85.5)
Any AE possibly related to camizestrant/AI [b]	14 (60.9)	11 (47.8)	68 (81.9)	79 (67.5)
Any AE possibly related to CDK4/6 inhibitor [c]	16 (69.6)	17 (73.9)	72 (86.7)	NA
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	10 (43.5)	13 (56.5)	44 (53.0)	20 (17.1)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher, possibly related to camizestrant/AI [b]	2 (8.7)	1 (4.3)	9 (10.8)	4 (3.4)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher, possibly related to CDK4/6 inhibitor [c]	10 (43.5)	10 (43.5)	38 (45.8)	NA
Any AE with outcome of death	0	0	0	0
Any AE with outcome of death, possibly related to camizestrant/AI [b]	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome of death)	0	2 (8.7)	9 (10.8)	15 (12.8)
Any SAE (including events with outcome of death), possibly related to camizestrant/AI [b]	0	0	1 (1.2)	4 (3.4)
Any SAE (including events with outcome of death), leading to discontinuation of camizestrant/AI	0	0	0	1 (0.9)
Any AE leading to discontinuation of camizestrant/AI	0	0	0	3 (2.6)
Any AE leading to dose interruption of camizestrant/AI	3 (13.0)	1 (4.3)	20 (24.1)	23 (19.7)
Any AE leading to dose reduction of camizestrant/AI [d]	5 (21.7)	2 (8.7)	5 (6.0)	3 (2.6)

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

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

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

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

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

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

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

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

表 11　　カミゼストラント+アベマシクリブ群における有害事象の要約（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Event	Camizestrant + abemaciclib N = 15 n (%) [a]	AI + abemaciclib N = 15 n (%) [a]	Camizestrant + abemaciclib N = 39 n (%) [a]	Camizestrant monotherapy N = 117 n (%) [a]
Any AE	13 (86.7)	10 (66.7)	37 (94.9)	100 (85.5)
Any AE possibly related to camizestrant/AI [b]	9 (60.0)	5 (33.3)	30 (76.9)	79 (67.5)
Any AE possibly related to CDK4/6 inhibitor [c]	4 (26.7)	7 (46.7)	28 (71.8)	NA
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	4 (26.7)	4 (26.7)	24 (61.5)	20 (17.1)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher, possibly related to camizestrant/AI [b]	1 (6.7)	1 (6.7)	5 (12.8)	4 (3.4)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher, possibly related to CDK4/6 inhibitor [c]	2 (13.3)	2 (13.3)	17 (43.6)	NA
Any AE with outcome of death	1 (6.7)	0	1 (2.6)	0
Any AE with outcome of death, possibly related to camizestrant/AI [b]	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome of death)	3 (20.0)	1 (6.7)	9 (23.1)	15 (12.8)
Any SAE (including events with outcome of death), possibly related to camizestrant/AI [b]	0	0	1 (2.6)	4 (3.4)
Any SAE (including events with outcome of death), leading to discontinuation of camizestrant/AI	0	0	0	1 (0.9)
Any AE leading to discontinuation of camizestrant/AI	0	1 (6.7)	1 (2.6)	3 (2.6)
Any AE leading to dose interruption of camizestrant/AI	2 (13.3)	1 (6.7)	10 (25.6)	23 (19.7)
Any AE leading to dose reduction of camizestrant/AI [d]	0	0	0	3 (2.6)

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

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

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

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

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

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

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

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

2.7.4.2.1.1　よく見られる有害事象

SERENA-6 試験及び併合データで報告された有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）を表 12 に示す。

個々の CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、及びアベマシクリブ）別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）をそれぞれ表 13、表 14、及び表 15 に示す。

SERENA-6 試験

有害事象の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 93.5%及び AI+CDK4/6 阻害薬群で 87.1%であった。

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で最もよく見られた因果関係を問わない有害事象（発現割合 20%以上）は、好中球減少症（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 29.0% vs AI+CDK4/6 阻害薬群 24.5%、以下同順）、好中球数減少（27.1% vs 20.0%）、及び光視症（20.0% vs 7.7%）であった。

投与群間で発現割合に 5%超の差（いずれかの方向）が認められた有害事象は、好中球数減少（27.1% vs 20.0%）、光視症（20.0% vs 7.7%）、白血球数減少（11.0% vs 5.8%）、硝子体浮遊物（9.0% vs 2.6%）、頭痛（7.7% vs 12.9%）、及び徐脈（5.2% vs 0%）であった。

曝露期間で調整したとき、以下の結果が認められた。

- 血液毒性（好中球減少症、好中球数減少、白血球数減少、及び貧血）の発現率は、投与群間で同程度であった。
- カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群と比較して AI+CDK4/6 阻害薬群で発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上かつ投与群間で曝露期間で調整した発現率が 5 以上の差）は、頭痛、悪心、関節痛、下痢、貧血、疲労、及び背部痛であった。

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

詳細は SERENA-6 試験の CSR 12.2.2 項を参照のこと。

併合データ

<u>カミゼストラント+全 CDK4/6 阻害薬</u>

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団で最もよく見られた有害事象（発現割合 20%以上）は好中球減少症、好中球数減少、光視症、悪心、及び下痢であった。悪心及び下痢の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団で高かった（表 12）。

曝露期間で調整したとき、最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現率 20%以上）の発現率は、下痢及び悪心を除き、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団間で概ね同程度であった。下痢及び悪心の発現率は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団で高かった（表 12）。SERENA-1 試験の患者では、概して進行癌に対する前治療数が多く、下痢及び悪心の曝露期間で調整した発現率が高かったのは、SERENA-1 試験と SERENA-6 試験の対象集団の差によるものであると考えられた。

カミゼストラント単剤投与併合集団で最もよく見られた有害事象（発現割合 10%以上）は貧血、洞性徐脈、光視症、悪心、下痢、及び視力障害であった。最もよく見られた有害事象の発現

割合は、カミゼストラント単剤投与併合集団とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団間で概ね同程度であり、カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬の併用投与による毒性の増加は認められなかった（表 12）。

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

<u>カミゼストラント+個々の CDK4/6 阻害薬</u>

併合データから、カミゼストラント+パルボシクリブ併合集団、カミゼストラント+ribociclib 併合集団、及びカミゼストラント+アベマシクリブ併合集団で認められた血液関連の有害事象（好中球減少症、好中球数減少、白血球数減少、及び貧血）、胃腸関連の有害事象（悪心、下痢、及び嘔吐）、疲労、並びに頭痛の発現割合は、個々の CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、及びアベマシクリブ）の添付文書の記載に基づく安全性プロファイルと同様であったことが示された。

表 12　最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）及び曝露期間で調整した発現率（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

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

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

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

Table is sorted in descending frequency for preferred term (camizestrant + CDK4/6 inhibitor from SERENA-6).
Patients with multiple AEs are counted once for each preferred term.
Note: AEs with an onset date on/after date of first dose; AEs with onset date prior to dosing which worsen after dosing and AEs occurring up to 28 days following date of last dose.
Source: see Table 2.7.4.3.4b; ISS Module 5.3.5.3.

表 13　カミゼストラント+パルボシクリブで最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）及び曝露期間で調整した発現率（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + palbociclib (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]	AI + palbociclib (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + palbociclib (N = 141) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]
Patients with any AE	112 (95.7) [748.1]	104 (88.9) [568.5]	135 (95.7) [858.7]	100 (85.5) [655.3]
好中球数減少	39 (33.3) [41.1]	26 (22.2) [40.7]	48 (34.0) [47.7]	4 (3.4) [4.3]
好中球減少症	36 (30.8) [40.2]	28 (23.9) [41.4]	47 (33.3) [49.2]	2 (1.7) [2.1]
光視症	24 (20.5) [24.0]	10 (8.5) [12.8]	28 (19.9) [25.7]	16 (13.7) [18.8]
関節痛	21 (17.9) [20.1]	21 (17.9) [29.4]	24 (17.0) [21.3]	9 (7.7) [10.2]
貧血	20 (17.1) [18.9]	19 (16.2) [25.1]	23 (16.3) [20.1]	18 (15.4) [19.8]
ドライアイ	17 (14.5) [15.6]	8 (6.8) [9.9]	18 (12.8) [15.3]	2 (1.7) [2.1]
疲労	17 (14.5) [15.2]	17 (14.5) [22.9]	22 (15.6) [18.5]	8 (6.8) [8.5]
白血球数減少	16 (13.7) [14.4]	6 (5.1) [7.6]	17 (12.1) [14.1]	3 (2.6) [3.1]
背部痛	13 (11.1) [11.1]	12 (10.3) [15.2]	14 (9.9) [11.1]	8 (6.8) [8.7]
悪心	13 (11.1) [11.7]	17 (14.5) [21.8]	17 (12.1) [14.3]	14 (12.0) [15.6]
ほてり	12 (10.3) [10.7]	6 (5.1) [7.5]	12 (8.5) [9.8]	7 (6.0) [7.9]
便秘	10 (8.5) [8.4]	14 (12.0) [17.6]	13 (9.2) [10.2]	9 (7.7) [9.9]
下痢	10 (8.5) [8.6]	13 (11.1) [16.9]	13 (9.2) [10.5]	12 (10.3) [14.0]
頭痛	9 (7.7) [7.7]	15 (12.8) [20.7]	11 (7.8) [8.9]	8 (6.8) [9.2]
視力障害	5 (4.3) [4.2]	2 (1.7) [2.4]	10 (7.1) [8.0]	12 (10.3) [13.8]
洞性徐脈	3 (2.6) [2.5]	0	7 (5.0) [5.4]	18 (15.4) [21.0]

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

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

Table is sorted in descending frequency by preferred term (camizestrant + palbociclib from SERENA-6).
Patients with multiple AEs are counted once for each preferred term.
Note: AEs with an onset date on/after date of first dose; AEs with onset date prior to dosing which worsen after dosing and AEs occurring up to 28 days following date of last dose.
Source: see Table 2.7.4.3.4a; ISS Module 5.3.5.3.

表 14　カミゼストラント+ribociclib で最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）及び曝露期間で調整した発現率（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + ribociclib (N = 23) n (%) [EAIR] [a, b]	AI + ribociclib (N = 23) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + ribociclib (N = 83) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]
Patients with any AE	20 (87.0) [1063.3]	21 (91.3) [979.6]	80 (96.4) [1893.7]	100 (85.5) [655.3]
好中球減少症	8 (34.8) [89.3]	7 (30.4) [80.6]	34 (41.0) [108.2]	2 (1.7) [2.1]
貧血	6 (26.1) [54.6]	3 (13.0) [30.6]	15 (18.1) [35.7]	18 (15.4) [19.8]
光視症	5 (21.7) [50.6]	1 (4.3) [9.6]	27 (32.5) [84.4]	16 (13.7) [18.8]
疲労	4 (17.4) [36.7]	2 (8.7) [20.8]	16 (19.3) [38.6]	8 (6.8) [8.5]
関節痛	3 (13.0) [26.4]	4 (17.4) [42.5]	14 (16.9) [34.1]	9 (7.7) [10.2]
下痢	2 (8.7) [16.4]	3 (13.0) [33.9]	18 (21.7) [45.0]	12 (10.3) [14.0]
心電図ＱＴ延長	2 (8.7) [17.0]	2 (8.7) [20.5]	13 (15.7) [33.2]	8 (6.8) [8.7]
頭痛	2 (8.7) [17.2]	5 (21.7) [57.4]	5 (6.0) [11.5]	8 (6.8) [9.2]
悪心	2 (8.7) [16.6]	1 (4.3) [9.9]	26 (31.3) [68.3]	14 (12.0) [15.6]
好中球数減少	2 (8.7) [17.0]	4 (17.4) [45.0]	11 (13.3) [27.2]	4 (3.4) [4.3]
血小板減少症	2 (8.7) [16.1]	2 (8.7) [19.5]	9 (10.8) [20.3]	2 (1.7) [2.1]
硝子体浮遊物	2 (8.7) [17.4]	0	12 (14.5) [28.3]	5 (4.3) [5.4]
無力症	1 (4.3) [8.4]	1 (4.3) [9.8]	15 (18.1) [37.6]	10 (8.5) [11.3]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.3) [8.4]	3 (13.0) [32.0]	8 (9.6) [18.6]	4 (3.4) [4.3]
浮動性めまい	1 (4.3) [7.9]	0	9 (10.8) [21.5]	9 (7.7) [10.1]
ドライアイ	1 (4.3) [8.1]	3 (13.0) [34.0]	3 (3.6) [6.6]	2 (1.7) [2.1]
筋痙縮	1 (4.3) [8.1]	3 (13.0) [33.5]	4 (4.8) [8.8]	2 (1.7) [2.1]
洞性徐脈	1 (4.3) [8.2]	0	22 (26.5) [61.9]	18 (15.4) [21.0]
視力障害	1 (4.3) [8.2]	1 (4.3) [9.9]	10 (12.0) [24.1]	12 (10.3) [13.8]
嘔吐	1 (4.3) [7.9]	1 (4.3) [9.8]	14 (16.9) [34.0]	6 (5.1) [6.5]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (13.0) [32.9]	10 (12.0) [23.3]	9 (7.7) [9.8]
背部痛	0	3 (13.0) [30.3]	7 (8.4) [15.8]	8 (6.8) [8.7]
咳嗽	0	1 (4.3) [9.8]	14 (16.9) [34.8]	8 (6.8) [8.8]
呼吸困難	0	2 (8.7) [20.1]	12 (14.5) [28.1]	5 (4.3) [5.4]
高血圧	0	2 (8.7) [20.1]	10 (12.0) [23.6]	5 (4.3) [5.2]
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加	0	0	9 (10.8) [20.9]	6 (5.1) [6.5]
霧視	0	4 (17.4) [42.0]	1 (1.2) [2.2]	3 (2.6) [3.2]

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

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

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

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

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

Source: see Table 2.7.4.3.4a; ISS Module 5.3.5.3.

表 15　カミゼストラント+アベマシクリブで最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）及び曝露期間で調整した発現率（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

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

表 15　　カミゼストラント+アベマシクリブで最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）及び曝露期間で調整した発現率（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + abemaciclib (N = 15) n (%) [EAIR] [a, b]	AI + abemaciclib (N = 15) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + abemaciclib (N = 39) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	5 (12.8) [13.0]	4 (3.4) [4.3]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (13.3) [30.4]	6 (15.4) [15.3]	9 (7.7) [9.8]
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	6 (15.4) [16.8]	7 (6.0) [7.5]
食欲減退	0	1 (6.7) [14.0]	9 (23.1) [27.0]	6 (5.1) [6.5]
ドライアイ	0	0	5 (12.8) [13.6]	2 (1.7) [2.1]
皮膚乾燥	0	0	4 (10.3) [10.6]	3 (2.6) [3.2]
転倒	0	0	4 (10.3) [10.3]	2 (1.7) [2.1]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (13.3) [29.8]	1 (2.6) [2.4]	1 (0.9) [1.0]
高血圧	0	0	5 (12.8) [15.4]	5 (4.3) [5.2]
流涙増加	0	0	5 (12.8) [15.2]	1 (0.9) [1.0]
筋肉痛	0	0	4 (10.3) [10.1]	3 (2.6) [3.3]
悪心	0	4 (26.7) [64.9]	11 (28.2) [37.3]	14 (12.0) [15.6]
四肢痛	0	1 (6.7) [15.8]	4 (10.3) [10.2]	3 (2.6) [3.2]
血小板数減少	0	1 (6.7) [16.2]	6 (15.4) [16.0]	3 (2.6) [3.1]
洞性徐脈	0	0	5 (12.8) [14.2]	18 (15.4) [21.0]
視力障害	0	0	7 (17.9) [21.3]	12 (10.3) [13.8]
体重減少	0	0	5 (12.8) [14.4]	2 (1.7) [2.1]

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

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

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

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

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

Source: see Table 2.7.4.3.4a; ISS Module 5.3.5.3.

2.7.4.2.1.2　重症度別の有害事象

SERENA-6 試験及び併合データで報告された CTCAE グレード 3 以上の有害事象（発現例数 2 例以上）を表 16 に示す。

いずれかの投与群で発現例数 2 例以上であった CTCAE グレード 3 以上の有害事象を、CDK4/6 阻害薬の種類（パルボシクリブ、ribociclib、及びアベマシクリブ）別にそれぞれ表 17、表 18、及び表 19 に示す。

SERENA-6 試験

CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、AI+CDK4/6 阻害薬群（45.8%）と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（60.0%）で高かった。曝露期間で調整したとき、CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率は投与群間で同程度であった。

最もよく見られた因果関係を問わない CTCAE グレード 3 以上の有害事象（発現割合 5%以上）は、好中球減少症（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 23.2% vs AI+CDK4/6 阻害薬群 16.8%、以下同順）、好中球数減少（22.6% vs 17.4%）、白血球数減少（7.1% vs 1.3%）、及び貧血（4.5% vs 5.2%）であった。

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

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

詳細は SERENA-6 試験の CSR 12.2.3 項を参照のこと。

併合データ

<u>カミゼストラント+全 CDK4/6 阻害薬</u>

CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団間で同程度であった。SERENA-6 試験のデータと同様に、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団で最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象（発現割合 5%以上）は、好中球減少症、好中球数減少、及び白血球数減少であった（表 16）。

カミゼストラント単剤投与併合集団における CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は 17.1%であった。PT 別の個々の有害事象（好中球減少症及び好中球数減少等）の発現割合が低かったことは、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象が CDK4/6 阻害薬に関連することが知られている血液毒性に起因するものであったことと一貫していた（表 16）。

<u>カミゼストラント+個々の CDK4/6 阻害薬</u>

SERENA-6 試験のカミゼストラント+個々の CDK4/6 阻害薬群及びカミゼストラント+対応する CDK4/6 阻害薬併合集団で最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）は主に血液毒性であり、個々の CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、及びアベマシクリブ）の既知の安全性プロファイルと一貫していた（表 17、表 18、及び表 19）。

表 16　最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び曝露期間で調整した発現率（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [EAIR] [a, b]	AI+ CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]
Patients with any AE of CTCAE Grade ≥ 3	93 (60.0) [117.3]	71 (45.8) [110.9]	165 (62.7) [152.9]	20 (17.1) [23.3]
好中球減少症	36 (23.2) [31.3]	26 (16.8) [30.0]	67 (25.5) [38.5]	1 (0.9) [1.0]
好中球数減少	35 (22.6) [28.6]	27 (17.4) [32.4]	49 (18.6) [26.3]	1 (0.9) [1.1]
白血球数減少	11 (7.1) [7.9]	2 (1.3) [2.0]	16 (6.1) [7.6]	0
貧血	7 (4.5) [4.8]	8 (5.2) [8.0]	7 (2.7) [3.2]	1 (0.9) [1.0]
白血球減少症	4 (2.6) [2.8]	2 (1.3) [2.0]	4 (1.5) [1.8]	1 (0.9) [1.0]
血小板減少症	3 (1.9) [2.1]	0	3 (1.1) [1.4]	0
低カリウム血症	2 (1.3) [1.4]	1 (0.6) [1.0]	3 (1.1) [1.4]	1 (0.9) [1.1]
リンパ球数減少	2 (1.3) [1.4]	0	5 (1.9) [2.3]	0
肺炎	2 (1.3) [1.4]	0	3 (1.1) [1.4]	0
尿路感染	2 (1.3) [1.4]	0	2 (0.8) [0.9]	0
背部痛	1 (0.6) [0.7]	0	3 (1.1) [1.4]	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.6) [0.7]	0	4 (1.5) [1.8]	1 (0.9) [1.1]
高血圧	1 (0.6) [0.7]	2 (1.3) [2.0]	7 (2.7) [3.2]	3 (2.6) [3.1]
高トリグリセリド血症	1 (0.6) [0.7]	0	2 (0.8) [0.9]	0
肺塞栓症	1 (0.6) [0.7]	1 (0.6) [1.0]	2 (0.8) [0.9]	0
失神	1 (0.6) [0.7]	0	2 (0.8) [0.9]	0
嘔吐	1 (0.6) [0.7]	1 (0.6) [1.0]	2 (0.8) [0.9]	0
腹痛	0	1 (0.6) [1.0]	3 (1.1) [1.4]	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (1.1) [1.4]	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.6) [1.0]	2 (0.8) [0.9]	0
下痢	0	1 (0.6) [1.0]	4 (1.5) [1.8]	0
呼吸困難	0	1 (0.6) [1.0]	2 (0.8) [0.9]	0
疲労	0	1 (0.6) [1.0]	2 (0.8) [0.9]	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.9) [3.0]	0	0

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

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

Table is sorted in descending frequency by preferred term (camizestrant + CDK4/6 inhibitor from SERENA-6).
Patients with multiple AEs are counted once for each preferred term.

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

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

Source: see Table 2.7.4.3.6b; ISS Module 5.3.5.3.

表 17　カミゼストラント+パルボシクリブで最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び曝露期間で調整した発現率（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

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

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

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

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

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

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

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

Source: see Table 2.7.4.3.6a; ISS Module 5.3.5.3.

表 18　カミゼストラント+ribociclib で最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び曝露期間で調整した発現率（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + ribociclib (N = 23) n (%) [EAIR] [a, b]	AI + ribociclib (N = 23) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + ribociclib (N = 83) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]
Patients with any AE of CTCAE Grade ≥ 3	10 (43.5) [124.2]	13 (56.5) [187.9]	44 (53.0) [173.7]	20 (17.1) [23.3]
好中球減少症	5 (21.7) [48.4]	5 (21.7) [54.2]	22 (26.5) [61.7]	1 (0.9) [1.0]
貧血	2 (8.7) [15.9]	2 (8.7) [19.7]	2 (2.4) [4.3]	1 (0.9) [1.0]
好中球数減少	2 (8.7) [17.0]	4 (17.4) [45.0]	9 (10.8) [21.7]	1 (0.9) [1.1]
心電図ＱＴ延長	1 (4.3) [8.2]	0	4 (4.8) [8.8]	1 (0.9) [1.1]
下痢	0	0	2 (2.4) [4.3]	0
呼吸困難	0	0	2 (2.4) [4.3]	0
高血圧	0	1 (4.3) [9.5]	1 (1.2) [2.2]	3 (2.6) [3.1]
リンパ球数減少	0	0	3 (3.6) [6.6]	0
白血球数減少	0	0	4 (4.8) [8.8]	0

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

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

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

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

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

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

Source: see Table 2.7.4.3.6a; ISS Module 5.3.5.3.

表 19　カミゼストラント+アベマシクリブで最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び曝露期間で調整した発現率（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

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

表 19　カミゼストラント+アベマシクリブで最もよく見られた CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び曝露期間で調整した発現率（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + abemaciclib (N = 15) n (%) [EAIR] [a, b]	AI + abemaciclib (N = 15) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + abemaciclib (N = 39) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N = 117) n (%) [EAIR] [a, b]
疲労	0	1 (6.7) [14.0]	2 (5.1) [5.0]	0
高血圧	0	0	3 (7.7) [8.1]	3 (2.6) [3.1]
好中球減少症	0	0	5 (12.8) [13.1]	1 (0.9) [1.0]

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

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

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

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

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

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

Source: see Table 2.7.4.3.6a; ISS Module 5.3.5.3.

2.7.4.2.1.3　治験薬に関連すると判断された有害事象

カミゼストラント／AI、CDK4/6 阻害薬、並びにカミゼストラント／AI 及び CDK4/6 阻害薬の両方に関連すると判断された有害事象をそれぞれ表 20、表 21、及び表 22 に示す。

SERENA-6 試験

<u>カミゼストラント／AI に関連すると判断された有害事象</u>

カミゼストラント／AI に関連すると判断された有害事象（グレードを問わない）の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 61.9%及び AI+CDK4/6 阻害薬群で 40.6%であった。カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で最もよく見られたカミゼストラント（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群）／AI（AI+CDK4/6 阻害薬群）に関連すると判断された有害事象（発現割合 8%以上）は、光視症（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 19.4% vs AI+CDK4/6 阻害薬群 6.5%、以下同順）、関節痛（8.4% vs 9.7%）、及び疲労（8.4% vs 9.0%）であった。

カミゼストラント／AI に関連すると判断された CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 7.1%及び AI+CDK4/6 阻害薬群で 5.2%であった。2 例以上で発現したカミゼストラント／AI に関連すると判断された有害事象は、AI+CDK4/6 阻害薬群で報告されたγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加のみであった。カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 1 例に CTCAE グレード 5 の突然死が発現した。本事象は治験責任（分担）医師によりカミゼストラントに関連すると判断された（2.7.4.2.1.4 項参照）。

詳細は SERENA-6 試験の CSR 12.2.4 項及び 2.7.4.2.1.4 項を参照のこと。

<u>CDK4/6 阻害薬に関連すると判断された有害事象</u>

CDK4/6 阻害薬に関連すると判断された有害事象（グレードを問わない）の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 72.9%及び AI+CDK4/6 阻害薬群で 61.9%であった。カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で最もよく見られた CDK4/6 阻害薬に関連すると判断された有害事象

（発現割合 10%以上）は、好中球減少症（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 29.0% vs AI+CDK4/6 阻害薬群 21.3%、以下同順）、好中球数減少（24.5% vs 18.1%）、及び貧血（14.8% vs 12.9%）であった。

CDK4/6 阻害薬に関連すると判断された CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 51.0%及び AI+CDK4/6 阻害薬群で 35.5%であった。カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で最もよく見られた CDK4/6 阻害薬に関連すると判断された CTCAE グレード 3 以上の有害事象（発現割合 5%以上）は、好中球減少症（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 23.2% vs AI+CDK4/6 阻害薬群 15.5%、以下同順）、好中球数減少（20.6% vs 16.1%）、及び白血球数減少（7.1% vs 0.6%）であった。

詳細は SERENA-6 試験の CSR 12.2.4 項を参照のこと。

カミゼストラント／AI 及び CDK4/6 阻害薬の両方に関連すると判断された有害事象

カミゼストラント／AI 及び CDK4/6 阻害薬の両方に関連すると判断された有害事象（グレードを問わない）の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 28.4%及び AI+CDK4/6 阻害薬群で 24.5%であった。カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で最もよく見られたカミゼストラント（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群）／AI（AI+CDK4/6 阻害薬群）及び CDK4/6 阻害薬の両方に関連すると判断された有害事象（発現割合 5%以上）は、疲労（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 6.5% vs AI+CDK4/6 阻害薬群 6.5%、以下同順）及び無力症（5.2% vs 1.9%）であった。

カミゼストラント／AI 及び CDK4/6 阻害薬の両方に関連すると判断された CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、両群ともに 2.6%であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められたカミゼストラント／AI 及び CDK4/6 阻害薬の両方に関連すると判断された CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、いずれの投与群でも報告されなかった。

詳細は SERENA-6 試験の CSR 12.2.4 項を参照のこと。

併合データ

治験薬に関連すると判断された有害事象（グレードを問わない）

- 全体として、治験薬に関連すると判断された有害事象は、これまでのカミゼストラントの臨床経験及び個々の CDK4/6 阻害薬の既知の安全性プロファイルと一貫していた。治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団間で同程度であった（表 20、表 21、及び表 22）。
- カミゼストラント+パルボシクリブ、ribociclib、及びアベマシクリブ併合集団において最もよく見られた個々の CDK4/6 阻害薬に関連すると判断された有害事象の種類は、各 CDK4/6 阻害薬の添付文書に記載された各薬剤に関連する有害事象と同様であった（表 21）。
- パルボシクリブに関連すると判断された有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+パルボシクリブ群とカミゼストラント+パルボシクリブ併合集団間で同程度であった（表 21）。
- ribociclib 又はアベマシクリブに関連すると判断された有害事象の発現割合は、カミゼストラント+ribociclib 併合集団又はカミゼストラント+アベマシクリブ併合集団と比較して SERENA-6 試験のカミゼストラント+ribociclib 群又はカミゼストラント+アベマシクリブ群で低かった（表 21）。

治験薬に関連すると判断された CTCAE グレード 3 以上の有害事象

SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で認められたカミゼストラント／AI 又はカミゼストラント／AI 及び CDK4/6 阻害薬の両方に関連すると判断された CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は低く、併合データと同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.3.10.1b 及び Table 2.7.4.3.10.3b 参照）。

CDK4/6 阻害薬に関連すると判断された CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団間で同程度であった。これらの有害事象は、主に CDK4/6 阻害薬に関連することが知られている血液毒性であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.3.10.2b 参照）。

表 20　最もよく見られたカミゼストラント／AI に関連すると判断された PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [a]	AI + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [a]	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263) n (%) [a]	Camizestrant Monotherapy (N = 117) n (%) [a]
Camizestrant + CDK4/6 inhibitor [b]				
Patients with any AE possibly related to camizestrant/AI [b]	96 (61.9)	63 (40.6)	186 (70.7)	79 (67.5)
光視症	30 (19.4)	10 (6.5)	56 (21.3)	16 (13.7)
悪心	8 (5.2)	11 (7.1)	31 (11.8)	8 (6.8)
洞性徐脈	4 (2.6)	0	32 (12.2)	17 (14.5)
Camizestrant + palbociclib [b]				
N	117	117	141	117
Patients with any AE possibly related to camizestrant/AI [b]	73 (62.4)	47 (40.2)	88 (62.4)	79 (67.5)
光視症	23 (19.7)	9 (7.7)	27 (19.1)	16 (13.7)
関節痛	12 (10.3)	12 (10.3)	12 (8.5)	4 (3.4)
洞性徐脈	3 (2.6)	0	7 (5.0)	17 (14.5)
Camizestrant + ribociclib [b]				
N	23	23	83	117
Patients with any AE possibly related to camizestrant/AI [b]	14 (60.9)	11 (47.8)	68 (81.9)	79 (67.5)
光視症	5 (21.7)	1 (4.3)	24 (28.9)	16 (13.7)
心電図ＱＴ延長	2 (8.7)	0	9 (10.8)	7 (6.0)
頭痛	2 (8.7)	3 (13.0)	2 (2.4)	2 (1.7)
硝子体浮遊物	2 (8.7)	0	10 (12.0)	4 (3.4)
無力症	1 (4.3)	0	12 (14.5)	5 (4.3)
悪心	1 (4.3)	1 (4.3)	16 (19.3)	8 (6.8)
洞性徐脈	1 (4.3)	0	20 (24.1)	17 (14.5)

表 20　最もよく見られたカミゼストラント／AI に関連すると判断された PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [a]	AI + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [a]	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263) n (%) [a]	Camizestrant Monotherapy (N = 117) n (%) [a]
Camizestrant + abemaciclib [b]				
N	15	15	39	117
Patients with any AE possibly related to camizestrant/AI [b]	9 (60.0)	5 (33.3)	30 (76.9)	79 (67.5)
疲労	3 (20.0)	1 (6.7)	6 (15.4)	5 (4.3)
光視症	2 (13.3)	0	5 (12.8)	16 (13.7)
下痢	1 (6.7)	0	6 (15.4)	7 (6.0)
ドライアイ	0	0	4 (10.3)	1 (0.9)
皮膚乾燥	0	0	4 (10.3)	3 (2.6)
悪心	0	1 (6.7)	4 (10.3)	8 (6.8)
洞性徐脈	0	0	5 (12.8)	17 (14.5)
視力障害	0	0	6 (15.4)	11 (9.4)

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

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

Table is sorted by descending frequency of PT in SERENA-6 camizestrant + CDK4/6 inhibitor arm.

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

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

Source: see Table 2.7.4.3.9.1a and Table 2.7.4.3.9.1b; ISS Module 5.3.5.3.

表 21　最もよく見られた CDK4/6 阻害薬に関連すると判断された PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [a]	AI + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [a]	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263) n (%) [a]
Camizestrant + CDK4/6 inhibitor [b]			
Patients with any AE possibly related to CDK4/6 inhibitor [b]	113 (72.9)	96 (61.9)	213 (81.0)
好中球減少症	45 (29.0)	33 (21.3)	86 (32.7)
好中球数減少	38 (24.5)	28 (18.1)	63 (24.0)
貧血	23 (14.8)	20 (12.9)	36 (13.7)
疲労	15 (9.7)	11 (7.1)	35 (13.3)

表 21　最もよく見られた CDK4/6 阻害薬に関連すると判断された PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [a]	AI + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [a]	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263) n (%) [a]
白血球数減少	15 (9.7)	7 (4.5)	27 (10.3)
無力症	11 (7.1)	4 (2.6)	28 (10.6)
悪心	6 (3.9)	8 (5.2)	34 (12.9)
下痢	5 (3.2)	9 (5.8)	35 (13.3)
Camizestrant + palbociclib [b]			
N	117	117	141
Patients with any AE possibly related to CDK4/6 inhibitor [b]	93 (79.5)	72 (61.5)	113 (80.1)
好中球減少症	36 (30.8)	25 (21.4)	46 (32.6)
好中球数減少	35 (29.9)	23 (19.7)	44 (31.2)
貧血	17 (14.5)	14 (12.0)	20 (14.2)
白血球数減少	14 (12.0)	4 (3.4)	15 (10.6)
疲労	12 (10.3)	9 (7.7)	16 (11.3)
Camizestrant + ribociclib [b]			
N	23	23	83
Patients with any AE possibly related to CDK4/6 inhibitor [b]	16 (69.6)	17 (73.9)	72 (86.7)
好中球減少症	8 (34.8)	6 (26.1)	33 (39.8)
貧血	5 (21.7)	2 (8.7)	12 (14.5)
悪心	2 (8.7)	1 (4.3)	18 (21.7)
好中球数減少	2 (8.7)	4 (17.4)	11 (13.3)
無力症	1 (4.3)	0	13 (15.7)
心電図ＱＴ延長	1 (4.3)	0	11 (13.3)
嘔吐	1 (4.3)	1 (4.3)	10 (12.0)
頭痛	0	3 (13.0)	0
Camizestrant + abemaciclib [b]			
N	15	15	39
Patients with any AE possibly related to CDK4/6 inhibitor [b]	4 (26.7)	7 (46.7)	28 (71.8)
下痢	1 (6.7)	1 (6.7)	22 (56.4)
疲労	1 (6.7)	1 (6.7)	11 (28.2)
悪心	0	0	10 (25.6)
好中球数減少	1 (6.7)	1 (6.7)	8 (20.5)
好中球減少症	1 (6.7)	2 (13.3)	7 (17.9)
食欲減退	0	0	7 (17.9)

表 21　最もよく見られた CDK4/6 阻害薬に関連すると判断された PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [a]	AI + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [a]	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263) n (%) [a]
腹痛	1 (6.7)	0	5 (12.8)
無力症	1 (6.7)	0	5 (12.8)
白血球数減少	1 (6.7)	2 (13.3)	5 (12.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (13.3)	5 (12.8)
味覚不全	0	0	5 (12.8)
血小板数減少	0	1 (6.7)	5 (12.8)
貧血	1 (6.7)	4 (26.7)	4 (10.3)
嘔吐	1 (6.7)	0	4 (10.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	4 (10.3)

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

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

Table is sorted by descending frequency of PT in SERENA-6 camizestrant + CDK4/6 inhibitor arm except for camizestrant + abemaciclib data which is sorted by descending frequency of PT in SERENA-6 camizestrant + abemaciclib pool.

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

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

Source: see Table 2.7.4.3.9.2a and Table 2.7.4.3.9.2b; ISS Module 5.3.5.3.

表 22　最もよく見られたカミゼストラント／AI 及び CDK4/6 阻害薬の両方に関連すると判断された PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 8%以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [a]	AI + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [a]	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263) n (%) [a]
Camizestrant + CDK4/6 inhibitor [b]			
Patients with any AE possibly related to both camizestrant/AI and CDK4/6 inhibitor [b]	44 (28.4)	38 (24.5)	104 (39.5)
疲労	10 (6.5)	10 (6.5)	21 (8.0)
無力症	8 (5.2)	3 (1.9)	22 (8.4)
悪心	5 (3.2)	4 (2.6)	23 (8.7)

表 22　最もよく見られたカミゼストラント／AI 及び CDK4/6 阻害薬の両方に関連すると判断された PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 8%以上）（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool
Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [a]	AI + CDK4/6 inhibitor (N = 155) n (%) [a]	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263) n (%) [a]
Camizestrant + palbociclib [b]			
N	117	117	141
Patients with any AE possibly related to both camizestrant/AI and CDK4/6 inhibitor [b]	34 (29.1)	25 (21.4)	42 (29.8)
疲労	8 (6.8)	8 (6.8)	12 (8.5)
Camizestrant + ribociclib [b]			
N	23	23	83
Patients with any AE possibly related to both camizestrant/AI and CDK4/6 inhibitor [b]	6 (26.1)	10 (43.5)	41 (49.4)
光視症	2 (8.7)	0	6 (7.2)
無力症	1 (4.3)	0	12 (14.5)
心電図ＱＴ延長	1 (4.3)	0	8 (9.6)
悪心	1 (4.3)	0	13 (15.7)
下痢	0	2 (8.7)	3 (3.6)
頭痛	0	3 (13.0)	0
好中球減少症	0	2 (8.7)	7 (8.4)
Camizestrant + abemaciclib [b]			
N	15	15	39
Patients with any AE possibly related to both camizestrant/AI and CDK4/6 inhibitor [b]	4 (26.7)	3 (20.0)	21 (53.8)
下痢	1 (6.7)	0	6 (15.4)
疲労	1 (6.7)	1 (6.7)	4 (10.3)
悪心	0	0	4 (10.3)

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

[b] Possibly related to both camizestrant/AI and CDK4/6 inhibitor, as assessed by the investigator.

Table is sorted by descending frequency of PT in SERENA-6 camizestrant + CDK4/6 inhibitor arm.

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

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

Source: see Table 2.7.4.3.9.3a and Table 2.7.4.3.9.3b; ISS Module 5.3.5.3.

2.7.4.2.1.4　死亡

SERENA-6 試験

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

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

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では、3 例（1.9%）（うち 2 例は上述）に転帰死亡の重篤な有害事象が発現した。1 例は貧血により死亡し、本事象は治験薬と関連なしと判断された。当該患者の主死因は対象疾患であった。もう 1 例は急性呼吸窮迫症候群により死亡し、本事象も治験薬と関連なしと判断された（SERENA-6 試験の CSR Table 14.3.3.1.6 参照）。最後の 1 例は Day 459 に突然死により死亡し、本事象はカミゼストラントに関連すると判断された。当該患者は自宅で死亡し、死因は不明と判断された（SERENA-6 試験の CSR Table 14.3.3.1.3 及び Listing 16.2.7.1 参照）。当該患者は死亡前に胸背部痛により救急科を受診していた。剖検は実施されず、死亡診断書も入手不可であった。

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

詳細は SERENA-6 試験の CSR 12.3.1 項を参照のこと。

併合データ

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

死亡に関する叙述は 2.7.4.2.2 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.5　その他の重篤な有害事象

SERENA-6 試験

重篤な有害事象の発現例数は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 16 例（10.3%）及び AI+CDK4/6 阻害薬群で 19 例（12.3%）であった。いずれの投与群でも、重篤な有害事象に特定の発現傾向は認められなかった。

重症度別の重篤な有害事象

CTCAE グレード 3 以上の重篤な有害事象の発現例数は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 12 例（7.7%）及び AI+CDK4/6 阻害薬群で 13 例（8.4%）であった。いずれの投与群でも、CTCAE グレード 3 以上の重篤な有害事象に特定の発現傾向は認められなかった。

治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象

カミゼストラント／AI に関連すると判断された重篤な有害事象（グレードを問わない）の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 0.6%及び AI+CDK4/6 阻害薬群で 3.2%であった。

- いずれの投与群でも、2 例以上に発現したカミゼストラント／AI に関連すると判断された重篤な有害事象は認められなかった。

CDK4/6 阻害薬に関連すると判断された重篤な有害事象（グレードを問わない）の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 1.3%及び AI+CDK4/6 阻害薬群で 4.5%であった。

- 2 例以上に発現した CDK4/6 阻害薬に関連すると判断された重篤な有害事象は、AI+CDK4/6 阻害薬群で報告された貧血のみであった。

カミゼストラント／AI 及び CDK4/6 阻害薬の両方に関連すると判断された重篤な有害事象（グレードを問わない）は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では認められず、AI+CDK4/6 阻害薬群では 1.3%に認められた。

- 2 例以上に発現したカミゼストラント／AI 及び CDK4/6 阻害薬の両方に関連すると判断された重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象

治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では認められず、AI+CDK4/6 阻害薬群では 2 例（1.3%）に認められた。

詳細は SERENA-6 試験の CSR 12.3.2 項を参照のこと。

併合データ

カミゼストラント+全 CDK4/6 阻害薬

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団で認められた重篤な有害事象の発現割合は低く、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群と同程度であった。カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団で 3 例（1.1%）に報告された発熱を除き、全ての重篤な有害事象の発現例数はいずれの投与群でも 2 例以下であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.6.3b 参照）。

カミゼストラント又は CDK4/6 阻害薬に関連すると判断された重篤な有害事象でも同様の傾向が認められた。カミゼストラント又は CDK4/6 阻害薬に関連すると判断された全ての重篤な有害事象の発現例数は、いずれの投与群でも 2 例以下であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.6.2.1b 及び Table 2.7.4.6.2.2b 参照）。

いずれの投与群でも、PT 別の重篤な有害事象に特定の発現傾向は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.6.3b、Table 2.7.4.6.2.1b、及び Table 2.7.4.6.2.2b 参照）。

カミゼストラント+個々の CDK4/6 阻害薬

SERENA-6 試験のカミゼストラント+個々の CDK4/6 阻害薬及びカミゼストラント+対応する CDK4/6 阻害薬併合集団において、CDK4/6 阻害薬の種類にかかわらず、PT 別の重篤な有害事象に特定の発現傾向は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.6.3a、Table 2.7.4.6.2.1a、及び Table 2.7.4.6.2.2a 参照）。

2.7.4.2.1.6　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.6.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

SERENA-6 試験及び併合データで報告されたカミゼストラント／AI の投与中止に至った有害事象を表 23 に示す。

SERENA-6 試験

カミゼストラント／AI の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象の発現割合は非常に低く、投与群間で同程度であった（1.3% vs 1.9%）。

- カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 1 例（0.6%）及び AI+CDK4/6 阻害薬群で 3 例（1.9%）が、カミゼストラント／AI に関連すると判断された有害事象によりカミゼストラント／AI の投与を中止した。

CDK4/6 阻害薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象の発現割合は非常に低く、投与群間で同程度であった（いずれの投与群も 1.3%）。

- カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 1 例（0.6%）及び AI+CDK4/6 阻害薬群で 2 例（1.3%）が、CDK4/6 阻害薬に関連すると判断された有害事象により CDK4/6 阻害薬の投与を中止した。

詳細は SERENA-6 試験の CSR 12.3.3 項を参照のこと。

併合データ

<u>カミゼストラント+全 CDK4/6 阻害薬</u>

SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群の結果と同様に、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団及びカミゼストラント単剤投与併合集団におけるカミゼストラントの投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、いずれも 1%以下であった。SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群の患者に加え、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団で 1 例が好中球減少症によりカミゼストラントの投与を中止した（表 23）。

SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団、及びカミゼストラント単剤投与併合集団において、カミゼストラントの投与中止に至った有害事象に特定の発現傾向は認められなかった。

<u>カミゼストラント+個々の CDK4/6 阻害薬</u>

カミゼストラント+パルボシクリブ併合集団で 2 例及びカミゼストラント+アベマシクリブ併合集団で 1 例が有害事象によりカミゼストラントの投与を中止した。カミゼストラント+ribociclib 併合集団では、有害事象によりカミゼストラントの投与を中止した患者はいなかった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.3.18a 参照）。

表 23　　カミゼストラント／AI の投与中止に至った有害事象（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred Term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N=155) n (%) [EAIR] [a, b]	AI + CDK4/6 inhibitor (N=155) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N=263) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N=117) n (%) [EAIR] [a, b]
Patients with any AE leading to dose discontinuation of camizestrant/AI	2 (1.3) [1.4]	3 (1.9) [3.0]	3 (1.1) [1.4]	3 (2.6) [3.1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.6) [1.0]	0	0
胆汁うっ滞	1 (0.6) [0.7]	0	1 (0.4) [0.5]	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.9) [1.0]
疲労	0	1 (0.6) [1.0]	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.6) [1.0]	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.6) [0.7]	0	1 (0.4) [0.5]	0
歯肉炎	0	0	0	1 (0.9) [1.0]

表 23　　カミゼストラント／AI の投与中止に至った有害事象（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Preferred Term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N=155) n (%) [EAIR] [a, b]	AI + CDK4/6 inhibitor (N=155) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N=263) n (%) [EAIR] [a, b]	Camizestrant monotherapy (N=117) n (%) [EAIR] [a, b]
肝細胞融解	1 (0.6) [0.7]	0	1 (0.4) [0.5]	0
好中球減少症	0	0	1 (0.4) [0.5]	0
肺炎	0	1 (0.6) [1.0]	0	0
顔面腫脹	0	0	0	1 (0.9) [1.0]

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

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

Table is sorted by alphabetical order for preferred term.

Patients with multiple AEs leading to dose discontinuation of investigational product are counted once for each preferred term.

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

Source: see Table 2.7.4.3.18b; ISS Module 5.3.5.3.

2.7.4.2.1.6.2　投与変更に至った有害事象

SERENA-1 試験、SERENA-2 試験、及び SERENA-6 試験では、投与変更に関する治験実施計画書の規定が異なっていたことから、投与変更に関して SERENA-6 試験のデータとカミゼストラント単剤投与併合集団を含む併合データを比較することはできなかった。

SERENA-6 試験におけるカミゼストラント／AI、CDK4/6 阻害薬、及び LH-RH アゴニストの投与変更、減量、及び投与中断に至った有害事象の発現割合を表 24 及び表 25 に要約する。

SERENA-6 試験

カミゼストラント／AI の投与変更に至った有害事象の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 25.2%及び AI+CDK4/6 阻害薬群で 14.8%であった。なお、カミゼストラントの総投与期間の中央値は AI と比較して長かったことに留意すべきである（10.22 カ月 vs 6.31 カ月）（2.7.4.1.2 項参照）。

- カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で最もよく見られたカミゼストラント（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群）／AI（AI+CDK4/6 阻害薬群）の投与変更に至った有害事象（発現割合 1%以上）は、徐脈（単一の PT）（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 4.5% vs AI+CDK4/6 阻害薬群 0%、以下同順）、好中球減少症及び嘔吐（各 1.9% vs 1.3%）、心電図 QT 延長（1.9% vs 0%）、並びに肺炎（1.9% vs 0.6%）であった。

CDK4/6 阻害薬の投与変更に至った有害事象の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 50.3%及び AI+CDK4/6 阻害薬群で 38.7%であった。2.7.4.1.2 項に示したように、CDK4/6 阻害薬の総投与期間は、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で長かった（10.12 カ月 vs 6.31 カ月）。

- カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で最もよく見られた CDK4/6 阻害薬の投与変更に至った有害事象（発現割合 2%以上）は、主に CDK4/6 阻害薬に関連することが知られている血液毒性であり、発現割合は投与群間で同程度であった。これらの有害事象は、好中球減少症（21.3% vs 14.2%）、好中球数減少（13.5% vs 16.1%）、肺炎（2.6% vs 0%）、白血球数減少（2.6% vs 0.6%）、及び貧血（1.9% vs 5.8%）であった。

詳細は SERENA-6 試験の CSR 12.2.6 項を参照のこと。

表 24　　カミゼストラント／AI、CDK4/6 阻害薬、及び LH-RH アゴニストの投与変更、減量、及び投与中断に至った有害事象の発現割合（SERENA-6 試験、安全性解析対象集団）

AE category	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor	AI + CDK4/6 inhibitor
	N = 155	N = 155
	n (%)	n (%)
Any AE leading to dose modification of [a]		
Camizestrant/AI	39 (25.2)	23 (14.8)
CDK4/6 inhibitor	78 (50.3)	60 (38.7)
Any AE leading to dose reduction of		
Camizestrant/AI [b]	9 (5.8)	2 (1.3)
CDK4/6 inhibitor	18 (11.6)	17 (11.0)
Any AE leading to dose interruption of		
Camizestrant/AI	34 (21.9)	22 (14.2)
CDK4/6 inhibitor	75 (48.4)	53 (34.2)
LHRH agonist	1 (3.1)	1 (3.3)

[a] Dose modification describes an AE where action taken is either dose reduction or drug interruption.

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

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

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

Source: see Table 14.3.2.1 SERENA-6 CSR; Module 5.3.5.1.

表 25　　カミゼストラント／AI、CDK4/6 阻害薬、及び LH-RH アゴニストの投与変更、減量、及び投与中断に至った個々の CDK4/6 阻害薬別の有害事象の発現割合（SERENA-6 試験、安全性解析対象集団）

AE category	Camizestrant + palbociclib N = 117 n (%)	AI + palbociclib N = 117 n (%)	Camizestrant + ribociclib N = 23 n (%)	AI + ribociclib N = 23 n (%)	Camizestrant + abemaciclib N = 15 n (%)	AI + abemaciclib N = 15 n (%)
Any AE leading to dose modification of [a]						
Camizestrant/AI	30 (25.6)	20 (17.1)	7 (30.4)	2 (8.7)	2 (13.3)	1 (6.7)
CDK4/6 inhibitor	66 (56.4)	49 (41.9)	9 (39.1)	8 (34.8)	3 (20.0)	3 (20.0)
Any AE leading to dose reduction of						
Camizestrant/AI [b]	4 (3.4)	0	5 (21.7)	2 (8.7)	0	0
CDK4/6 inhibitor [c]	14 (12.0)	14 (12.0)	3 (13.0)	3 (13.0)	1 (6.7)	0
Any AE leading to dose interruption of						
Camizestrant/AI	29 (24.8)	20 (17.1)	3 (13.0)	1 (4.3)	2 (13.3)	1 (6.7)
CDK4/6 inhibitor	63 (53.8)	44 (37.6)	9 (39.1)	6 (26.1)	3 (20.0)	3 (20.0)
LHRH agonist [c]	1 (4.8)	1 (6.3)	0	0	0	0

[a] Dose modification describes an AE where action taken is either dose reduction or drug interruption.

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

[c] For LHRH agonist, n = 21 for camizestrant + palbociclib arm and n = 16 for AI + palbociclib arm.

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

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

Source: see Table 14.3.2.1 SERENA-6 CSR; Module 5.3.5.1.

2.7.4.2.1.6.3　CSR で特定されたその他の重要な有害事象

SERENA-6 試験及びその他の試験では、その他の重要な有害事象として分類された有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.7　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.7.1　注目すべき有害事象

2.7.4.2.1.7.1.1　徐脈事象

注目すべき有害事象である徐脈事象は、徐脈及び洞性徐脈の PT からなるグループ化用語により評価した。SERENA-6 試験の治験実施計画書では、徐脈の管理ガイドラインとして、因果関係の評価、カミゼストラントの投与変更（減量又は投与中断）、及び投与再開後の綿密な経過観察等を規定した。

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

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

SERENA-6 試験及び併合データにおける徐脈事象をカテゴリー別に表 26 に要約する。

SERENA-6 試験

徐脈事象（徐脈及び洞性徐脈を含むグループ化用語）は、AI+CDK4/6 阻害薬群では報告されなかったのに対し、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 12 例（7.7%）に報告された。報告された徐脈事象のうち、CTCAE グレード 3 以上の事象は認められなかった。徐脈事象の発現割合は、カミゼストラント+個々の CDK4/6 阻害薬群間で同程度であった（徐脈事象が認められた患者の詳細については、SERENA-6 試験の CSR Table 28 参照）。徐脈事象が認められた患者において特定の傾向は認められなかった。

徐脈事象のうち、重篤な有害事象として報告された事象はなく、治験薬の投与を中止した患者もいなかった。カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（155 例）において以下の結果が認められた。

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

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

心電図データ

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

詳細は SERENA-6 試験の CSR 12.2.5 項を参照のこと。

併合データ

カミゼストラント+全 CDK4/6 阻害薬

CTCAE グレード 2 以上の徐脈事象の発現割合は低く、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団、及びカミゼストラント単剤投与併合集団間で同程度であった。SERENA-6 試験及び併合データでは CTCAE グレード 3 以上の徐脈事象は認められなかった（表 26）。

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

SERENA-6 試験のデータと同様に、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団又はカミゼストラント単剤投与併合集団で、徐脈事象の有害事象によりカミゼストラントの投与を中止した患者はいなかった。

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団では、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群の患者の他に徐脈事象の有害事象によりカミゼストラントを減量した患者はおらず、1 例が徐脈事象によりカミゼストラントの投与を中断した。

カミゼストラントの減量及び投与中断に至った徐脈事象の有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群とカミゼストラント単剤投与併合集団間で同程度であった。

徐脈事象の発現までの期間の中央値は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団間及びカミゼストラント単剤投与併合集団間で同程度であった。SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群、並びにカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団及びカミゼストラント単剤投与併合集団を構成する SERENA-6 試験以外で認められた大部分の徐脈事象は、安全性に関する追跡調査の終了時点で回復していた（表 26）。

SERENA-6 試験、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団、又はカミゼストラント単剤投与併合集団においてトルサード　ド　ポアントの有害事象は報告されなかった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.3.4b 参照）。

カミゼストラント+個々の CDK4/6 阻害薬

CDK4/6 阻害薬の種類にかかわらず、SERENA-6 試験のカミゼストラント+個々の CDK4/6 阻害薬群及びカミゼストラント+対応する CDK4/6 阻害薬併合集団において認められた徐脈事象のほとんどが CTCAE グレード 1 であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.5.1a 参照）。

徐脈事象の発現までの期間の中央値及び徐脈事象の回復時期別の患者の割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+個々の CDK4/6 阻害薬群とカミゼストラント+対応する CDK4/6 阻害薬併合集団間で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.5.1a 参照）。

表 26　　徐脈事象の要約（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Statistic	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	AI + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263)	Camizestrant monotherapy (N = 117)
Patients with any AESI n (%) [a]	12 (7.7)	0	48 (18.3)	22 (18.8)
Serious AESI n (%) [a]	0	0	0	0
Number of AESI per subject (among subjects with ≥ 1 AESI)				
Min	1	NE	1	1
Median	1.0	NE	1.0	1.0
Max	2	NE	4	4
Time to onset of first AESI per subject (days)				
Min	13	NE	1	8
Median	17.0	NE	15.0	18.5
Max	283	NE	421	1149
Maximum reported CTCAE grade				
Total	12 (7.7)	0	48 (18.3)	22 (18.8)
Grade 1	6 (3.9)	0	41 (15.6)	21 (17.9)
Grade 2	6 (3.9)	0	7 (2.7)	1 (0.9)
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
AESI leading to dose modification or discontinuation of camizestrant/AI n (%) [a]	9 (5.8)	0	10 (3.8)	3 (2.6)
AESI leading to discontinuation of camizestrant/AI n (%) [a]	0	0	0	0
AESI leading to dose reduction of camizestrant/AI n (%) [a, b]	4 (2.6)	0	4 (1.5)	1 (0.9)
AESI leading to dose interruption of camizestrant/AI n (%) [a]	6 (3.9)	0	7 (2.7)	2 (1.7)
AESI possibly related to camizestrant/AI [c] n (%) [a]	12 (7.7)	0	44 (16.7)	21 (17.9)
Outcome of AESI				
Recovered/Resolved n (%) [a, d]	9 (5.8)	0	29 (11.0)	16 (13.7)
Recovering/Resolving n (%) [a]	0	0	3 (1.1)	0
Recovered/Resolved with Sequelae n (%) [a]	0	0	1 (0.4)	0
Not Recovered/Not Resolved n (%) [a]	3 (1.9)	0	19 (7.2)	7 (6.0)
Fatal n (%) [a]	0	0	0	0

表 26　　徐脈事象の要約（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Statistic	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	AI + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263)	Camizestrant monotherapy (N = 117)
Time of resolution of AESI with an outcome recovered/resolved				
On-treatment [e] n (%) [a]	7 (4.5)	0	20 (7.6)	13 (11.1)
Follow-up [f] n (%) [a]	2 (1.3)	0	10 (3.8)	5 (4.3)
Post-treatment [g] n (%) [a]	1 (0.6)	0	3 (1.1)	0

[a] Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
[b] Dose reductions of AI in the control arm refer to dose reduction in camizestrant placebo.
[c] Possibly related to camizestrant/AI, as assessed by the investigator.
[d] Each patient was counted once per category, a patient was counted in more than one category if the outcomes were different.
[e] On-treatment includes adverse events with end date up to and including the date of last dose of investigational product.
[f] Follow-up includes adverse events with end date within 28 days following the date of last dose of investigational product.
[g] Post-treatment includes adverse events with end date more than 28 days following the date of last dose of investigational product.
CTCAE version 4.0 in SERENA-1 and version 5.0 in SERENA-2, -6, China, and Japan Phase I studies.
Note: AESIs with an onset date on/after date of first dose; AESIs with onset date prior to dosing which worsen after dosing and AESIs occurring up to 28 days following date of last dose.
Source: see Table 2.7.4.5.1b; ISS Module 5.3.5.3.

2.7.4.2.1.7.1.2　　視覚への影響

注目すべき有害事象である視覚への影響は、光視症、霧視、視力障害、複視、羞明、視覚保続、及びグレアの PT からなるグループ化用語により評価した。

SERENA-6 試験の眼に関する PRO では、カミゼストラントの投与に伴う視覚への影響の持続時間は短く（60 秒以下）、午後と比較して午前中及び夜に多く報告された。視覚への影響が認められた患者における日常生活動作への影響は最小限又は全く認められなかった。視覚への影響に関する患者データの眼科的評価の結果、カミゼストラント投与に関連する視覚に関する安全性シグナルは認められなかった。

SERENA-6 試験及び併合データにおけるカテゴリー別の視覚への影響の要約を表 28 に示す。

眼科検査

SERENA-6 試験では、全ての患者を対象に、ベースライン時、投与終了時、及び臨床的に必要な場合に眼科検査を実施した（表 27）。臨床的に重大な所見は有害事象として報告することとした。全ての患者を対象としたベースライン時の完全な眼科検査には、少なくとも以下を含めることとした。

- 近見及び遠見視力検査（補正及び裸眼）
- 現在の眼鏡／コンタクトレンズの処方（該当する場合）
- 瞳孔対光反射

- 外眼筋の動き
- 対立視野
- 眼圧
- 角膜のフルオレセイン染色を含む前眼部精密検査（眼窩／眼瞼／付属器、結膜、角膜、前房、虹彩、水晶体、硝子体を含む）。
- 拡張眼底検査（視神経及び網膜を含む）；医学的に禁忌である場合を除く。そのような場合は、事前に臨床試験実施チームの医学専門家から承認を得た上で、原資料に理由を適切に記録する必要がある。
- 実施医療機関の標準手順に準拠したドライアイの評価。細隙灯検査やシルマーテスト等があるが、これらに限定されない。
- 光干渉断層撮影（実施医療機関で可能な場合）

SERENA-6 試験

視覚への影響に関する結果

- 視覚への影響（光視症、霧視、視力障害、複視、羞明、視覚保続、及びグレアの PT からなるグループ化用語）の発現割合は、AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で高かったが（31.6% vs 16.1%）、そのほとんど（事象の約 90%）は CTCAE グレード 1 であった。カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 1 例に CTCAE グレード 3 の光視症が報告された。本事象は夜間に人工照明下で発現し、自然治癒した（個別有害事象の説明については 2.7.4.2.2 項参照）。
- 重篤な視覚への影響の有害事象は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では認められず、AI+CDK4/6 阻害薬群では 155 例中 1 例（0.6%）に認められた。視覚への影響により治験薬の投与を中止した患者はおらず、いずれかの治験薬を減量した患者もいなかった。視覚への影響により、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 155 例中 4 例（2.6%）がカミゼストラントの投与を中断し、AI+CDK4/6 阻害薬群 155 例中 1 例（0.6%）が AI 及び CDK4/6 阻害薬の投与を中断した。
- 両投与群で最もよく見られた視覚への影響は光視症（周辺視野に時折生じる短時間の閃光）（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群［155 例］20.0% vs AI+CDK4/6 阻害薬群［155 例］7.7%）であった。
- 概して、視覚への影響の発現時期は早期であり、カミゼストラント／AI の投与後最初の数週間以内に発現することが多かった（発現までの期間の中央値：8.0 日 vs 23.0 日）。DCO 時点で、大部分の視覚への影響の転帰は回復又は軽快であった（75.5% vs 88.0%）。
- 眼の構造に関係する眼障害の有害事象の発現割合は低く、投与群間で同程度であった。

詳細は SERENA-6 試験の CSR 12.2.5 項を参照のこと。

PRO データ

- ベースライン時点で、両群ともに 16%の患者に視覚症状が認められた。治験薬の投与開始後に視覚への影響が認められた患者では、視覚への影響の発現時期は早期であった。視覚への影響が報告された患者数は、両群ともに 2 週目に増加し（AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で多かった）、その後安定した。視覚への影響が認められた回数は週に 3 回以下であり、持続時間は短く（1 分未満）、「まっ

たく悩まなかった」又は「少し悩まされた」と回答した患者が多かった。日常生活動作への影響は「最小限」が多く、経時的な悪化を示すエビデンスは認められなかった。視覚への影響は可逆的であり、投与開始 4 週後に視覚への影響が認められた患者は、両群ともに 7%未満であった。

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

視覚症状評価質問票（VSAQ）及び NEI-VFQ-25 の詳細は SERENA-6 試験の CSR 12.5.4.3 項を参照のこと。

眼科検査の結果

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

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

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

詳細は SERENA-6 試験の CSR 12.5.3 項を参照のこと。

表 27　　眼科検査を受けた患者数（SERENA-6 試験）

Ophthalmological Assessment	Number of patients with assessment at baseline and at least one post-baseline assessment	
	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor	AI + CDK4/6 inhibitor
Fundoscopy	39	38
Slit lamp examination	36	35
Pupillary light reflex test – right/left	36	32
Extraocular muscle movement test – right/left	37	32
Optical coherence tomography -right/left	31	33
Visual field	41	39
Intraocular pressure a	30	32
Visual acuity – right/left	36/35	35/35

[a] For intraocular pressure the number of patients shown is those that had a reading at baseline and at end of treatment.

Source: see Tables 14.3.8.5, 14.3.8.6, 14.3.8.7, and Table 1, IEMT 000096 (SERENA-6 CSR: Module 5.3.5.1)

併合データ

カミゼストラント+全 CDK4/6 阻害薬

視覚への影響（グループ化用語）の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団間及びカミゼストラント単剤投与併合集団間で同程度であった。SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団、及びカミゼストラント単剤投与併合集団で最もよく見られた視覚への影響の PT は光視症であった（表 28 及び第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.4.3b 参照）。

SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団、及びカミゼストラント単剤投与併合集団で認められた視覚への影響のほとんどは CTCAE グレード 1 であり、いずれの投与群でも視覚への影響によりカミゼストラントを減量又は中止した患者はいなかった。

カミゼストラントの投与の中断に至った視覚への影響の発現割合は低く、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団間で同程度であった。カミゼストラント単剤投与併合集団では、視覚への影響によりカミゼストラントの投与を中断した患者はいなかった。

視覚への影響の発現までの期間の中央値は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団間及びカミゼストラント単剤投与併合集団間で同程度であった。いずれの投与群でも、視覚への影響のほとんどは安全性に関する追跡調査時点で回復していた（表 28）。

カミゼストラント+個々の CDK4/6 阻害薬

CDK4/6 阻害薬の種類にかかわらず、SERENA-6 試験及び対応する CDK4/6 阻害薬併合集団において視覚への影響（グループ化用語）が報告された。最もよく見られた視覚への影響（PT）は光視症であった。SERENA-6 試験の個々の CDK4/6 阻害薬群及び対応する CDK4/6 阻害薬併合集団における視覚への影響のほとんどは CTCAE グレード 1 であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.5.2a 及び Table 2.7.4.4.3a 参照）。

CTCAE グレード、視覚への影響の発現までの期間の中央値、及び視覚への影響の回復時期別の患者の割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+個々の CDK4/6 阻害薬群とカミゼストラント+対応する CDK4/6 阻害薬併合集団間で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.5.2a 参照）。

表 28　　視覚への影響の要約（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Statistic	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	AI + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263)	Camizestrant monotherapy (N = 117)
Patients with any AESI n (%) [a]	49 (31.6)	25 (16.1)	105 (39.9)	34 (29.1)
Serious AESI n (%) [a]	0	1 (0.6)	0	0
Number of AESI per subject (among subjects with ≥ 1 AESI)				
Min	1	1	1	1
Median	1.0	1.0	1.0	1.0
Max	3	4	3	3

表 28　　視覚への影響の要約（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
Statistic	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	AI + CDK4/6 inhibitor (N = 155)	Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (N = 263)	Camizestrant monotherapy (N = 117)
Time to onset of first AESI per subject (days)				
Min	1	1	1	1
Median	8.0	23.0	9.0	10.5
Max	197	444	197	224
Maximum reported CTCAE grade				
Total	49 (31.6)	25 (16.1)	105 (39.9)	34 (29.1)
Grade 1	44 (28.4)	24 (15.5)	97 (36.9)	33 (28.2)
Grade 2	4 (2.6)	1 (0.6)	7 (2.7)	1 (0.9)
Grade 3	1 (0.6)	0	1 (0.4)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
AESI leading to dose modification or discontinuation of camizestrant/AI n (%) [a]	4 (2.6)	1 (0.6)	4 (1.5)	0
AESI leading to discontinuation of camizestrant/AI n (%) [a]	0	0	0	0
AESI leading to dose reduction of camizestrant/AI n (%) [a, b]	0	0	0	0
AESI leading to dose interruption of camizestrant/AI n (%) [a]	4 (2.6)	1 (0.6)	4 (1.5)	0
AESI possibly related to camizestrant/AI [c] n (%) [a]	43 (27.7)	15 (9.7)	91 (34.6)	32 (27.4)
Outcome of AESI				
Recovered/Resolved n (%) [a, d]	37 (23.9)	22 (14.2)	75 (28.5)	25 (21.4)
Recovering/Resolving n (%) [a]	0	0	0	0
Recovered/Resolved with Sequelae n (%) [a]	0	0	0	1 (0.9) [e]
Not Recovered/Not Resolved n (%) [a]	14 (9.0)	4 (2.6)	34 (12.9)	10 (8.5)
Fatal n (%) [a]	0	0	0	0
Time of resolution of AESI with an outcome recovered/resolved				
On-treatment [f] n (%) [a]	28 (18.1)	19 (12.3)	53 (20.2)	16 (13.7)
Follow-up [g] n (%) [a]	9 (5.8)	1 (0.6)	22 (8.4)	9 (7.7)
Post-treatment [h] n (%) [a]	1 (0.6)	2 (1.3)	5 (1.9)	0

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

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

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

[d] Each patient was counted once per category, a patient was counted in more than one category if the outcomes were different.
[e] One patient in the camizestrant 75 mg monotherapy pool experienced CTCAE Grade 1 photopsia from Day 21 to Day 175, reported as possibly related and recovered with sequelae; the dose of camizestrant was not changed. An AE of cataract was also reported in the same patient on Day 175 which was considered as not related to camizestrant (see Appendix 16.2.7.1, Japan Phase I study, Module 5.3.3.2).
[f] On-treatment includes adverse events with end date up to and including the date of last dose of investigational product.
[g] Follow-up includes adverse events with end date within 28 days following the date of last dose of investigational product.
[h] Post-treatment includes adverse events with end date more than 28 days following the date of last dose of investigational product.

CTCAE version 4.0 in SERENA-1 and version 5.0 in SERENA-2, -6, China, and Japan Phase I studies.
Note: AESIs with an onset date on/after date of first dose; AESIs with onset date prior to dosing which worsen after dosing and AESIs occurring up to 28 days following date of last dose.
Source: see Table 2.7.4.5.2b; ISS Module 5.3.5.3.

2.7.4.2.1.8 抗薬物抗体に関連する有害事象

該当なし。

2.7.4.2.1.9 副作用

副作用を特定する方法は 2.7.4.1.1.3.3 項に示す。

発現割合及び重症度別の有害事象、治験薬との因果関係別の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象、並びに発現までの時間、時間的関連性、転帰、作用機序、及び生物学的妥当性を含む個々の症例／集積症例のレビューを含めて検討した。SERENA-6 試験の全ての安全性データを検討し、上記の方法で選定されなかった副作用の可能性がある事象候補を更に選定した（例：発現割合は低いが臨床的重要性は高い副作用の事象候補、副作用の可能性がある事象候補として使用された閾値に関係なく追加指標となる症例又は集積症例の特定、及び副作用として更に検討する必要性があると考えられる PT を特定するために副作用に関連する可能性の高い既知の事象との相互参照）。発現割合の差、発現件数の差、及び交絡因子（例：既存の医学的状態、併用薬、併発した有害事象、又は対象疾患の症状）を考慮に入れた。他の試験のデータに基づくカミゼストラントの既知の副作用は、カミゼストラントと CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、ribociclib、又はアベマシクリブ）の併用による副作用とみなした。

本解析に基づき、徐脈事象及び視覚への影響をカミゼストラントの特定されたリスクとし、以下のように分類した。

- 徐脈事象（徐脈及び洞性徐脈の PT を含む）
- 視覚への影響（光視症、霧視、視力障害、複視、羞明、視覚保続、及びグレアの PT を含む）

SERENA-6 試験及び併合データで認められた特定されたカミゼストラントの副作用の発現割合について、全 CDK4/6 阻害薬の結果を表 29 に、個々の CDK4/6 阻害薬別の結果を表 30（パルボシクリブ）、表 31（ribociclib）、及び表 32（アベマシクリブ）に示す。

表 29　　グループ化用語及び PT 別の副作用（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

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

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

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

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

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

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

Source: see 2.7.4.10.2b; ISS Module 5.3.5.3.

表 30　　カミゼストラント+パルボシクリブで認められたグループ化用語及び PT 別の副作用（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
ADR grouped term Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + palbociclib (N=117) n (%) Category [a, b]	AI + palbociclib (N=117) n (%) Category [a, b]	Camizestrant + palbociclib (N=141) n (%) Category [a, b]	Camizestrant monotherapy (N=117) n (%) Category [a, b]
Patients with any ADR	44 (37.6) Very Common	20 (17.1) Very Common	58 (41.1) Very Common	47 (40.2) Very Common
徐脈事象（グループ化用語）	9 (7.7) Common	0	13 (9.2) Common	22 (18.8) Very Common
徐脈	6 (5.1) Common	0	6 (4.3) Common	4 (3.4) Common
洞性徐脈	3 (2.6) Common	0	7 (5.0) Common	18 (15.4) Very Common
視覚への影響（グループ化用語）	40 (34.2) Very Common	20 (17.1) Very Common	52 (36.9) Very Common	34 (29.1) Very Common
光視症	24 (20.5) Very Common	10 (8.5) Common	28 (19.9) Very Common	16 (13.7) Very Common
霧視	10 (8.5) Common	7 (6.0) Common	12 (8.5) Common	3 (2.6) Common
視力障害	5 (4.3) Common	2 (1.7) Common	10 (7.1) Common	12 (10.3) Very Common
複視	3 (2.6) Common	2 (1.7) Common	3 (2.1) Common	1 (0.9) Uncommon
羞明	2 (1.7) Common	0	2 (1.4) Common	1 (0.9) Uncommon
視覚保続	2 (1.7) Common	0	4 (2.8) Common	2 (1.7) Common

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

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

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

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

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

Source: see 2.7.4.10.2a; ISS Module 5.3.5.3.

表 31　　カミゼストラント+ribociclib で認められたグループ化用語及び PT 別の副作用（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
ADR grouped term Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + ribociclib (N=23) n (%) Category [a, b]	AI + ribociclib (N=23) n (%) Category [a, b]	Camizestrant + ribociclib (N=83) n (%) Category [a, b]	Camizestrant monotherapy (N=117) n (%) Category [a, b]
Patients with any ADR	7 (30.4) Very Common	4 (17.4) Very Common	49 (59.0) Very Common	47 (40.2) Very Common
徐脈事象（グループ化用語）	2 (8.7) Common	0	27 (32.5) Very Common	22 (18.8) Very Common
徐脈	1 (4.3) Common	0	5 (6.0) Common	4 (3.4) Common
洞性徐脈	1 (4.3) Common	0	22 (26.5) Very Common	18 (15.4) Very Common
視覚への影響（グループ化用語）	6 (26.1) Very Common	4 (17.4) Very Common	38 (45.8) Very Common	34 (29.1) Very Common
光視症	5 (21.7) Very Common	1 (4.3) Common	27 (32.5) Very Common	16 (13.7) Very Common
羞明	1 (4.3) Common	0	2 (2.4) Common	1 (0.9) Uncommon
視力障害	1 (4.3) Common	1 (4.3) Common	10 (12.0) Very Common	12 (10.3) Very Common
複視	0	0	1 (1.2) Common	1 (0.9) Uncommon
霧視	0	4 (17.4) Very Common	1 (1.2) Common	3 (2.6) Common
視覚保続	0	0	1 (1.2) Common	2 (1.7) Common

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

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

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

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

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

Source: see 2.7.4.10.2a; ISS Module 5.3.5.3.

表 32　　カミゼストラント+アベマシクリブで認められたグループ化用語及び PT 別の副作用（SERENA-6 試験及び併合データ、安全性解析対象集団）

	SERENA-6		Pool	
ADR grouped term Preferred term (MedDRA version 27.1)	Camizestrant + abemaciclib (N=15) n (%) Category [a, b]	AI + abemaciclib (N=15) n (%) Category [a, b]	Camizestrant + abemaciclib (N=39) n (%) Category [a, b]	Camizestrant monotherapy (N=117) n (%) Category [a, b]
Patients with any ADR	4 (26.7) Very Common	1 (6.7) Common	19 (48.7) Very Common	47 (40.2) Very Common
徐脈事象（グループ化用語）	1 (6.7) Common	0	8 (20.5) Very Common	22 (18.8) Very Common
徐脈	1 (6.7) Common	0	3 (7.7) Common	4 (3.4) Common
洞性徐脈	0	0	5 (12.8) Very Common	18 (15.4) Very Common
視覚への影響（グループ化用語）	3 (20.0) Very Common	1 (6.7) Common	15 (38.5) Very Common	34 (29.1) Very Common
光視症	2 (13.3) Very Common	1 (6.7) Common	6 (15.4) Very Common	16 (13.7) Very Common
霧視	1 (6.7) Common	0	2 (5.1) Common	3 (2.6) Common
複視	0	0	0	1 (0.9) Uncommon
羞明	0	0	1 (2.6) Common	1 (0.9) Uncommon
視力障害	0	0	7 (17.9) Very Common	12 (10.3) Very Common
視覚保続	0	0	0	2 (1.7) Common

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

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

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

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

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

Source: see 2.7.4.10.2a; ISS Module 5.3.5.3.

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡（病勢進行による死亡を除く）、全ての重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、CTCAE グレード 2 以上の注目すべき有害事象、Hy's Law の基準又は Potential Hy's Law の基準に該当する患者、注目すべき心拍出量の変化（QTcF 500 msec 超）に関する個々の安全性の叙述は、SERENA-6 試験の CSR 14.4 項に示す。

SERENA-1 試験、SERENA-2 試験、並びに国内及び中国第 I 相試験における死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及びその他の重要な有害事象に関する個々の安全性の叙述は、個々の CSR の 14.4 項に示す。これらの CSR の第 5 部内での添付先は、表 1 を参照のこと。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

臨床検査値は、臨床開発プログラム期間中に認められたカミゼストラントの安全性及び各 CDK4/6 阻害薬の添付文書の記載に基づく既知の安全性プロファイルと一貫していた。

2.7.4.3.1　血液学的検査

SERENA-6 試験

いずれの投与群でも、血液学的検査値において予測できないベースラインからの経時的変動又は傾向は認められなかった。

CTCAE グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現割合は投与群間で同程度であり、CDK4/6 阻害薬の既知のプロファイルと一貫していた。AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で CTCAE グレード 3 以上の血液関連の有害事象の発現割合が高かったものの、CTCAE グレード 3 以上の臨床検査値異常（ヘモグロビン値、リンパ球数、好中球数、及び血小板数）の発現割合は投与群間で同程度であった（SERENA-6 試験の CSR Table 31 参照）。血液関連の有害事象により CDK4/6 阻害薬の投与変更をした患者数は少なく、投与群間で同程度であった（2.7.4.2.1.6.2 参照）。

併合データ

<u>カミゼストラント+全 CDK4/6 阻害薬</u>

血液毒性（ヘモグロビン値、白血球数、リンパ球数、好中球数、及び血小板数における臨床的に重要な異常）の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団間で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.9.1b 参照）。

- 血液毒性の発現割合は、カミゼストラント単剤投与併合集団と比較して SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で高く、これらの毒性は CDK4/6 阻害薬に起因する可能性があることが示された。

血液学的パラメータにおいて、CTCAE グレードで 2 段階以上の変動が認められた患者の割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団間、及び SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群と AI+CDK4/6 阻害薬群間で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.9.1b 参照）。

CTCAE グレード 3 以上の臨床的に重要な血液学的パラメータ異常の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団間で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.9.1b 参照）。

CTCAE グレード 3 以上の白血球及び好中球に関連する血液学的パラメータ異常の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群及びカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団と比較してカミゼストラント単剤投与併合集団で低く、これらの異常変動は CDK4/6 阻害薬に起因するものであることが示された。

- 白血球：25.8%（SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群）、26.7%（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団）、及び 1.7%（カミゼストラント単剤投与併合集団）
- 好中球：46.4%（SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群）、46.1%（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団）、及び 1.9%（カミゼストラント単剤投与併合集団）

カミゼストラント+個々の CDK4/6 阻害薬

好中球数において、CTCAE グレードで 2 段階以上のベースラインからの変動が認められた患者の割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+パルボシクリブ群とカミゼストラント+パルボシクリブ併合集団間で同程度であり、カミゼストラント+ribociclib 併合集団及びカミゼストラント+アベマシクリブ併合集団と比較して SERENA-6 試験のカミゼストラント+ribociclib 群及びカミゼストラント+アベマシクリブ群で低かった。

CTCAE グレード 3 以上の臨床的に重要な血液学的パラメータの変動の発現割合は、SERENA-6 試験の個々の CDK4/6 阻害薬群と対応する CDK4/6 阻害薬併合集団間で概ね同程度であった。

全体として、SERENA-6 試験の個々の CDK4/6 阻害薬群と対応する CDK4/6 阻害薬併合集団で特定の傾向は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.9.1a 参照）。

2.7.4.3.2　血液生化学的検査

SERENA-6 試験

いずれの投与群でも、血液生化学的検査の結果において予測できないベースラインからの経時的変動又は傾向は認められなかった。

総ビリルビン値の上昇を伴う ALT 値及び AST 値の上昇

ALT 値又は AST 値が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上へ上昇した（Potential Hy's Law の基準に該当）患者は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では認められず、AI+CDK4/6 阻害薬群で 2 例であった。Potential Hy's Law の基準を満たすには、ALT 値又は AST 値の上昇が総ビリルビン値の上昇より前又は同時に（すなわち、同日に）認められなければならないが、ALT 値又は AST 値の上昇及び総ビリルビン値の上昇に関する時間枠は規定されていなかったため、同時に発現しなかった可能性がある。いずれの投与群でも、Hy's Law の基準に該当する患者は認められなかった。

詳細は SERENA-6 試験の CSR 12.4.1 項を参照のこと。

併合データ

カミゼストラント+全 CDK4/6 阻害薬

SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団、又はカミゼストラント単剤投与併合集団のいずれでも肝毒性のエビデンスは認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.9.2b 参照）。曝露期間で調整したとき、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現率は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集

団間及びカミゼストラント単剤投与併合集団間で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.3.4b 参照）。

SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群のデータと同様に、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団における CTCAE グレード 3 以上の臨床的に重要な血液生化学的パラメータの変動の発現割合は低く、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群及びカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団のいずれでも 3%未満であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.9.2b 参照）。

同様に、カミゼストラント単剤投与併合集団でも CTCAE グレード 3 以上の臨床的に重要な血液生化学的パラメータの変動の発現割合は低く、5%以下であった。

<u>カミゼストラント+個々の CDK4/6 阻害薬</u>

SERENA-6 試験のカミゼストラント+ribociclib 群及びカミゼストラント+ribociclib 併合集団では、CTCAE グレード 3 以上の臨床的に重要な ALT 値又は AST 値の異常は認められず、併用投与による肝毒性の増加を示す徴候は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.9.2a 参照）。これは、ribociclib の添付文書に記載されるとおり、ALT 値又は AST 値上昇の発現割合が低いことと一貫していた。

カミゼストラント+アベマシクリブ併合集団において、CTCAE グレード 3 以上の臨床的に重要なクレアチニン値の異常が報告された患者は 1 例（2.6%）であり、カミゼストラントとアベマシクリブの併用投与による腎毒性の増加を示す徴候は認められなかった。併合データにおいて臨床的に重要なクレアチニン値の変動の発現割合は低く、これはアベマシクリブの添付文書と一貫していた（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.9.2a 参照）。

血液生化学的検査の結果に関して、その他の所見は認められなかった。

2.7.4.3.3 尿検査

尿検査値の変動は投与群間で同程度であった（SERENA-6 試験の CSR 12.4.2 項参照）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、身体所見、及び心電図データは併合しなかった。バイタルサイン、身体所見、及び心電図データに関する SERENA-6 試験等の結果を以下に示す。

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び身体所見

SERENA-6 試験及びその他の試験において、バイタルサイン又は身体所見の安全性に関連する項目で、予測できない若しくは臨床的に意味のある傾向又はベースラインからの変化は認められなかった（SERENA-6 試験の CSR 12.5.1 項、SERENA-1 試験、国内及び中国第 I 相試験、並びに SERENA-2 試験の CSR 参照）。

2.7.4.4.2 心電図

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

心電図所見に関する詳細は SERENA-6 試験の CSR 12.5.2 項を参照のこと。

SERENA-6 試験における中央判定の解析結果（SERENA-6 試験の Cardiodynamic ECG Analysis Report）は、要請に応じて提示可能である。

その他の試験における心電図所見については、各試験（SERENA-1 試験、国内及び中国第 I 相試験、並びに SERENA-2 試験）の CSR を参照のこと。

SERENA-1 試験の QTcI 解析の結果、カミゼストラントの血漿中濃度が約 207 ng/mL までの場合、10 ms 超の ΔQTcI に対する影響を排除できる（すなわち、90%信頼区間の上限が 10 ms 未満）ことが示された（ΔQTcI の閾値が 20 ms の場合は約 436 ng/mL まで）。

カミゼストラント 75 mg を 1 日 1 回単剤投与、又はパルボシクリブ、ribociclib（400 若しくは 600 mg）、若しくはアベマシクリブと併用投与したとき、定常状態におけるカミゼストラントの C_{max} の幾何平均値はいずれも 207 ng/mL 未満であった（詳細は、2.7.2 項 表 16 及び第 5 部 3.5.4 項、D8530C00001 試験パート B の Cardiodynamic ECG Analysis Report 参照）。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

以下の内因性要因に基づき、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群及びカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団におけるカミゼストラントの安全性プロファイルを評価した。

- 年齢
- 人種（白人、アジア人、その他）
- 民族（ヒスパニック又はラテン系、非ヒスパニック又は非ラテン系）
- 病変部位（肝臓病変、肝臓以外の内臓病変、及び非内臓病変）
- 進行癌に対する化学療法による前治療歴（あり／なし）
- 閉経状態（男性及び閉経前／閉経期の女性、並びに閉経後の女性）
- CDK4/6 阻害薬による前治療歴（あり／なし）
- ECOG PS（0 又は 1 以上）

上記の内因性要因に基づき、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群及びカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団におけるカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の安全性プロファイルを評価した結果、新たな安全性シグナルは認められなかった。特別な患者集団及び状況下における安全性に関して、毒性は主に CDK4/6 阻害薬による血液関連及び胃腸関連の有害事象であったことから、カミゼストラント単剤投与併合集団の解析結果は比較に含めなかった。

併合データは SERENA-1 試験及び SERENA-6 試験から構成されており（詳細は 2.7.4.1.1.2 項参照）、これらの試験の患者集団の違いにより、内因性要因の評価にわずかな差が生じた可能性がある。人口統計学的特性の所見（2.7.4.1.3 項参照）に記載したとおり、試験への組入れ時に AI+CDK4/6 阻害薬による一次治療を受けており、治療効果を示していた患者を対象としていた SERENA-6 試験と比較して、その他の試験の患者では、概して進行癌に対する前治療数が多かった。また、SERENA-6 試験では、AI からカミゼストラントへの切替え（ランダム化）時にすでに CDK4/6 阻害薬の投与を受け安定していた患者を対象としたのに対し、SERENA-1 試験ではランダム化時に CDK4/6 阻害薬の投与を新たに開始したことに注意する必要がある。

2.7.4.5.1.1 年齢の影響

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の安全性プロファイルを年齢別に評価した結果、新たな安全性シグナルは認められなかった。

有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群における事前に規定した年齢の部分集団間（55 歳未満［60 例］93.3% vs 55 歳以上［95 例］93.7%、65 歳未満［93 例］94.6% vs 65 歳以上［62 例］91.9%）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.12.2 及び Table 2.7.4.12.3 参照）。

有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群における事前に規定した年齢の部分集団とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団における当該部分集団（55 歳未満［97 例］95.9% vs 55 歳以上［166 例］95.8%、65 歳未満［169 例］97.0% vs 65 歳以上［94 例］93.6%）間でも同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.12.2 及び Table 2.7.4.12.3 参照）。

- カミゼストラントに関連すると判断された有害事象（グレードを問わない）の発現割合は、SERENA-6 試験（55 歳未満 51.7% vs 55 歳以上 68.4%、以下同順）及び併合データ（64.9% vs 74.1%）において、55 歳以上と比較して 55 歳未満の集団で低かった。
  - しかしながら、CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験（60.0% vs 60.0%）及び併合データ（61.4% vs 64.9%）において、55 歳以上と 55 歳未満の集団間で同程度であった。
- SERENA-6 試験における CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、65 歳未満（54.8%）と比較して 65 歳以上（67.7%）の集団で高く、併合データ（65 歳未満 61.5% vs 65 歳以上 64.9%）と同程度であった。

PT 別の有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群における事前に規定した年齢の部分集団とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団における当該部分集団間で概ね同程度であった。ただし、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団における好中球減少症（55 歳未満 41.2% vs 55 歳以上 28.9%）は例外であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.13.2 及び Table 2.7.4.13.3 参照）。

CTCAE グレード 3 以上の PT 別の有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群における事前に規定した年齢の部分集団とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団における当該部分集団間で概ね同程度であった。ただし、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群における好中球減少症（65 歳未満 18.3% vs 65 歳以上 30.6%）は例外であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.14.2 及び Table 2.7.4.14.3 参照）。

2.7.4.5.1.2 人種の影響

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の安全性プロファイルを人種別に評価した結果、人種による影響を受けていないことが示唆された。

有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群における事前に規定した人種の部分集団間で同程度であった（アジア人［38 例］97.4% vs 白人［96 例］91.7%）。その他の人種の患者数は少なかったため（7 例）、意味のある考察はできなかった。

SERENA-1 試験ではアジア人患者は組み入れられていなかったため、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団のアジア人集団は SERENA-6 試験の患者のみで構成された（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.12.1 及び SERENA-6 試験の CSR 参照）。

カミゼストラントの投与変更（投与中断及び減量）に至った有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群において白人集団と比較してアジア人集団で低かった（投与中断：アジア人 10.5% vs 白人 27.1%［以下同順］、減量：2.6% vs 7.3%）。アジア人集団では有害事象によりカミゼストラントの投与を中止した患者はおらず、白人集団では 1 例が有害事象によりカミゼストラントの投与を中止した（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.12.1 参照）。

PT 別の有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群において事前に規定した人種の部分集団間で概ね同程度であった。ただし、以下の事象は例外であった。

- 好中球減少症／好中球数減少（アジア人 7.9%/47.4% vs 白人 34.4%/24.0%、以下同順）
- 貧血（10.5% vs 20.8%）
- 便秘（15.8% vs 4.2%）

アジア人集団では徐脈（単一の PT）及び無力症は報告されなかったのに対し、白人集団ではそれぞれ 8.3%及び 7.3%の患者で報告された（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.13.1 参照）。

CTCAE グレード 3 以上の PT 別の有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群において事前に規定した人種の部分集団間で概ね同程度であった。唯一の例外は好中球減少症／好中球数減少（5.3%/44.7% vs 26.0%/18.8%）であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.14.1 参照）。

2.7.4.5.1.3　民族の影響

ヒスパニック又はラテン系の患者数が少なかったため（SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 8 例及びカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団 18 例、以下同順）、非ヒスパニック又は非ラテン系の部分集団（144 例及び 241 例）との意味のある比較を行うことはできなかった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.12.4 参照）。

SERENA-6 試験における非ヒスパニック又は非ラテン系の部分集団における安全性プロファイルは、全体集団の結果と同程度であった。

2.7.4.5.1.4　病変部位の影響

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の安全性プロファイルを病変部位別に評価した結果、病変部位による影響を受けていないことが示唆された。

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の総投与期間の中央値は、SERENA-6 試験における事前に規定した病変部位の部分集団間で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.11.5 参照）。

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団におけるカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の総投与期間の中央値は、肝臓病変、肝臓以外の内臓病変、及び非内臓病変の部分集団において、それぞれ 5.9 カ月、8.9 カ月、及び 9.2 カ月であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.11.5 参照）。

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団では、パルボシクリブの総投与期間の中央値は、肝臓病変（5.6 カ月）と比較して肝臓以外の内臓病変（11.4 カ月）及び非内臓病変（10.2 カ月）の部分集団で長かった。カミゼストラント+パルボシクリブ併合集団は、概して前治療数の多い SERENA-1 試験の患者集団のデータの影響を受けており、パルボシクリブ併用コホートであるパート C 及び D では、68.0%の患者がフルベストラント、80.0%の患者が CDK4/6 阻害薬による前治療歴を有していた（SERENA-1 試験パート C 及び D の CSR 10.4.2 項参照）。

SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団を比較したところ、肝臓病変の部分集団におけるカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の曝露期間は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団（5.9 カ月）と比較して SERENA-6 試験のカミ

ゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（9.8 カ月）で長かった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.11.5 参照）。これは主に、SERENA-1 試験の患者集団では SERENA-6 試験と比較して進行癌に対する前治療数が多いという SERENA-1 試験と SERENA-6 試験間のベースライン特性の差によるものであった。（2.7.4.1.3 項参照）。

有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群における事前に規定した部分集団間で同程度であった（肝臓病変［26 例］84.6% vs 肝臓以外の内臓病変［38 例］94.7% vs 非内臓病変［91 例］95.6%）。有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群における事前に規定した病変部位の部分集団とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団における当該部分集団（肝臓病変［87 例］94.3% vs 肝臓以外の内臓病変［55 例］96.4% vs 非内臓病変［121 例］96.7%）間でも同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.12.5 参照）。

PT 別の有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群における事前に規定した病変部位の部分集団間で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.13.5 参照）。

2.7.4.5.1.5　進行癌に対する化学療法による前治療歴の影響

SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では、進行癌に対する化学療法による前治療歴ありの患者数が少なかったため（6 例）、進行癌に対する化学療法による前治療歴なしの部分集団（149 例）との意味のある比較を行うことはできなかった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.12.6 参照）。

有害事象の発現割合は、併合データにおける進行癌に対する化学療法による前治療歴ありと前治療歴なしの部分集団で概ね同程度であり、進行癌に対する化学療法による前治療歴は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の安全性に影響を及ぼさないことが示された。

予想されたとおり、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団において、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の総投与期間の中央値は、進行癌に対する化学療法による前治療歴あり（6.5 カ月）と比較して前治療歴なしの部分集団（9.0 カ月）で長かった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.11.6 参照）。

有害事象の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団における事前に規定した進行癌に対する化学療法による前治療歴の部分集団間で同程度であった（化学療法による前治療歴あり［52 例］98.1% vs 前治療歴なし［211 例］95.3%、以下同順）（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.12.6 参照）。

PT 別の有害事象の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬投与併合集団における事前に規定した化学療法による前治療歴の部分集団間で概ね同程度であった。ただし、好中球減少症（53.8% vs 28.4%）、下痢（32.7% vs 17.5%）、洞性徐脈（23.1% vs 10.4%）、視力障害（21.2% vs 7.6%）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（17.3% vs 5.7%）は例外であった。これらの発現割合の差は、化学療法による前治療歴を有する患者の合計例数（52 例）のうち、ヒトを対象とした最初の臨床試験であり、前治療数が多い患者集団で構成されていた SERENA-1 試験の患者（46 例）が大部分を占めていたことにより生じた可能性がある（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.13.6 参照）。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団において、化学療法による前治療歴あり（75.0 %）と比較して前治療歴なし（59.7 %）の部分集団で低かった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.14.6 参照）。

CTCAE グレード 3 以上の PT 別の有害事象の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団における事前に規定した化学療法による前治療歴の部分集団間で概ね同程度であった。た

だし、好中球減少症（42.3% vs 21.3%）は例外であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.14.6 参照）。

2.7.4.5.1.6　閉経状態の影響

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の安全性プロファイルを閉経状態別に評価した結果、新たな安全性シグナルは認められなかった。

有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群における閉経前／閉経期の女性及び男性と閉経後の女性の部分集団間で概ね同程度であった（閉経前／閉経期の女性及び男性［34 例］94.1% vs 閉経後の女性［121 例］93.4%）。有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群における閉経状態の部分集団とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団における当該部分集団（閉経前／閉経期の女性及び男性［45 例］95.6% vs 閉経後の女性［218 例］95.9%）間で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.12.7 参照）。

2.7.4.5.1.7　ECOG PS の影響

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の安全性プロファイルを ECOG PS 別（0 又は 1 以上）に評価した結果、新たな安全性シグナルは認められなかった。

有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群における ECOG PS 0 と ECOG PS 1 以上の部分集団間で概ね同程度であった（ECOG PS 0［107 例］91.6% vs ECOG PS 1 以上［48 例］97.9%）。有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群における ECOG PS の部分集団とカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬併合集団における当該部分集団（ECOG PS 0［158 例］94.3% vs ECOG PS 1 以上［103 例］98.1%）間で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.12.9 参照）。

PT 別の有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群における事前に規定した ECOG PS の部分集団間で概ね同程度であった。ただし、白血球数減少（ECOG PS 0 6.5% vs ECOG PS 1 以上 20.8%）は例外であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.13.9 参照）。

CTCAE グレード 3 以上の PT 別の有害事象の発現割合は、SERENA-6 試験のカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群における事前に規定した ECOG PS の部分集団間で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 2.7.4.14.9 参照）。

2.7.4.5.2　外因性要因

該当なし。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

2.7.4.5.3.1　薬物／食物との相互作用

食事の影響試験（製剤／食事の影響試験［D8530C00004 試験］）の結果から、食事はカミゼストラントの薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示され、カミゼストラント投与期間中の食事に関する制限は不要であることが裏付けられた。

詳細は、2.7.2.3.4.1 項を参照のこと。

2.7.4.5.3.2　薬物／エタノール相互作用

該当なし。

2.7.4.5.3.3　薬物相互作用

弱い、中程度、若しくは強い CYP3A4/5 阻害薬、又はウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A4 阻害薬と併用する場合、カミゼストラントの用量調節は不要である。

CYP3A4/5 の弱い誘導薬と併用する場合、カミゼストラントの用量調節は不要である。強い CYP3A4 誘導薬との併用は推奨されない。カミゼストラントをアベマシクリブ又はパルボシクリブと併用投与する場合、中程度の CYP3A4/5 誘導薬の使用を避け、代替薬への変更を検討する。中程度の CYP3A4/5 誘導薬との併用投与下で、ribociclib と併用する場合、カミゼストラントの用量調節は不要である。

詳細は、2.7.2.3.4.3 項を参照のこと。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

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

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

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

2.7.4.5.5　過量投与

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

2.7.4.5.6　薬物乱用

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

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

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

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転若しくは機械操作に対するカミゼストラントの影響はない又は無視できる程度である。SERENA-6 試験では、自動車運転に対する影響を含む視覚機能を評価した PRO 質問票により、日常生活動作に及ぼす影響は最小限又はないことが示された（SERENA-6 試験の CSR

12.5.4.3 項）。カミゼストラントの投与中に視覚への影響が報告されており、これらの症状が認められた患者は自動車運転又は機械操作の際に注意するよう指示する必要がある。

2.7.4.6　市販後データ

カミゼストラントは、2025 年 4 月末時点でいずれの国でも市販又は承認されていない。

2.7.4.7　付録

該当なし。

第 2 部　CTD の概要

一般名：カミゼストラント

版番号：[redacted]

2.7.5　参考文献
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
2.7.5.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1）..... 3
2.7.5.2　臨床薬理試験（2.7.2）..... 3
2.7.5.3　臨床的有効性（2.7.3）..... 3
2.7.5.4　臨床的安全性（2.7.4）..... 4

2.7.5.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1）

M9 Biopharmaceutics Classification System - Based Biowaivers 2021

M9 Biopharmaceutics Classification System – Based Biowaivers. Available at https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers. Accessed on 04 February 2025.

2.7.5.2 臨床薬理試験（2.7.2）

ICH 2024

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

Kalluri et al 2021

Kalluri HV, Kikuchi R, Coppola S, Schmidt J, Mohamed MEF, Bow DAJ, et al. Coproporphyrin I Can Serve as an Endogenous Biomarker for OATP1B1 Inhibition: Assessment Using a Glecaprevir/Pibrentasvir Clinical Study. Clin Transl Sci. 2021;14(1):373-81.

KISQALI 米国添付文書

USPI for KISQALI (ribociclib). Published 2017; revised 2022. Available from URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/209092s013,209935s021lbl.pdf. Accessed on 05 April 2024.

Song et al 2021

Song YQ, Jin Q, Wang DD, Hou J, Zou LW, et al. Carboxylesterase inhibitors from clinically available medicines and their impact on drug metabolism. Chem Biol Interact. 2021;345:109566.

2.7.5.3 臨床的有効性（2.7.3）

Chamorro et al 2023

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

Luyendijk et al 2023

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

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. The Lancet Oncology. 2024;25(11):1424-39.

Rinaldi et al 2020

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

2.7.5.4 臨床的安全性（2.7.4）

Baird et al 2024

Baird R, Ruiz-Borrego M, Victoria Ruiz I, Vaklavas C, Armstrong A, Heras B, et al. PS7-08: Results from SERENA-1 Parts K/L: A Phase 1 study of the next generation oral selective estrogen receptor degrader (SERD) camizestrant (AZD9833) in combination with ribociclib in women with ER-positive, HER2 negative advanced breast cancer. Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium 2024. Available at: https://sabcs.org/Portals/0/Documents/SABCS24%20-%20Formatted%20Abstracts%20Feb%2025%20update.pdf?ver=V0iZJzNQY-DH8euAlPEzNg%3d%3d. Accessed on 20 February 2025.

Elacestrant 米国添付文書

ORSERDU™ (elacestrant) tablets, for oral use. US Food and Drug Administration website: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217639Orig1s001lbl.pdf. Revised 2023. Accessed on 10 Jan 2025.

Hamilton et al 2024

Hamilton E, Oliveira M, Turner N, García-Corbacho J, Hernando C, Ciruelos EM, et al. A Phase I dose escalation and expansion trial of the next-generation oral SERD camizestrant in women with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer: SERENA-1 monotherapy results. Ann Oncol. 2024;35(8):707-17.

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(23):3989-4004.

Oliveira et al 2022

Oliveira M, Hamilton E, Incorvati J, Heras B, Calvo E, García-Corbacho J, et al. Serena-1: Updated analyses from a phase 1 study (parts C/D) of the next-generation oral SERD camizestrant (AZD9833) in combination with palbociclib, in women with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2022;40,1032.

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. The Lancet Oncology. 2024;25(11):1424-39.

Turner et al 2023

Turner N, Vaklavas C, Calvo E, Garcia-Corbacho J, Incorvati J, Ruiz Borrego M, et al. Abstract P3-07-28: SERENA-1: Updated analyses from a Phase 1 study of the next generation oral selective estrogen receptor degrader camizestrant (AZD9833) combined with abemaciclib, in women with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Cancer Res. 2023; 83 (5_Supplement): P3–07–28.