第 2 部　CTD の概要

一般名：カミゼストラント

版番号：■

2.7.6　個々の試験のまとめ
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。

2.7.6.1　臨床試験の一覧表

表 1　臨床試験一覧表

試験の相 評価／参考別	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬、投与方法、投与経路	割付け例数／投与例数	治験参加者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況／報告書の種類
国際共同 第 III 相 評価資料	D8534C00001（SERENA-6） 23 カ国（日本を含む）	5.3.5.1.1	有効性 薬物動態 安全性	ランダム化 二重盲検 並行群間 多施設共同 ステップ 1 *ESR1*m 検出期間 ステップ 2 投与期間	カミゼストラント、アベマシクリブ、ribociclib、アナストロゾール：錠剤を経口投与 パルボシクリブ：錠剤又はカプセルを経口投与 レトロゾール：オーバーカプセル化錠剤を経口投与 ・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 を継続し、*ESR1*m の検出時と同用量で維持）+AI のプラセボ（アナストロゾール又はレトロゾールの継続投与の代わり）	ステップ 2 合計 315 例/310 例 ・カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群：157 例/155 例 ・AI+CDK4/6 阻害薬群：158 例/155 例	HR+/HER2-転移乳癌（男性及び女性）	病勢進行又はその他の中止基準に合致するまで	完了 最終報告書

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 評価／参考別	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬、投与方法、投与経路	割付け例数／投与例数	治験参加者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況／報告書の種類
国際共同 第 III 相 （続き） 評価資料	同上	同上	同上	同上	·AI+CDK4/6 阻害薬群：AI（アナストロゾール 1 mg 又はレトロゾール 2.5 mg 1 日 1 回投与を継続投与）+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、アベマシクリブ又は ribociclib を継続し、*ESR1*m の検出時と同用量で維持）+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）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。	同上	同上	同上	同上
国内 第 I 相 評価資料	D8530C00006 日本	5.3.3.2.1	安全性 有効性 薬物動態	多施設共同 非盲検	カミゼストラント： 錠剤を経口投与 コホート 1 150 mg を 1 日 1 回投与 コホート 2 75 mg を 1 日 1 回投与	合計 10 例/10 例 ・コホート 1：3 例 ・コホート 2：7 例	ER+/HER2-進行乳癌（女性）	病勢進行又はその他の中止基準に合致するまで	完了 最終報告書

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 評価／参考別	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬、投与方法、投与経路	割付け例数／投与例数	治験参加者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況／報告書の種類
海外 第 I 相 評価資料	D8530C00001 （SERENA-1） スペイン、米国、及び英国	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	有効性 薬物動態 薬力学 安全性	多施設共同 非盲検 パート A、C、G、及び K 用量漸増期 パート B、D、H、及び L 規模拡大期	カミゼストラント、アベマシクリブ、ribociclib： 錠剤を経口投与 パルボシクリブ： カプセル剤を経口投与 パート A 閉経前及び閉経後の患者：カミゼストラント 25、75、150、300、又は 450 mg を 1 日 1 回投与 パート B 閉経前の患者：カミゼストラント 300 mg、1 日 1 回投与 閉経後の患者：カミゼストラント 75、150、又は 300 mg を 1 日 1 回投与	パート A 及び B 合計 108 例/108 例 ・パート A：62 例 ・パート B：46 例 パート C 及び D 合計 78 例/78 例 ・パート C：36 例 ・パート D：42 例 パート G 及び H 合計 53 例/53 例 ・パート G：28 例 ・パート H：25 例 パート K 及び L 合計 60 例/60 例 ・パート K：30 例 ・パート L：30 例	ER+/HER2-進行乳癌（女性）	病勢進行又はその他の中止基準に合致するまで	完了 最終報告書

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 評価／参考別	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬、投与方法、投与経路	割付け例数／投与例数	治験参加者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況／報告書の種類
海外 第 I 相 （続き） 評価資料	同上	同上	同上	同上	パート C 閉経前及び閉経後の患者：カミゼストラント 75、150、又は 300 mg を 1 日 1 回投与+パルボシクリブ 125 mg を 1 日 1 回投与 パート D 閉経前の患者：カミゼストラント 300 mg、1 日 1 回投与+パルボシクリブ 125 mg を 1 日 1 回投与 閉経後の患者：カミゼストラント 75、150、又は 300 mg を 1 日 1 回投与+パルボシクリブ 125 mg を 1 日 1 回投与 パート G 閉経前及び閉経後の患者：カミゼストラント 75 又は 150 mg を 1 日 1 回投与+アベマシクリブ 150 mg を 1 日 2 回投与	同上	同上	同上	同上

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 評価／参考別	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬、投与方法、投与経路	割付け例数／投与例数	治験参加者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況／報告書の種類
海外 第 I 相 （続き） 評価資料	同上	同上	同上	同上	パート H 閉経前及び閉経後の患者：カミゼストラント 75 又は 150 mg を 1 日 1 回投与+アベマシクリブ 150 mg を 1 日 2 回投与 パート K 閉経前及び閉経後の患者：カミゼストラント 75 mg を 1 日 1 回投与+ribociclib 400 又は 600 mg を 1 日 1 回 21 日間投与、7 日間休薬 パート L 閉経前及び閉経後の患者：カミゼストラント 75 mg を 1 日 1 回投与+ribociclib 400 又は 600 mg を 1 日 1 回 21 日間投与、7 日間休薬	同上	同上	同上	同上

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 評価／参考別	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬、投与方法、投与経路	割付け例数／投与例数	治験参加者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況／報告書の種類
海外 第 II 相 参考資料	D8530C00002 （SERENA-2） 16 カ国（日本を含まない）	5.3.5.4.1	有効性 安全性	ランダム化 非盲検 並行群間 多施設共同	カミゼストラント： 錠剤を経口投与 フルベストラント： 注射剤を筋肉内投与 ・ カミゼストラント（75、150、又は 300 mg を 1 日 1 回投与） ・ フルベストラント（500 mg を Day 1、Day 15、及び Day 29、その後 4 週間毎に 1 回投与）	合計 240 例/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 ・フルベストラント群：73 例	ER+/HER2-進行乳癌（女性）	病勢進行又はその他の中止基準に合致するまで	完了 最終報告書

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 評価／参考別	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬、投与方法、投与経路	割付け例数／投与例数	治験参加者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況／報告書の種類
海外 第 I 相 参考資料	D8530C00007 中国	5.3.3.2.7	安全性 薬物動態 有効性	多施設共同 非盲検 パート A 用量漸増期 パート B 規模拡大期	カミゼストラント、エベロリムス： 錠剤を経口投与 パート A コホート 1 の患者には、カミゼストラントの開始用量として 75 mg を 1 日 1 回投与し、コホート 2 で最大用量として 150 mg 1 日 1 回まで増量 パート B ・コホート 1：カミゼストラント 75 mg を 1 日 1 回投与 ・コホート 2（任意）：カミゼストラント 75 mg をパルボシクリブ 125 mg と併用して 1 日 1 回投与（実施せず） ・コホート 3（任意）：カミゼストラント 75 mg をエベロリムス 5 mg と併用して 1 日 1 回投与	合計 33 例/28 例 パート A ・コホート 1：3 例/3 例 ・コホート 2：5 例/4 例 パート B ・コホート 1：15 例/12 例（パート A コホート 1 の 3 例を含む） ・コホート 2：実施せず ・コホート 3：13 例/12 例	ER+/HER2-転移乳癌（女性）	病勢進行又はその他の中止基準に合致するまで	完了 最終報告書

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 評価／参考別	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬、投与方法、投与経路	割付け例数／投与例数	治験参加者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況／報告書の種類
海外 第 II 相 参考資料	D8530C00003 （SERENA-3） 英国、メキシコ、及びジョージア	5.3.4.2.1	薬力学 安全性 薬物動態	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	カミゼストラント： 錠剤を経口投与 ステージ 1 75 又は 150 mg を 1 日 1 回投与 ステージ 2 75、150、又は 300 mg を 1 日 1 回投与 ステージ 3 75 又は 150 mg を 1 日 1 回投与	ステージ 1 及び 2 76 例/76 例 ・カミゼストラント 75 mg：30 例 ・カミゼストラント 150 mg：33 例 ・カミゼストラント 300 mg：13 例 ステージ 3 59 例/59 例 ・カミゼストラント 75 mg：30 例 ・カミゼストラント 150 mg：29 例	ER+/HER2-原発性乳癌（術前女性）	ステージ 1 及び 2 5～7 日間投与 ステージ 3 12～15 日間投与	完了 最終報告書
海外 第 I 相 参考資料	D8530C00004 英国	5.3.1.2.1	薬物動態 安全性	単施設 非盲検 ランダム化 単回投与	カミゼストラント： 第 I 相試験用若しくは後期試験用錠剤、又は液剤を経口投与 [^{14}C]-カミゼストラント： 注射剤を静脈内投与 コホート 1～4 の治験参加者に、以下の A～H のいずれかのレジメ	合計 32 例/32 例（各コホート 8 例）	閉経後の健康女性治験参加者	単回投与	完了 最終報告書

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 評価／参考別	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬、投与方法、投与経路	割付け例数／投与例数	治験参加者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況／報告書の種類
海外 第 I 相 （続き） 参考資料	同上	同上	同上	同上	ンでカミゼストラント又は[^{14}C]-カミゼストラントを投与した。治験参加者は、ランダムに割り付けられた投与順序で、最大 4 回の投与を受けた。 ・レジメン A：[^{14}C]-カミゼストラントマイクロドーズ 100 µg（静脈内、空腹時） ・レジメン B：カミゼストラント第 I 相試験用錠剤 75 mg（経口、空腹時） ・レジメン C：カミゼストラント液剤 75 mg（経口、空腹時） ・レジメン D：カミゼストラント後期試験用錠剤 75 mg（経口、空腹時） ・レジメン E：カミゼストラント後期試験用錠剤 75 mg（経口、食後） ・レジメン F：カミゼストラント第 I 相試験用錠剤 300 mg（経口、空腹時）	同上	同上	同上	同上

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 評価／参考別	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬、投与方法、投与経路	割付け例数／投与例数	治験参加者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況／報告書の種類
海外 第 I 相 （続き） 参考資料	同上	同上	同上	同上	・レジメン G：カミゼストラント後期試験用錠剤 300 mg（経口、空腹時） ・レジメン H：カミゼストラント後期試験用錠剤 300 mg（経口、食後）	同上	同上	同上	同上
海外 第 I 相 参考資料	D8532C00002 米国、スロバキア、及びブルガリア	5.3.3.3.1	薬物動態 安全性	非盲検 非ランダム化 多施設共同 並行群間比較 単回投与	カミゼストラント： 錠剤を経口投与 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、Day 1 の朝に、75 mg 1 錠を単回投与した。 ・グループ 1：対照とする、肝機能が正常な健康治験参加者 ・グループ 2：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） ・グループ 3：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）	合計 22 例/22 例 ・グループ 1（肝機能正常）：8 例 ・グループ 2（中等度肝機能障害）：8 例 ・グループ 3（重度肝機能障害）：6 例	閉経後の女性治験参加者	単回投与	完了 最終報告書

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 評価／参考別	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬、投与方法、投与経路	割付け例数／投与例数	治験参加者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況／報告書の種類
海外 第 I 相 参考資料	D8532C00003 英国	5.3.3.4.1	薬物動態 安全性	単施設 非盲検 3 期固定順序	カミゼストラント： 錠剤を経口投与 イトラコナゾール： カプセル剤を経口投与 第 1 期：Day 1 にカミゼストラント 75 mg を単回投与（第 1 期及び第 2 期の間には、7～10 日間の休薬期間を設定） 第 2 期：Day 1 の朝及び夕方に各 1 回、Day 2 及び 3 の朝にイトラコナゾール 200 mg を投与 第 3 期：（第 2 期の直後に実施）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、Day 2 及び 3 の朝にイトラコナゾール 200 mg を投与	14 例/14 例	閉経後の健康女性治験参加者	単回投与	完了 最終報告書
海外 第 I 相 参考資料	D8532C00005 英国	5.3.3.1.1	薬物動態 安全性	単施設 非盲検 非ランダム化 単期	[^{14}C]-カミゼストラント： 経口液剤 75 mg を空腹時に単回投与	6 例/6 例	閉経後の健康女性治験参加者	単回投与	完了 最終報告書

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 評価／参考別	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬、投与方法、投与経路	割付け例数／投与例数	治験参加者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況／報告書の種類
海外 第 I 相 参考資料	D8532C00006 英国	パート A 5.3.3.4.2 パート B 5.3.3.4.4	薬物動態 安全性	単施設 非盲検 2 パート固定順序	パート A ·カミゼストラント：75 mg 錠 ·ミダゾラム：1 mg シロップ 第 1 期：ミダゾラムを Day 1 に単回経口投与 第 2 期：カミゼストラントを 5 日間（Day 2～Day 6）にわたり 1 日 1 回経口投与 第 3 期：カミゼストラント及びミダゾラムを Day 7 に単回経口投与 パート B ·カミゼストラント：75 mg 錠 ·カルバマゼピン：100 mg 錠 第 1 期：カミゼストラントを Day 1 に単回経口投与 第 2 期：カルバマゼピンを 12 日間（Day 4～Day15）にわたり 1 日 2 回経口投与。カミゼストラントを Day 13 に単回経口投与	パート A 23 例／23 例 パート B 23 例／23 例	閉経後の健康女性治験参加者	パート A 第 1 期：ミダゾラム単回投与 第 2 期：カミゼストラント 5 日間投与 第 3 期：カミゼストラント及びミダゾラム単回投与 パート B 第 1 期：カミゼストラント単回投与 第 2 期：カルバマゼピン 12 日間投与及びカミゼストラント単回投与	パート A 完了 最終報告書 パート B 完了 最終報告書

AI：アロマターゼ阻害薬、CDK4/6：サイクリン依存性キナーゼ 4/6、ER：エストロゲン受容体、*ESR1*：エストロゲン受容体 α 遺伝子、*ESR1*m：*ESR1* 遺伝子変異、HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2、HR：ホルモン受容体、LH-RH：黄体形成ホルモン放出ホルモン

2.7.6.2.1 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（SERENA-6 試験）5.3.5.1.1

試験の表題	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（SERENA-6 試験）
試験実施施設	23 カ国（日本を含む）の合計 264 施設
試験期間	最初の患者の組入れ日：2021 年 6 月 30 日 最後の患者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 中間解析のデータベース固定：2024 年 11 月 28 日

2.7.6.2.1.1 試験方法

目的及び評価項目

表 1　　目的及び評価項目（D8534C00001 試験）

目的	評価項目
主要目的	
FAS（病勢進行は認められないが *ESR1*m 陽性が検出されたため、ステップ 2 移行後にランダム化された患者集団）を対象に PFS を評価することにより、AI+CDK4/6 阻害薬に対する AZD9833（以下、「カミゼストラント」）+CDK4/6 阻害薬の優越性を示す。	PFS は、ランダム化から、実施医療機関の治験責任（分担）医師による RECIST 第 1.1 版に基づく進行の評価又は死因を問わない死亡までの期間と定義する。 ランダム化された治療を中止する、別の抗癌治療を受ける、又は RECIST 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るかにかかわらず、ランダム化された患者全例を含めて解析を行う。 注目すべき指標は、PFS のハザード比である。

表 1　　目的及び評価項目（D8534C00001 試験）

目的	評価項目
副次目的	
FAS を対象に PFS2 を評価することにより、AI+CDK4/6 阻害薬に対するカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の優越性を示す。	PFS2 は、ランダム化から最初の後治療開始後に認められた進行イベント日（最初の進行が確認された後に発現した進行イベント）、又は死亡日のうち、早い方までの期間と定義する。治験責任（分担）医師の評価による 2 回目の進行日は、各実施医療機関の標準診療に従って定められる（臨床的な病勢進行又は画像診断に基づく病勢進行の場合がある）。これは、PFS2 の主要評価基準である。 後治療を中止するか、来院しなかったかにかかわらず、ランダム化された 全患者について比較を行う。 実施医療機関において治験責任（分担）医師が実施した RECIST 第 1.1 版に基づく進行の評価を、PFS2 の補足的解析として使用する。 注目すべき指標は、PFS2 のハザード比である。
FAS を対象に OS を評価することにより、AI+CDK4/6 阻害薬に対するカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の優越性を示す。	OS は、ランダム化から、死因を問わない死亡日までの期間と定義する。 治療を中止するか、 別の抗癌治療を受けるかにかかわらず、ランダム化された患者全例を含めて比較を行う。 注目すべき指標は、OS のハザード比である。ランダム化から 2 年後及び 3 年後における OS の推定値の差を示す。
FAS を対象に、化学療法フリーの生存期間を評価することにより、AI+CDK4/6 阻害薬に対するカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の有効性を推定する。	化学療法フリーの生存期間は、ランダム化から、化学療法[a]開始日又は死因を問わない死亡日のうち、いずれか早い方までの期間と定義する。 解析には、進行の有無にかかわらず、ランダム化された患者全例を含める。 注目すべき指標は、化学療法フリーの生存期間のハザード比である。
FAS 及び FAS のうち測定可能病変を有する患者のサブセットを対象に ORR を評価することにより、AI+CDK4/6 阻害薬に対するカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の有効性を推定する。	ORR は、CR 又は PR が認められた患者の割合と定義する。CR 又は PR については、RECIST 第 1.1 版に基づき、実施医療機関の治験責任（分担）医師が決定する。 ランダム化された患者全例及びベースライン時に測定可能病変を有する患者のサブセットを対象に解析する。 ランダム化から進行が認められるまで、又は進行が確認されない場合には最終評価までに得られた データは、患者が治療を中止したか否かにかかわらず、ORR の 評価に用いる。奏効が認められない、又は進行が認められずに治験薬投与を中止したが、その後の治療を開始した後に奏効が認められた患者は、ORR の奏効例には含めない。 注目すべき指標は、ORR のオッズ比である。

表 1　　目的及び評価項目（D8534C00001 試験）

目的	評価項目
FAS を対象に、CBR_{24} を評価することにより、AI+CDK4/6 阻害薬に対するカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の有効性を推定する。	CBR_{24} は、CR 若しくは PR が認められた患者、又は RECIST 第 1.1 版に基づく実施医療機関の治験責任（分担）医師の評価による SD が、ランダム化後 23 週間以上にわたり認められた患者の割合と定義する。 ランダム化から進行が認められるまで、又は進行が確認されない場合には最終評価までに得られたデータは、患者が治療を中止したか否かにかかわらず、CBR_{24} の評価に用いる。Week 24 までに後治療を受けた患者は、解析において疾患コントロールが得られているとはみなさない。 ランダム化された患者全例について解析を行う。 注目すべき指標は、CBR_{24} のオッズ比である。
FAS を対象に TFST を評価することにより、AI+CDK4/6 阻害薬に対するカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の有効性を推定する。	TFST は、ランダム化から、ランダム化された治療中止後最初に次の抗癌治療を開始した日、又は死因を問わない死亡日のうち、いずれか早い方までの期間と定義する。 解析には、進行の有無にかかわらず、ランダム化された患者全例を含める。 注目すべき指標は、TFST のハザード比である。
FAS を対象に TSST を評価することにより、AI+CDK4/6 阻害薬に対するカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の有効性を推定する。	TSST は、ランダム化から、最初の後治療の中止後 2 回目に次の抗癌治療を開始した日、又は死因を問わない死亡日のうち、早い方までの期間と定義する。解析には、治験薬投与中又は最初の後治療中の進行の有無にかかわらず、ランダム化された患者全例を含める。 注目すべき指標は、TSST のハザード比である。
カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬を投与した患者の胸部及び腕の症状、疼痛及び身体機能を、AI+CDK4/6 阻害薬と比較評価する。	EORTC QLQ-BR23 による胸部及び腕の症状の TTD、EORTC QLQ-C30 の疼痛尺度による疼痛の TTD、及び EORTC QLQ-C30 の身体機能尺度による身体機能の TTD。 TTD は、ランダム化から、悪化が認められた日までの期間と定義する。 ランダム化された患者全例のうち、悪化する可能性のあるベースラインスコアを有し、1 回以上のベースライン後の評価を有する患者について解析を行う。 注目すべき指標は、胸部／腕の症状、疼痛及び身体機能における TTD のハザード比である。

表 1　　目的及び評価項目（D8534C00001 試験）

目的	評価項目
治験実施計画書に従って 1 回以上カミゼストラントを投与され、薬物動態濃度が 1 点以上得られている患者全例を対象に、パルボシクリブ、アベマシクリブ、又は ribociclib と併用したときのカミゼストラントの定常状態における薬物動態を評価する。	Day 15 の投与前（C_{trough}）及び投与後（2 時間及び 4 時間）の血漿中カミゼストラント濃度。 解析には、治験実施計画書に従ってカミゼストラント投与を受け、薬物動態濃度が 1 点以上得られている患者全例を含める。 注目すべき測定値は、Day 15 の投与前（C_{trough}）及び投与後（2 時間及び 4 時間）の血漿中カミゼストラント濃度の平均値である。 用量が 75 mg から 50 mg に減量された患者については、次の腫瘍評価日に限り、追加の薬物動態用試料を採取する。これらの薬物動態用試料は、投与前（C_{trough}）及び投与後（2 時間及び 4 時間）に採取する。
安全性	
ER+/HER2-の進行乳癌患者を対象に、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の安全性及び忍容性を、AI+CDK4/6 阻害薬と比較評価する。	安全性及び忍容性を、有害事象の種類、発現割合、重症度（NCI CTCAE 第 5.0 版に基づくグレード分類）、重篤性、及び治験薬との因果関係、バイタルサイン、臨床検査結果、心電図、心エコー、並びに眼科検査に関して評価する。

[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。

AI：アロマターゼ阻害薬、CBR_{24}：24 週時の臨床ベネフィット率、CDK4/6：サイクリン依存性キナーゼ 4/6、CR：完全奏効、CTCAE：有害事象共通用語規準、C_{trough}：トラフ血漿濃度（定常状態における次回投与の直前に測定された濃度）、EORTC：European Organisation for Research and Treatment of Cancer、ER+：エストロゲン受容体陽性、*ESR1*：エストロゲン受容体 α 遺伝子、*ESR1*m：*ESR1* 遺伝子変異、FAS：最大の解析対象集団、HER2-：ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性、NCI：米国国立がん研究所、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PFS2：2 回目の進行又は死亡までの期間、PR：部分奏効、QLQ-BR23：23-item quality of life questionnaire for breast cancer、QLQ-C30：30-item core quality of life questionnaire、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、SD：安定、TFST：最初の後治療開始又は死亡までの期間、TSST：2 回目の後治療開始又は死亡までの期間、TTD：悪化までの期間

試験デザイン

本試験は、治験依頼者が承認した既定の ctDNA 検出法により *ESR1*m 陽性が確認され、AI+CDK4/6 阻害薬による一次治療中に臨床的な病勢進行又は画像診断に基づく病勢進行が認められていない HR+/HER2-の転移乳癌患者を対象に、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬への切替えの有効性及び安全性を、AI（アナストロゾール又はレトロゾール）+CDK4/6 阻害薬継続投与と比較して評価する、第 III 相、ランダム化、並行、2 群間、二重盲検、国際、多施設共同試験である。

本試験は 2 つのステップで構成され、ステップ 1 は、*ESR1*m 検出期間であり、ステップ 2 は *ESR1*m 陽性の HR+/HER2-転移乳癌患者への投与期間とした。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。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：*ESR1*m 検出期間）、検出可能な *ESR1*m を有する約 300 例の患者を下記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計画とした（ステップ 2：投与期間）。なお、日本においては ribociclib が未承認であるため、ribociclib 併用コホートへの患者登録は実施されなかった。

- 投与群 A：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 検出時と同用量で維持）+AI のプラセボ（アナストロゾール又はレトロゾールの継続投与の代わり）
- 投与群 B：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、アベマシクリブ、又は ribociclib の継続投与、*ESR1*m 検出時と同用量で維持）+カミゼストラントのプラセボ

ランダム化は以下の因子で層別化した。

- 病変部位（内臓病変 vs 非内臓病変）
- 検出可能な *ESR1*m の状態（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［78 週未満 vs 78 週以上］）
- CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ vs アベマシクリブ vs ribociclib）

対象患者及び例数

本試験には、局所再発又は転移乳腺癌と診断され、組織学的に ER+/HER2-であることが確認され、根治を目的とした切除又は放射線治療が適応外の成人の女性（閉経前／閉経期又は閉経後）及び男性患者が登録された。ステップ 1 の *ESR1*m 検出期間では、*ESR1*m が検出された患者をステップ 2（投与期間）のスクリーニングに適格とみなし、いずれかの投与群にランダム化した。本試験の対象患者は ECOG performance status が 0 又は 1 であり、治験責任（分担）医師の評価に基づく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者とした。また、スクリーニング期間を通して治療を継続し、AI（レトロゾール又はアナストロゾール）+CDK4/6 阻害薬による治療を 6 カ月以上受けていることとした。なお、AI+CDK4/6 阻害薬による治療を開始する前に 1 レジメンの化学療法の使用は許容されることとした。患者は、少なくとも 1 個の評価可能病変を有し、可能であれば保存画像を提供する意思があることとした。

疾患のエビデンスがない患者は試験の対象から除外した。スクリーニング時に進行乳癌に対する治療が内分泌療法のみであった患者、生命を脅かす合併症のリスクがある進行性、症候性の内臓転移を有する患者も除外した。活動性のコントロール不良又は症候性の CNS 転移、癌性髄膜炎又は軟髄膜疾患、重度又はコントロール不良の全身性疾患、慢性胃腸疾患又は治験薬の嚥下が困難、AI+CDK4/6 阻害薬の適度な吸収、分布、代謝、又は排泄を妨げる重大な腸切除歴、別の原発性悪性疾患の既往歴、CDK4/6 阻害薬の治療による症候性の間質性肺疾患（グレード 2 以上）の発現、心疾患の既往歴又は家族歴がある患者も除外した。また、カミゼストラント、その他の治験段階の選択的エストロゲン受容体分解薬（SERD）／内分泌療法若しくはフルベストラントによる治療歴又は併用療法を有する患者、又は中止基準に合致する処置を過去若しくは同時に受けた患者も除外した。

本試験の適格性基準に適合しなかった患者は、スクリーニング不適格例とした。

HR+/HER2-転移乳癌患者約 3050 例（ステップ 1 の *ESR1*m 検出期間）を、治験依頼者が承認した治験用の ctDNA 検査により *ESR1*m の検出有無をスクリーニングすることにより、約 300 例（各投与群 150 例）をいずれかの投与群にランダム化した。

治験薬、用量、投与方法

カミゼストラント

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群にランダム化された患者には、カミゼストラント錠 75 mg を 1 サイクルにつき 1 日 1 回、連続 28 日間経口投与した。

AI（アナストロゾール又はレトロゾール）

AI+CDK4/6 阻害薬群にランダム化された患者には、アナストロゾール錠 1 mg 又はレトロゾールオーバーカプセル化錠剤 2.5 mg を 1 サイクルにつき 1 日 1 回、連続 28 日間経口投与した。

CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、アベマシクリブ、又は ribociclib）

ランダム化された患者には、パルボシクリブ、アベマシクリブ、又は ribociclib を継続して投与し、*ESR1*m の検出時と同一の用量で投与を維持した。利用可能な用量は、パルボシクリブが錠剤又はカプセルとして 75 mg、100 mg、125 mg、アベマシクリブが錠剤として 50 mg、100 mg、150 mg、ribociclib が錠剤として 200 mg、400 mg、600 mg であった。パルボシクリブ又は ribociclib は 1 サイクルにつき 1 日 1 回、連続 21 日間投与後、7 日間休薬した。アベマシクリブは 1 サイクルにつき 1 日 2 回、連続 28 日間投与した。

LH-RH アゴニスト

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）に、LH-RH アゴニストを月 1 回併用投与した（ゴセレリン又はリュープロレリンを 28 日毎に投与）。

カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群にランダム化された患者には、カミゼストラント 75 mg+CDK4/6 阻害薬+AI のプラセボ（アナストロゾールのプラセボ 1 mg 及びレトロゾールのプラセボ 2.5 mg）を投与した。AI+CDK4/6 阻害薬群にランダム化された患者には、AI（アナストロゾール 1 mg 又はレトロゾール 2.5 mg）+CDK4/6 阻害薬+カミゼストラントのプラセボ（75 mg 錠）を投与した。

投与期間

ランダム化された患者には、RECIST 第 1.1 版による画像診断に基づく病勢進行が確認されるまで、許容できない毒性が確認されるまで、治験薬投与中止基準を満たした時点まで、患者が同意撤回した時点まで、又は死亡まで、治験薬の投与を継続した。

統計手法

本試験の全ての統計解析は（特に記載のない限り）、SAS® version 9.4 を用いて治験依頼者又は委託された者が実施した。

本試験で実施すべき全ての解析及び作成すべき要約、並びにそれらの根拠となる解析対象集団を詳述した統計解析計画書の初版を、最初の患者登録時までに最終化した（統計解析計画書 Version 1.0）。その後、中間解析の前に統計解析計画書を更新した。本項では、計画した統計手法の概要を示す。

主要評価項目であるイベント発現日までの期間（PFS）に関する帰無仮説は、FAS における病勢進行イベントの発現確率について、いずれの評価時点においても、カミゼストラント+CDK4/6

阻害薬+AI のプラセボと AI（アナストロゾール又はレトロゾール）+CDK4/6 阻害薬+カミゼストラントのプラセボとの間に差がないと設定した。本試験の目的は、AI+CDK4/6 阻害薬の投与時に ctDNA 検査により *ESR1*m が検出された患者において、AI（アナストロゾール又はレトロゾール）+CDK4/6 阻害薬に対するカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の優越性を証明することであった。

H_0：PFS ハザード比［カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬／AI（アナストロゾール又はレトロゾール）+CDK4/6 阻害薬］＝1

H_1：PFS ハザード比［カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬／AI（アナストロゾール又はレトロゾール）+CDK4/6 阻害薬］≠1

本試験では合計 4 回の DCO を予定した。すなわち、PFS の中間解析（DCO1）、PFS の最終解析（DCO2）、PFS2 の最終解析（DCO3）、及び OS の最終解析（DCO4）である。

第 I 種の過誤率（ファミリーワイズエラー率）を全体で強力に 5%に維持するために、DCO1、DCO2、DCO3、及び DCO4（OS のみ）で、主要評価項目及び重要な副次評価項目について MTP に基づき検定を実施することとした。

本試験の解析対象集団を以下のとおり定義した。

- 組み入れられた集団：ステップ 1（*ESR1*m 検出期間）で全ての適格性基準を満たしたことが eCRF に記録された全患者。
- FAS：本試験でランダム化された全患者（病勢進行は認められないが *ESR1*m 陽性が検出されたためステップ 2 に移行後）。FAS は、全ての有効性解析に使用した。実際に受けた治療にかかわらず、ランダム化された治験薬に基づいて投与群を比較した。ランダム化されたが、その後治験薬の投与を受けなかった患者は、ランダム化された投与群の解析に含めた。FAS を用いたデータ解析は、intent-to-treat（ITT）の原則に従った。
- 安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けた全患者。
- 薬物動態解析対象集団：カミゼストラントの投与を 1 回以上受け、投与後の薬物濃度データが 1 点以上得られた全患者。

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、両側有意水準 5%、1：1 のランダム化、FAS における平均ハザード比 0.61（AI+CDK4/6 阻害薬と比較して PFS 中央値の 7 カ月から 11.5 カ月への延長に相当）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、93%の検出力で有意差を検出することが可能である。PFS2 については、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 中央値の 15 カ月から 23 カ月への延長に相当）という想定のもと、合計 158 件の PFS2 イベントが発現することにより、77%の検出力で有意差を検出することが可能である。

本項では、最後の患者がランダム化されてから約 2.5 カ月後に実施した PFS の中間解析（DCO1：2024 年 11 月 28 日）のデータを供する。

各評価項目の統計解析方法を以下に示す。

主要評価項目

PFS

PFS は、層別化因子について調整した層別ログランク検定を用いて、事前に定義した併合方針に従って解析した。層別化因子は、ランダム化時に、自動応答技術（IRT）/無作為化及び治験薬

供給管理（RTSM）に入力された値に基づいた。各層で十分なイベント数が得られなかった場合には、統計解析計画書にあらかじめ記載された併合方針に従って層を併合した。ハザード比とその 95% CI、MTP により調整された有意水準に対応した 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+AI のプラセボが優れていることを意味する）。ハザード比及び CI は、層別化した Cox 比例ハザードモデル（tie=Efron）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。

BICR 評価による PFS は、補足的解析として実施した。主要評価項目である PFS の頑健性を探索するための更なる補足的解析については、統計解析計画書に記載する。

部分集団解析

部分集団解析を実施し、PFS（RECIST 第 1.1 版に従った治験責任［分担］医師の評価を用いる）を、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬+AI のプラセボと AI（アナストロゾール又はレトロゾール）+CDK4/6 阻害薬+カミゼストラントのプラセボとの間で、FAS の下記の部分集団について比較した（ただしこれらに限定されない）。

- 病変部位（内臓病変 vs 非内臓病変）
- 検出可能な *ESR1*m の状態（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［78 週未満 vs 78 週以上］）
- CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ vs アベマシクリブ vs ribociclib）

注目すべき追加の部分集団及び解析方法については統計解析計画書に記載する。

副次評価項目

重要な副次評価項目は、FAS を用いて解析した。

PFS2

PFS2 は、PFS と同様の方法で解析し、主要評価項目の主要解析に記載したものと同じ併合方針に従い、同じ層別化因子で調整した。PFS2 の要約に関する詳細は統計解析計画書に記載する。

OS

OS は、PFS と同様の方法で解析し、主要評価項目の主要解析に記載した併合方針に従い、同じ層別化因子で調整した。部分集団解析は実施しないこととした。

ORR

ORR は、主要評価項目の主要解析に記載した併合方針に従い、同じ層別化因子で調整した CMH 検定を用いて、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬+AI のプラセボと AI（アナストロゾール又はレトロゾール）+CDK4/6 阻害薬+カミゼストラントのプラセボとの間で比較した。CMH 検定による p 値は、CMH 重み付けを使用した Miettinen-Nurminen 法を用いて、百分率で表した共通リスク差（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬-AI+CDK4/6 阻害薬）及び対応する 95% CI とともに示す。

CBR

CBR は、ORR と同じ主要解析及び感度分析を実施した。解析結果の統計量は、ORR の解析と同様に示す。

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）、及び 2 回目の後治療開始又は死亡までの期間（TSST）

ランダム化から化学療法までの期間、TFST、及び TSST は、主要評価項目の主要解析と同じ併合方針に従い、PFS の解析と同様の方法で解析し、同じ層別化因子で調整した。部分集団解析は実施しないこととした。要約に関する詳細は統計解析計画書に記載する。

臨床アウトカムの評価／患者報告アウトカム（PRO）

主な PRO 評価項目は、乳癌の中核症状（胸部及び腕の症状、疼痛）における TTD、並びに身体機能の TTD とした。

解析方法

解析対象集団は、悪化に関して評価可能となるベースライン評価が実施され、かつベースライン後の評価が 1 回以上実施された、ランダム化された全患者を含む FAS のサブセットとした。

胸部及び腕の症状の TTD、疼痛の TTD、身体機能の TTD

胸部及び腕の症状は EORTC QLQ-BR23、疼痛及び身体機能は EORTC QLQ-C30 により測定した。TTD は、ランダム化から悪化日までの期間と定義する。

PGIS 及び PGIC

重症度に対する患者の全般的印象（PGIS）及び変化に対する患者の全般的印象（PGIC）では、各時点における質問の各カテゴリーの患者の数及びその割合を投与群別に記述統計量を用いて要約した。

EQ-5D-5L

EuroQoL 5 dimension, 5-level health state utility index（EQ-5D-5L）5-dimension のスコアは、投与群別に記述統計量を用いて経時的に要約した。EQ-5D-5L VAS スコア、効用値（国固有の値セットに基づいて算出）の実際の値及びベースラインからの変化量も、投与群別に記述統計量を用いて経時的に要約した。

VSAQ 及び NEI-VFQ-25

視覚症状評価質問票（VSAQ）及び National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire（NEI-VFQ-25）で測定した視覚関連の症状及び機能は、投与群別に記述統計量を用いて経時的に要約した。

PRO-CTCAE 及び PGI-TT

異なるレベルの症候性有害事象が報告された患者の割合を含む患者自己評価式の有害事象共通用語規準（PRO-CTCAE）の個々の項目について、及び治療の忍容性に対する患者の全般的印象（PGI-TT）で測定した全体的な忍容性は、投与群別に記述統計量を用いて経時的に要約した。

各 PRO の詳細については、統計解析計画書（治験総括報告書 付録 16.1.9 項）を参照のこと。

カミゼストラントの薬物動態曝露量

少なくとも 1 点の血漿中カミゼストラント濃度が得られている患者全例において、カミゼストラントの曝露量について評価した。注目すべき測定値は、Day 15 の投与前（C_{trough}）及び投与後（2 時間及び 4 時間）の血漿中カミゼストラント濃度の平均値であった。用量が 75 mg から 50 mg に減量された患者については、次回の腫瘍評価日のみに薬物動態用の追加の試料を採取した。これらの薬物動態用試料は、投与前（C_{trough}）及び投与後（2 時間及び 4 時間）に採取した。

母集団薬物動態解析は、探索的評価項目として実施し、治験総括報告書とは別に報告した。

探索的評価項目

探索的評価項目の解析については、治験総括報告書とは別に報告する。

安全性

安全性解析は、安全性解析対象集団を対象に実施した。特に指定のない限り、安全性データは記述統計量を用いて提示した。

有害事象

有害事象は最新版の MedDRA を用いてコード化した。

有害事象は、各投与群について SOC 及び PT で提示し、1 件以上のイベントを発現した例数及び割合を報告し、適宜件数を報告した。

有害事象の概要は、各投与群について、有害事象、注目すべき有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、並びに治験薬の投与中断に至った有害事象、及び治験薬の減量に至った有害事象の発現例数及び割合を示した。

個々の有害事象の表は、治験責任（分担）医師の評価による因果関係、CTCAE グレード、重篤性、死亡及び治験薬の投与中止に至った事象、治験薬に関連するその他の措置、注目すべき有害事象、並びにその他の重要な有害事象を考慮して提示した。

最も発現割合が高かった有害事象が認められた患者の例数及び割合を追加の表に示した。

FDA の要件に従い、いずれの投与群においても患者の 5%超に発現した非重篤な有害事象について、別途の表に示した。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例については、患者の重要な情報を提示した。

安全性解析対象集団の有害事象一覧表には、個々の有害事象の詳細を記載した。

有害事象の解析の詳細は、統計解析計画書に記載する。

その他の安全性評価項目

身体所見、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン、心電図、心エコー、及び眼科検査を含むその他の安全性データは、記述統計量を用いて集計した。

2.7.6.2.1.2 試験成績

2.7.6.2.1.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

治験対象患者

患者の内訳

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た。合計 406 例がステップ 2 に移行し、そのうち 315 例がカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（157 例）又は AI+CDK4/6 阻害薬群（158 例）にランダム化された。

中間解析の DCO 時点で、AI+CDK4/6 阻害薬群の 29.0%（45/155 例）の患者が AI の投与を継続していたのに対し、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群の 49.7%（77/155 例）の患者がカミゼストラント投与を継続していた。両投与群で最もよく見られた治験薬投与の中止理由は、客観的な

病勢進行であった。客観的な病勢進行により治験薬投与を中止した患者の割合は、AI+CDK4/6 阻害薬群（58.1%［90 例］）と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（37.4%［58 例］）で低かった。

人口統計学的特性及びベースライン特性

全体として、人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で均衡がとれていた。

大部分の患者が女性（FAS：99.0%、組み入れられた集団：98.9%）であり、白人（FAS：63.2%、組み入れられた集団：62.3%）であった。年齢の中央値（範囲）は 61.0 歳（FAS：29～89 歳、組み入れられた集団：24～91 歳）で、年齢区分が 65 歳以上 75 歳未満の患者は FAS で 29.8%及び組み入れられた集団で 27.5%であった。FAS の大部分の患者は ECOG performance status が 0 又は 1（98.1%）であり、閉経後（79.4%）であった。

ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性は投与群間で均衡がとれていた。重要な疾患特性は以下に要約する。

- ランダム化された患者の約半数（53.3%）で、IRT 入力データに基づく初回 ctDNA 検査で *ESR1*m が検出された（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 84/157 例［53.5%］、AI+CDK4/6 阻害薬群 84/158 例［53.2%］）。
- 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った（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 97/157 例［61.8%］、AI+CDK4/6 阻害薬群 100/158 例［63.3%］）。
- 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。
- *ESR1*m の各バリアントの割合は、これまでに報告されているものと一貫しており、投与群間で均衡がとれていた。

既往歴、手術歴、及び放射線療法

ベースライン時の既往歴及び手術歴は投与群間で均衡がとれており、対象患者集団において予測されるものであった。

抗癌治療の前治療歴

抗癌治療の前治療歴は、投与群間で均衡がとれていた。アジュバント療法の前治療歴も投与群間で同程度であった。進行癌／乳癌に対するアジュバント療法以外の細胞傷害性化学療法の前治療歴を有する患者の割合はいずれの投与群でも低かった（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 3.8%［6/157 例］、AI+CDK4/6 阻害薬群 7.0%［11/158 例］）。

組入れ後の併用薬の使用

許容された併用薬の使用は、投与群間で均衡がとれていた。全体として、使用された併用薬／併用療法は、対象患者集団に対して一般的に処方されるものであり、本試験結果に影響を及ぼすことはないと考えられた。

治験薬投与中止後の抗癌治療

治験薬投与中止後に抗癌治療を受けた患者の割合は、投与群間で均衡がとれていた。カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では、カミゼストラント投与を中止した 78 例中 58 例（74.4%）が次の抗癌治療を受けた。AI+CDK4/6 阻害薬群では、AI 投与を中止した 110 例中 85 例（77.3%）が次の抗癌治療を受けた。

治験実施計画書からの重大な逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた患者の割合は、投与群間で同程度であり（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 17.2%、AI+CDK4/6 阻害薬群 17.1%）、主に試験手順又は併用禁止薬に関連する逸脱であった。本試験で認められた治験実施計画書からの逸脱は、試験全体の実施又は質に関して懸念を生じさせるものではなかった。また、報告された治験実施計画書からの重大な逸脱が試験結果の信頼性に及ぼす影響は認められず、重大な逸脱が認められた大部分の患者のデータは有効性及び安全性解析に含まれた。

2.7.6.2.1.2.2 有効性

主要評価項目

本試験は主要目的を達成した。本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、アベマシクリブ、又は ribociclib）は、治験責任（分担）医師による RECIST 第 1.1 版に基づく評価で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長を示し、病勢進行又は死亡のリスクを 56%減少させた（ハザード比：0.44、95% CI：0.31～0.60、p < 0.00001）。このことから、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬の AI+CDK4/6 阻害薬に対する優越性が示された。

- ランダム化（治療の切替え）時点からの PFS の中央値は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 15.97 カ月、AI+CDK4/6 阻害薬群で 9.23 カ月であった。
- カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群での PFS ベネフィットは試験期間を通して維持され、無増悪生存割合は AI+CDK4/6 阻害薬群と比較して高かった（6 カ月時点：カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 83.2%［95% CI：75.9～88.4］vs AI+CDK4/6 阻害薬群 62.4%［95% CI：53.8～69.9］、以下同順、12 カ月時点：60.7%［95% CI：51.1～69.0］vs 33.4%［95% CI：24.9～42.2］、24 カ月時点：29.7%［95% CI：19.0～41.2］vs 5.4%［95% CI：0.7～18.2］）。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。
- 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 値 =0.00001）は、治験責任（分担）医師の評価による 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 阻害薬群で 19.25 カ月、AI+CDK4/6 阻害薬群で 11.50 カ月であった。
- 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。
- 部分集団解析：層別化因子を含む全ての部分集団において、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で一貫した良好な治療効果が認められた（ハザード比は 1.0 を大幅に下回った）。

副次評価項目

- **PFS2：**本試験の対象患者集団において、後治療開始後の 2 回目の病勢進行又は死亡のリスクは、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 48%減少した（ハザード比：0.52、95% CI：0.33～0.81、p=0.00376）。このことから、後治療期間中を通じた PFS の延長維持が示され、内分泌療法の早期切替えのベネフィットが更に裏付けられた。PFS

の中間解析（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 による p=0.0001 の境界を超えておらず、統計学的に有意ではなかった。

- 補足的解析：治験責任（分担）医師による RECIST 第 1.1 版に基づく PFS2（画像診断に基づく客観的な病勢進行のみを考慮）は一貫しており（ハザード比：0.53、［95% CI：0.32～0.86］、名目上の p 値=0.00918）、本試験における PFS2 の主要評価基準である実施医療機関の標準診療に基づく PFS2（RECIST 第 1.1 版に基づく病勢進行若しくは臨床的な病勢進行、又は画像診断に基づく病勢進行）の結果の頑健性が示された。

- **OS：**PFS の中間解析（DCO1）時点での OS イベント発現割合は 12.4%（OS イベント 39 件、うちカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 20 件［12.7%］、AI+CDK4/6 阻害薬群で 19 件［12.0%］）であり、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で数値的に良好であることが認められた（ハザード比：0.91、［95% CI：0.48～1.73］）。

- **ORR：**治験責任（分担）医師による RECIST 第 1.1 版に基づく評価により、奏効が確認された全患者における ORR は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 7.0%（11/157 例）、AI+CDK4/6 阻害薬群で 1.9%（3/158 例）であった。同様に、ベースライン時に測定可能病変を有し奏効が確認された患者における ORR は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 8.7%（10/115 例）、AI+CDK4/6 阻害薬群で 2.5%（3/122 例）であった。ランダム化前に 6 カ月以上投与されていた AI+CDK4/6 阻害薬により臨床的ベネフィットが得られていたため、ORR は低かった。

  - AI+CDK4/6 阻害薬群では CR が認められなかったのに対し、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では 2 例の CR が認められた。

  - 治験責任（分担）医師の評価に基づく標的病変の腫瘍縮小率が高かった患者の割合は、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。

  - BICR 評価に基づく ORR は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 14.0%（22/157 例、95% CI：9.0～20.4）、AI+CDK4/6 阻害薬群で 1.9%（3/158 例、95% CI：0.4～5.4）であり、リスク差は 12.11%であった（95% CI：6.64～18.65、名目上の p 値=0.00003）。

- **24 週時点の臨床ベネフィット率：**治験責任（分担）医師の評価による RECIST 第 1.1 版に基づく 24 週時点の臨床ベネフィット率は、AI+CDK4/6 阻害薬群の 51.3%（95% CI：43.2～59.3）と比較して、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では 72.0%（95% CI：64.3～78.8）であり、臨床的に意味のある改善が認められた。層別化した CMH 検定から得られた名目上の p 値は 0.00015 であった。

- **TFST 及び TSST：**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 TFST 及び TSST が長かったことにより、後治療でも PFS ベネフィットが維持された。

  - TFST（中央値）は、AI+CDK4/6 阻害薬群の 10.41 カ月に対し、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では 16.85 カ月であった（ハザード比：0.44、95% CI：0.31～0.61）。

  - TSST（中央値）は、AI+CDK4/6 阻害薬群の 19.25 カ月に対し、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では 21.52 カ月であった（ハザード比：0.62、95% CI：0.41～0.93）。

- **化学療法フリーの生存期間：**PFS の中間解析（DCO1）の時点では化学療法フリーの生存期間に関するイベント数が少なかった。化学療法フリーの生存期間は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で数値的に良好であることが示された（ハザード比：0.88、95% CI：0.58～1.34）。

臨床アウトカムの評価／PRO

EORTC QLQ-C30 による TTD

- 全般的健康状態（GHS）／QoL の TTD：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た（ハザード比：0.54、95% CI：0.34～0.84）。TTD（中央値）は、AI+CDK4/6 阻害薬群（6.37 カ月）と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（20.96 カ月）で長かった。
- 疼痛の TTD：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た（ハザード比：0.57、95% CI：0.37～0.86）。TTD（中央値）は、AI+CDK4/6 阻害薬群（6.47 カ月）と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（16.56 カ月）で長かった。
- 役割機能の TTD：役割機能の悪化リスクは、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（ハザード比：0.73、95% CI：0.48～1.10）。TTD（中央値）は、AI+CDK4/6 阻害薬群（8.21 カ月）と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（15.57 カ月）で長かった。
- 身体機能の悪化リスクは、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（ハザード比：0.74、95% CI：0.44～1.24）。

EORTC QLQ-BR23 による TTD

- 胸部及び腕の症状の TTD：胸部の症状（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。

医療経済

- 入院期間の要約データは、投与群間で均衡がとれていた。外来若しくは救急来院で受診した、又は入院した患者は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 27 例（17.2%）、AI+CDK4/6 阻害薬群で 33 例（20.9%）であった。総入院期間（中央値）は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 4.5 日、AI+CDK4/6 阻害薬群で 5 日であった。

2.7.6.2.1.2.3　薬物動態

事前に規定した時点で採取した薬物動態用試料に基づき、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群の合計 151 例から薬物動態データが得られた。薬物動態データでは、ribociclib と併用したときの血漿中カミゼストラント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高いことが示された。

本試験では少数回採血により薬物動態データを得たため、ノンコンパートメント解析は実施しなかった。

2.7.6.2.1.2.4 安全性

曝露

- PFS の延長と一貫して、カミゼストラントの総投与期間の中央値は AI よりも長く（10.22 カ月 vs 6.31 カ月）、CDK4/6 阻害薬の総投与期間は AI+CDK4/6 阻害薬群（中央値=6.31 カ月）と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（中央値=10.12 カ月）で長かった。
- 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、投与中断の必要性は最小限であることが示された。
- カミゼストラント又は 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。
- これらの曝露データから、カミゼストラント併用投与の忍容性プロファイルは良好であることが示唆された。
- 最もよく見られたカミゼストラント／AI の投与変更は投与中断であった。投与変更の理由として最もよく見られたのは有害事象であった。

有害事象

有害事象の要約

- 全体として、有害事象の発現割合はカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 93.5%及び AI+CDK4/6 阻害薬群 87.1%であった。
- CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（60.0%）で AI+CDK4/6 阻害薬群（45.8%）と比較して高かった。曝露期間で調整した 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（100 人・年あたりの発現率：カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 117.3 vs AI+CDK4/6 阻害薬群 110.9）。
- いずれかの治験薬に関連すると判断されたグレードを問わない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 84.5%、AI+CDK4/6 阻害薬群で 69.7%であった。
- 因果関係を問わないカミゼストラント／AI の投与中止に至った有害事象の発現割合は非常に低く、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 1.3%、AI+CDK4/6 阻害薬群 1.9%）。因果関係を問わない CDK4/6 阻害薬の投与中止に至った有害事象の発現割合も非常に低く、投与群間で同程度であった（各投与群 1.3%）。
- 重篤な有害事象は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群の 16 例（10.3%）及び AI+CDK4/6 阻害薬群の 19 例（12.3%）に発現した。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、AI+CDK4/6 阻害薬群では 1.3%の患者に認められたのに対し、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では認められなかった。

SOP 及び PT 別の有害事象

- 有害事象の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 93.5%及び AI+CDK4/6 阻害薬群 87.1%であった。

- 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。
- 曝露期間で調整した血液毒性（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。AI+CDK4/6 阻害薬群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で発現率が低かった有害事象（いずれかの群で発現割合が 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。
- 本試験で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、アベマシクリブ、及び ribociclib）の既知の安全性プロファイルと一貫していた。

重症度別の有害事象

- 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 阻害薬群で高かった（60.0%）。曝露期間で調整した 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。

治験薬に関連すると判断された有害事象

- いずれかの治験薬に関連すると判断されたグレードを問わない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 84.5%、AI+CDK4/6 阻害薬群で 69.7%であった。
- CDK4/6 阻害薬に関連すると判断されたグレードを問わない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 72.9%、AI+CDK4/6 阻害薬群で 61.9%であった。

注目すべき有害事象

視覚への影響

有害事象データ

- 視覚への影響（PT の光視症、霧視、視力障害、複視、羞明、及び視覚保続を含むグループ化用語）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 阻害薬群で高く（31.6% vs 16.1%）、大部分（約 90%）は CTCAE グレード 1 の事象であった。
- 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及びいずれかの治験薬を減量した患者は認められなかった。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、カミゼストラント +CDK4/6 阻害薬群で 155 例中 4 例（2.6%）であり、視覚への影響により AI 及び CDK4/6 阻害薬の投与を中断した患者は AI+CDK4/6 阻害薬群で 155 例中 1 例（0.6%）であった。

- 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）であった（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 20.0% vs AI+CDK4/6 阻害薬群 7.7%）。
- 光視症は通常早期に発現し、カミゼストラント／AI の投与開始から数週間以内であることが多い（発現までの期間の中央値：カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 8.0 日 vs AI+CDK4/6 阻害薬群 23.0 日）。視覚への影響の大部分は、DCO 時点で回復又は軽快した（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 75.5% vs AI+CDK4/6 阻害薬群 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。

PRO データ

- VSAQ で報告されているように、カミゼストラント投与に伴う視覚への影響は短時間（60 秒以下）で、午後よりも午前中及び夜に多く認められた。患者の大多数は、これらの影響を、「まったく悩まなかった」又は「少し悩まされた」と回答した。
- NEI-VFQ-25 総合スコアで測定した患者報告による視覚関連の健康状態は、経時的に安定しており、投与群間で同程度であった。また、52 週時における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。
- VSAQ 及び NEI-VFQ-25 で報告されているように、日常生活動作に及ぼす影響は最小限又は全く認められなかった。

眼科的データ

- ベースライン時、臨床的に必要な場合、及び治験薬投与終了後に、近見及び遠見の最良矯正視力、細隙灯検査、瞳孔対光反射、外眼筋の動き、眼圧、対立視野、拡張眼底検査、及び光干渉断層撮影を含む総合的な眼科的評価を実施した。いずれの投与群においても、全ての評価のうち、90%超の評価で眼が正常なままか、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。治験薬の投与中止、又は重篤な有害事象の報告に至った眼科検査による有害事象は認められなかった。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眼の安全性シグナルは認められなかったことが示された。

徐脈事象

有害事象データ

- 徐脈事象（洞性徐脈及び徐脈を含むグループ化用語）は、AI+CDK4/6 阻害薬群では認められなかったのに対し、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群の 7.7%の患者で報告された。報告された徐脈事象のうち、CTCAE グレード 3 以上の事象はなかった。徐脈事象に関連する有害事象の発現割合は、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。

- 重篤な徐脈事象は認められなかった。徐脈事象により治験薬投与を中止した患者は認められなかった。徐脈事象によりカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（155 例）で 6 例（3.9%）がカミゼストラントの投与を中断し、2 例（1.3%）が CDK4/6 阻害薬の投与を中断した。徐脈事象によりカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群（155 例）で 4 例（2.6%）がカミゼストラントの用量を減量し、1 例（0.6%）が CDK4/6 阻害薬の用量を減量した。
- 徐脈事象の大部分（75.0%）は、DCO 時点で回復又は軽快した。
- 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 の心拍数（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（中央値）の減少は、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。
- 心電図パラメータでは、心拍数を除き投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。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）の平均値がわずかに延長したが、臨床的に重要な QTcF 延長は認められなかった。

投与変更、投与中断、減量に至った有害事象

投与変更

- 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%、AI+CDK4/6 阻害薬群で 14.8%であった。最もよく見られたカミゼストラント／AI の投与変更に至った有害事象（発現例数 2 例超）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%、AI+CDK4/6 阻害薬群で 38.7%であった。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%超）は、好中球減少症（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 21.3% vs AI+CDK4/6 阻害薬群 14.2%、以下同順）、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。

投与中断

- カミゼストラント／AI の投与中断に至った有害事象の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 21.9%、AI+CDK4/6 阻害薬群で 14.2%であった。最もよく見られたカミゼストラント／AI の投与中断に至った有害事象（発現例数 2 例超）は、徐脈（単一の PT、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 3.2% 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%）、並びに肺炎（1.9% vs 0.6%）であった。

- CDK4/6 阻害薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 48.4%、AI+CDK4/6 阻害薬群で 34.2%であった。最もよく見られた CDK4/6 阻害薬の投与中断に至った有害事象（発現割合 2%超）は、好中球減少症（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 20.0% vs AI+CDK4/6 阻害薬群 11.6%、以下同順）、好中球数減少（12.9% vs 14.8%）、肺炎（2.6% vs 0%）、白血球数減少（2.6% vs 0.6%）、及び貧血（1.3% vs 4.5%）であった。

減量

- カミゼストラント／プラセボの減量に至った有害事象の発現割合は低かった（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 5.8% vs AI+CDK4/6 阻害薬群 1.3%、以下同順）。2 例以上に発現したカミゼストラント／プラセボの減量に至った有害事象は、徐脈（単一の PT、1.9% vs 0%）及び心電図 QT 延長（1.9% vs 0%）のみであった。
- CDK4/6 阻害薬の減量に至った有害事象の発現割合は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 11.6%、AI+CDK4/6 阻害薬群で 11.0%であった。最もよく見られた CDK4/6 阻害薬の減量に至った主な有害事象（発現例数 2 例超）は、好中球数減少（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 5.2% vs AI+CDK4/6 阻害薬群 4.5%、以下同順）及び好中球減少症（3.9% vs 4.5%）であった。

死亡

- 死因を問わない死亡例数はカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 20 例（12.9%）、AI+CDK4/6 阻害薬群で 18 例（11.6%）であり、両投与群で同程度であった。両投与群で報告された死亡の大部分は、病勢進行に起因していた。
- カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で転帰死亡の重篤な有害事象が 3 例（1.9%）に報告された。1 例目は貧血により死亡したが、治験薬との関連なしと判断され、主な死因は対象疾患であった。2 例目は急性呼吸窮迫症候群により死亡したが、治験薬との関連なしと判断された。3 例目は突然死であり、カミゼストラントに関連すると判断された。当該患者は Day 459 に自宅で死亡し、死因は不明と判断された。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 1 例（0.6%）がイレウスにより死亡し、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）に発現した。
- AI+CDK4/6 阻害薬群で死亡に至った重篤な有害事象を発現した患者の一次的死因は、イレウスであった。当該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）に治験責任（分担）医師の評価により AI に関連すると判断された。

重篤な有害事象

- 重篤な有害事象は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 16 例（10.3%）、AI+CDK4/6 阻害薬群で 19 例（12.3%）に発現した。

- 最もよく見られた因果関係を問わない重篤な有害事象（発現割合 1%以上）は、顎骨壊死及び尿路感染（いずれもカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 1.3% vs AI+CDK4/6 阻害薬群 0%、以下同順）、並びに貧血（0.6% vs 1.3%）であった。

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は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 12 例（7.7%）、AI+CDK4/6 阻害薬群で 13 例（8.4%）に発現した。

治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象

- いずれかの治験薬に関連すると判断されたグレードを問わない重篤な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 1.3%、AI+CDK4/6 阻害薬群で 5.8%であった。いずれかの治験薬に関連すると判断され、2 例以上に発現した重篤な有害事象は、AI+CDK4/6 阻害薬群で認められた貧血のみであった。
- いずれかの治験薬に関連すると判断された CTCAE グレード 3 以上の重篤な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 1.3%、AI+CDK4/6 阻害薬群で 3.2%であった。治験薬に関連すると判断され、2 例以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の重篤な有害事象は、AI+CDK4/6 阻害薬群の貧血のみであった。

投与変更に至った重篤な有害事象

- カミゼストラント／AI の投与変更に至った重篤な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 3.2%、AI+CDK4/6 阻害薬群で 4.5%であった。2 例以上に発現したカミゼストラント／AI の投与変更に至った重篤な有害事象は、尿路感染（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 1.3% vs AI+CDK4/6 阻害薬群 0%）のみであった。
- CDK4/6 阻害薬の投与変更に至った重篤な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 3.9%、AI+CDK4/6 阻害薬群で 5.8%であった。2 例以上に発現した CDK4/6 阻害薬の投与変更に至った重篤な有害事象は、尿路感染（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 1.3% vs AI+CDK4/6 阻害薬群 0%、以下同順）及び貧血（0.6% vs 1.3%）のみであった。

投与中断に至った重篤な有害事象

- カミゼストラント／AI の投与中断に至った重篤な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 3.2%、AI+CDK4/6 阻害薬で 4.5%であった。2 例以上に発現したカミゼストラント／AI の投与中断に至った重篤な有害事象は、尿路感染（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 1.3% vs AI+CDK4/6 阻害薬群 0%）のみであった。
- CDK4/6 阻害薬の投与中断に至った重篤な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 3.9%、AI+CDK4/6 阻害薬群で 5.2%であった。2 例以上に発現した CDK4/6 阻害薬の投与中断に至った重篤な有害事象は、尿路感染（カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群 1.3% vsAI+CDK4/6 阻害薬群 0%、以下同順）及び貧血（0.6% vs 1.3%）のみであった。

減量に至った重篤な有害事象

- カミゼストラント／プラセボの減量に至った重篤な有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。
- CDK4/6 阻害薬の減量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 阻害薬群の 0.6%の患者に発現した。2 例以上に発現した CDK4/6 阻害薬の減量に至った重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象

- 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%）に発現した。

治験薬の投与中止に至った有害事象

- 治験薬との因果関係を問わないカミゼストラント／AI の投与中止に至った有害事象の発現割合は非常に低く、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 1.3% vs AI+CDK4/6 阻害薬群 1.9%）。
- カミゼストラント／AI に関連すると判断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は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 1 例（0.6%）、AI+CDK4/6 阻害薬群で 3 例（1.9%）に発現した。
- 治験薬との因果関係を問わない CDK4/6 阻害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（各投与群 1.3%）。
- CDK4/6 阻害薬に関連すると判断された CDK4/6 阻害薬の投与中止に至った有害事象は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群で 1 例（0.6%）、AI+CDK4/6 阻害薬群で 2 例（1.3%）に発現した。

臨床検査値

- 血液学的検査値又は血液生化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な変化又は傾向は、いずれの投与群でも認められなかった。
- 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 以上の血液関連の有害事象の発現割合の増加を除き、CTCAE グレード 3 以上の臨床検査値の悪化（ヘモグロビン値、リンパ球数、好中球数、及び血小板数）の発現割合は投与群間で同程度であった。血液関連の有害事象により CDK4/6 阻害薬の用量を変更した患者数は少なく、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。
- Hy's law の基準に該当する患者は、いずれの投与群でも認められなかった。

バイタルサイン、心電図、身体所見、及びその他の安全性評価

バイタルサイン及び心電図の経時的変化

- バイタルサイン、心電図、ECOG performance status、及び心エコーにおいて予測できないベースラインからの経時的な変化又は傾向は、いずれの投与群でも認められなかった。

患者報告による症候性の有害事象及び治療忍容性

- PRO-CTCAE：12 週間以内で一番ひどい時の PRO-CTCAE 回答結果において、投与群間で特筆すべき差が認められなかった。
- PGI-TT：PGI-TT で測定した患者報告による治療の全体的な忍容性（すなわち、「過去 7 日間に、あなたは癌治療の副作用にどの程度煩わせられましたか？」）は、カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群と AI+CDK4/6 阻害薬群の間で概ね同程度であった。
- VSAQ：カミゼストラント+CDK4/6 阻害薬群では、ベースライン後の全ての評価可能な時点で視覚障害を報告した患者の割合が高かった。カミゼストラント投与に伴う視覚への影響は短時間（60 秒以下）で、午後よりも午前中及び夜に多く認められた。患者の大多数は、これらの影響について「まったく悩まなかった」、又は「少し悩まされた」と回答した。
- NEI-VFQ-25：患者報告による視力関連の健康状態は経時的に安定しており、投与群間で同程度であった。また、52 週時点における患者報告による運転困難、役割制限、及び色覚異常の程度は、ベースライン時と同程度であった。

2.7.6.2.1.3　結論

全体として、本試験の結果より、内分泌療法による一次治療中に *ESR1*m が検出され、かつ病勢進行が認められていない HR+/HER2-の局所進行又は転移乳癌を有する成人患者において、AI+CDK4/6 阻害薬の継続投与と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害薬（パルボシクリブ、アベマシクリブ、又は ribociclib）への切替えによる良好なベネフィット／リスクプロファイルが示された。これは、一次治療中の患者を最適に管理するための新たな治療法の可能性を示すものである。

2.7.6.2.2 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（D8530C00006 試験）5.3.3.2.1

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
試験実施施設	国内 3 施設
試験期間	最初の患者の組入れ日：2020 年 9 月 29 日 最後の患者の組入れ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日 データカットオフ：2022 年 6 月 15 日

2.7.6.2.2.1 試験方法

目的及び評価項目

表 1　　目的及び評価項目（D8530C00006 試験）

目的	評価項目
主要目的／安全性に関する目的	
日本人女性の ER+/HER2-進行乳癌患者を対象として、AZD9833（以下、「カミゼストラント」）の安全性及び忍容性を検討する。	• DLT（コホート 1 のみ） • 有害事象／重篤な有害事象 • バイタルサイン • 血液生化学的検査／血液学的検査／尿検査 • 12 誘導心電図（3 回連続）／心エコー
副次的目的	
カミゼストラントの抗腫瘍効果及び有効性を評価する。	RECIST 第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による以下の項目 • ORR • DoR • CBR_{24} • 腫瘍サイズ（腫瘍径）の変化率 • PFS
初回投与及び反復投与時のカミゼストラントの薬物動態を評価する。	• カミゼストラントの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ
探索的目的 [a]	
[redacted]	

表 1　　目的及び評価項目（D8530C00006 試験）

目的	評価項目
[redacted]	

[a]　探索的評価項目の結果は本概要に記載しない。

CBR_{24}：24 週時の臨床ベネフィット率、[redacted]、DLT：用量制限毒性、[redacted]、DoR：奏効期間、[redacted]、ER+：エストロゲン受容体陽性、HER2-：ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性、ORR：客観的奏効率、PFS：無増悪生存期間、[redacted]、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、[redacted]

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。

本試験は、組入れ、スクリーニング、投与期間、及びフォローアップ期間で構成された。

コホート 1（忍容性確認コホート）では、カミゼストラント 150 mg を 1 日 1 回経口投与した。各患者に対して 28 日間の評価期間を設け、カミゼストラントによる DLT 発現の有無を評価した。病勢進行又は試験中止まで、治験薬の投与を継続した。

コホート 2（探索的研究コホート）では、カミゼストラント 75 mg を 1 日 1 回経口投与した。病勢進行又は試験中止まで、治験薬の投与を継続した。

治験薬の最終投与後 28 日目（+7 日間）まで、有害事象の新規報告について追跡調査を実施した。回復状況に関する情報提供のため、投与中止時来院後 7 日目及び 14 日目の来院を実施した。病勢進行前に患者が治験薬を投与中止した場合であっても、RECIST ガイドライン第 1.1 版に定義された客観的病勢進行が認められるまで腫瘍評価を継続した。客観的病勢進行が認められる前に患者が他の抗癌治療を開始した場合には、腫瘍評価のフォローアップ検査は中止した。

対象患者及び例数

本試験の予定患者数は、治験薬及び試験手順への曝露を極力減らしながらも、十分な忍容性、安全性、及び薬物動態データを得られるように設定した。本試験の対象となる患者集団から、コホート 1 に 3 例の患者を組み入れた。なお、DLT の評価ができない患者が発生した場合、患者の補充を行う予定であった。また、探索的バイオマーカー評価のためのコホート 2 では、少なくとも 6 例、かつ最大 12 例の ER+/HER2-進行乳癌患者を組み入れる予定であった。したがって、患者の総数は、各コホートで入手したデータ及び本試験の安全性評価委員会の判断に基づき、決定された。

治験薬、用量、投与方法

コホート 1 では、カミゼストラント 150 mg を 1 日 1 回経口投与した。

コホート 2 では、カミゼストラント 75 mg を 1 日 1 回経口投与した。

投与期間

最長投与期間は設定しなかった。患者は、治験責任（分担）医師の判断により、臨床的ベネフィットが示されている限り、治験薬を投与継続できることとした。

統計手法

全ての評価項目には、必要に応じて記述統計量を用いた。連続変数については、観測数、平均値、標準偏差、中央値、上位及び下位四分位値（必要に応じて）、最小値、並びに最大値を用いて要約した。データを対数変換した場合には、幾何平均値、変動係数（CV%）、中央値、最小値、及び最大値を用いて要約した。カテゴリカル変数については、分類毎に頻度及びその割合を算出した。

2.7.6.2.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

合計 17 例を組み入れた。7 例（41.2%）がスクリーニング不適格であり、10 例（58.8%）が投与群に割り当てられた。投与群に割り当てられた 10 例のうち、3 例がコホート 1 でカミゼストラント 150 mg の投与を 1 日 1 回受け、7 例がコホート 2 でカミゼストラント 75 mg の投与を 1 日 1 回受けた。

本試験の対象集団は、目的とした日本人女性の ER+/HER2-進行乳癌患者を代表するものであり、全ての患者の性別は女性、人種はアジア人であった。患者の平均年齢は 66.6 歳（範囲：4[redacted]～7[redacted] 歳）であり、大部分の患者は 65 歳以上（7 例［70.0%］）及び閉経後（9 例［90.0%］）であった。BMI の平均値（標準偏差）は 23.7（3.24）kg/m^2 であった。

データカットオフ（DCO）時点で、5 例（50.0%）が試験を継続中、3 例（30.0%）が治験薬投与を継続中であり、2 例（20.0%）が 28 日間のフォローアップ期間中であった。全体で 7 例（70.0%）が治験薬投与を中止した。このうち、6 例（60.0%）は試験中の患者の状態悪化による投与中止、1 例（10.0%）はその他の理由による投与中止であった。

試験期間中に重要な治験実施計画書からの逸脱が認められた患者はいなかった。

2.7.6.2.2.2.2 有効性

コホート 1 では、1 例（33.3%、95% CI：0.84～90.57）で奏効（部分奏効）が認められ、2 例（66.7%）では奏効が認められなかった。奏効が認められなかった 2 例の最良総合効果（BoR）は 7 週間以上安定であった。奏効が認められた 1 例（33.3%）は DCO 時点においても継続して奏効が認められた。24 週時点でコホート 1 の 3 例全例（100.0%、95% CI：29.24～100.0）で臨床的ベネフィットが認められた。標的病変サイズのベースラインからの最大変化率の中央値は−5.30%（範囲：−52.4%～0.0%）であった。2 例（66.7%）で標的病変サイズの減少が認められ、そのうち、1 例（33.3%）で 10%超の標的病変サイズの減少が認められた。DCO 時点で 1 例（33.3%）が無増悪、2 例（66.7%）が RECIST に基づく病勢進行であった。病勢進行が認められた 2 例について、1 例（33.3%）が RECIST に基づく非標的病変の病勢進行、1 例（33.3%）が RECIST に基づく新病変出現による病勢進行であった。

コホート 2 では、奏効解析対象集団において奏効が認められた患者はおらず（0.0%、95% CI：0.00～40.96）、6 例（85.7%）で BoR が 7 週間以上安定であり、1 例（14.3%）で BoR が RECIST に基づく病勢進行であった。奏効解析対象集団のうちベースライン時に測定可能病変が認められた 5 例の患者では、奏効が認められた患者はおらず（0.0%、95% CI：0.00～52.18）、4 例（80.0%）で BoR が 7 週間以上安定であり、1 例（20.0%）で BoR が RECIST に基づく病勢進行であった。標的病変サイズのベースラインからの最大変化率の中央値は−9.90%（範囲：−13.6%～76.6%）であった。3 例（60.0%）で標的病変サイズの減少が認められ、そのうち、2 例（40.0%）で 10%超の標的病変サイズの減少が認められた。

24 週時点でコホート 2 の 2 例（28.6%、95% CI：3.67～70.96）で臨床的ベネフィットが認められた。DCO 時点で 2 例（28.6%）が無増悪、5 例（71.4%）が RECIST に基づく病勢進行であった。病勢進行が認められた 5 例について、2 例（28.6%）が RECIST に基づく標的病変の病勢進行、2 例（28.6%）が RECIST に基づく非標的病変の病勢進行、3 例（42.9%）が RECIST に基づく新病変出現による病勢進行（重複あり）であった。

2.7.6.2.2.2.3 薬物動態

カミゼストラントを単回投与したとき、t_{max}（中央値）の範囲は 2.883～3.617 時間であった。血漿中カミゼストラント濃度は C_{max} に到達した後、11.13～11.85 時間の $t_{1/2\lambda z}$（幾何平均値）で低下した。$t_{1/2\lambda z}$ は患者間で同程度であった。なお、ほとんどの患者で $t_{1/2\lambda z}$ はその 3 倍未満の期間のデータから算出されていることに留意する必要がある。C_{max} 及び AUC の個体間変動は中程度であり、幾何 CV%の範囲は 13.5%～36.1%であった。カミゼストラントの曝露量はコホート間でほぼ用量比例的に増加した。

カミゼストラントを 1 日 1 回反復投与したとき、t_{max}（中央値）の範囲は 2.083～5.717 時間であった。血漿中カミゼストラント濃度には反復投与に伴う累積が認められ、初回投与後の C_{max} に対する定常状態時の C_{max} の比（$Rac(C_{max})$）の幾何平均値の範囲は 1.239～1.598、初回投与後の AUC に対する定常状態時の AUC の比（Rac(AUC)）の幾何平均値の範囲は 1.550～1.816 であった。C_{max} 及び AUC の個体間変動は中程度であり、幾何 CV%の範囲は 13.2%～22.4%であった。カミゼストラントの曝露量はコホート間でほぼ用量比例的に増加した。

2.7.6.2.2.2.4 安全性

各コホートで、総投与期間と実投与期間は同一であった。投与期間の中央値は、コホート 1 では 13.86 カ月（範囲：4.60～18.89 カ月）、コホート 2 では 5.39 カ月（範囲：1.81～12.02 カ月）であった。

全ての患者で少なくとも 1 件の有害事象が認められ、9 例（90.0%）で治験薬に関連すると判断された有害事象が認められた。CTCAE グレード 4 の有害事象が認められた患者はいなかった。2 例（20.0%）に CTCAE グレード 3 の有害事象が 2 件認められたが、いずれの有害事象も治験薬に関連なしと判断された。1 例（10.0%）に重篤な有害事象が認められたが、治験薬に関連なしと判断された。死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止、投与中断、又は減量に至った有害事象は認められなかった。試験期間中に DLT は報告されなかった。

いずれのコホートでも、血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査の結果に特定の傾向は認められなかった。コホート 2 では、1 例（14.3%）でリンパ球数のベースラインからグレード 3 への減少が認められた。Potential Hy's Law の基準に該当する患者は認められなかった。

バイタルサイン（体温、体重、及び血圧）に特定の傾向は認められず、サイクル 1 の Day 15 の全ての時点で脈拍数の減少が認められた。5 例（50.0%）にバイタルサインに関連する臨床的に重要な異常が認められ、徐脈（グレード 1）、洞性徐脈（グレード 1）、及び高血圧（グレード 2）（基本語）として報告された。

試験期間中、心電図に関して、ベースラインからの心拍数の減少（洞性徐脈）及び QTcF 延長の傾向が認められた。コホート 1 では、1 例（33.3%）でベースラインからの変化量が 30 ms 超の QTcF 延長が認められた。コホート 2 では、2 例（28.6%）で測定値が 450 ms 超の QTcF 延長、1 例（14.3%）でベースラインからの変化量が 30 ms 超の QTcF 延長が認められた。3 例（30.0%）で心電図に関連する臨床的に重要な異常が認められた。これらの事象は、グレード 1 の心電図 QT 延長（基本語）の有害事象として報告された。

心エコーの結果に特定の傾向は認められず、眼科検査に基づく眼に関する臨床的に重大な変化は認められなかった。

2.7.6.2.2.3 結論

- ER+/HER2-進行乳癌女性患者において、カミゼストラント 75 mg 及び 150 mg の 1 日 1 回投与は安全であり、忍容性も良好であった。
- 抗腫瘍効果が認められたが、各コホートの患者数が少なく、明確な結論を得ることはできなかった。
- カミゼストラントを単回及び反復投与したとき、曝露量は 75 mg と 150 mg の間でほぼ用量比例的に増加した。

2.7.6.2.3 ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌の女性患者を対象としたカミゼストラント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（D8530C00001 試験［SERENA-1 試験］） 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

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）
試験実施施設	パート A 及び B： スペイン 6 施設、米国 5 施設、及び英国 6 施設の合計 17 施設 パート C 及び D： スペイン 6 施設、米国 5 施設、及び英国 4 施設の合計 15 施設 パート G 及び H： スペイン 5 施設、米国 4 施設、及び英国 5 施設の合計 14 施設 パート K 及び L： スペイン 5 施設、米国 3 施設、及び英国 5 施設の合計 13 施設
試験期間	パート A 及び B： 最初の患者のスクリーニング日：2018 年 10 月 11 日 最後の患者のスクリーニング日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 パート C 及び D： 最初の患者のスクリーニング日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の患者のスクリーニング日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 パート G 及び H： 最初の患者のスクリーニング日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の患者のスクリーニング日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 データカットオフ：2024 年 9 月 16 日 パート K 及び L： 最初の患者のスクリーニング日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の患者のスクリーニング日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 データカットオフ：2024 年 9 月 16 日

2.7.6.2.3.1 試験方法

目的及び評価項目

表 1　　主な目的及び評価項目（D8530C00001 試験）

目的	評価項目
主要目的（安全性）	
ER+/HER2-進行乳癌の女性患者を対象として AZD9833（以下、カミゼストラント）の安全性及び忍容性を検討し、カミゼストラント単剤療法（パート A 及び B）、並びにカミゼストラントとパルボシクリブとの併用療法（パート C 及び D）、アベマシクリブとの併用療法（パート G 及び H）、又は ribociclib との併用療法（パート K 及び L）に関する今後の臨床評価のための用量及び投与スケジュールを明らかにする。	• DLT • 有害事象／重篤な有害事象 • バイタルサイン • 血液生化学的検査／血液学的検査 • 心電図（3 回連続）
副次的目的（有効性）	
カミゼストラント単剤療法（パート A 及び B）、並びにカミゼストラントとパルボシクリブとの併用療法（パート C 及び D）、アベマシクリブとの併用療法（パート G 及び H）、又は ribociclib との併用療法（パート K 及び L）の抗腫瘍活性及び有効性を評価する。	RECIST 第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による以下の項目 • ORR • DoR • CBR_{24} • 腫瘍径の変化率 • PFS
副次的目的（薬物動態）	
パート A 及び B： 単回投与時及び反復投与時のカミゼストラントの薬物動態を評価する。 パート C 及び D、G 及び H、並びに K 及び L： カミゼストラントとパルボシクリブ（パート C 及び D）、カミゼストラントとアベマシクリブ（パート G 及び H）、又はカミゼストラントと ribociclib（パート K 及び L）を併用投与したときの単回投与時及び／又は反復投与時の薬物動態を評価する。	• カミゼストラントの血漿中及び尿中濃度、並びに薬物動態パラメータ • カミゼストラント、パルボシクリブ、アベマシクリブ、又は ribociclib の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ
副次的目的（薬力学）	
パート A～D、G 及び H、K 及び L： 腫瘍細胞におけるカミゼストラントの活性を検討する。	• バイオマーカーの変化の評価（ERα、PgR、及び Ki-67 タンパク質の発現レベルを含む）

CBR_{24}：24 週時の臨床ベネフィット率、DLT：用量制限毒性、DoR：奏効期間、ER+：エストロゲン受容体陽性、ERα：エストロゲン受容体 α、HER2-：ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性、ORR：客観的奏効率、PFS：無増悪生存期間、PgR：プロゲステロン受容体、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン

試験デザイン

本試験は、根治目的の治療に適応しない内分泌療法抵抗性の ER+/HER2-進行乳癌の女性患者を対象とした、カミゼストラントのヒト初回投与試験であり、カミゼストラントの単剤療法又は併用療法に関する安全性及び忍容性を評価する第 I 相多施設共同用量漸増・規模拡大試験であった。本試験は、全ての患者に実薬を投与する非盲検試験であった。

本試験は以下のパートで構成された。

- パート A（用量漸増期）／パート B（規模拡大期）：
  カミゼストラント単剤療法
- パート C（用量漸増期）／パート D（規模拡大期）：
  カミゼストラントとパルボシクリブとの併用療法
- パート G（用量漸増期）／パート H（規模拡大期）：
  カミゼストラントとアベマシクリブとの併用療法
- パート K（用量漸増期）／パート L（規模拡大期）：
  カミゼストラントと ribociclib との併用療法

用量漸増期（パート A、C、G、及び K）では、カミゼストラントの単剤療法又は併用療法において、用量漸増及び／又は漸減を可能とした。規模拡大期（パート B、D、H、及び L）では、用量漸増期の結果に基づき、適格な患者をランダムに割り付け／組み入れ、選択された用量でカミゼストラントを単剤投与又は併用投与した。

治験実施計画書では、カミゼストラントとアナストロゾールとの併用療法（パート M 及び N）、カミゼストラント、アベマシクリブ、及びアナストロゾールとの 3 剤併用療法（コホート G3 及び H3）、並びにカミゼストラント、アナストロゾール、及び ribociclib との 3 剤併用療法（コホート K4 及び L4）を検討することが計画されていた。しかしながら、治験依頼者は、カミゼストラントとアナストロゾールとの併用療法（3 剤併用を含む）について検討を行わないことを決定したため、本試験のコホート G3、H3、K4、及び L4、又はパート M 若しくは N に登録された患者はいなかった。

パート A 及び B：

カミゼストラントの単剤投与での開始用量は、1 日 1 回 75 mg であった。パート A では、1 コホート内で全ての患者が用量漸増スキームに従った特定用量のカミゼストラント投与を受け、最大耐量（MTD）／最大許容用量（MFD）で漸増を中止した。パート B では、用量漸増期（パート A）の結果に基づき、適格な閉経後の患者をカミゼストラント 75、150、又は 300 mg のいずれかに 1：1：1 の比率でランダムに割り付けた。適格な閉経前の患者は、本試験の規模拡大期（パート B）の一環としてカミゼストラント 300 mg を投与した。

パート C 及び D：

パート C では、1 コホート内で全ての患者が用量漸増スキームに従った特定用量のカミゼストラント投与を受け、パルボシクリブとの併用療法における MTD/MFD で漸増を中止した。パート D では、用量漸増期（パート C）の結果に基づき、適格な閉経後の患者をパルボシクリブとの併用療法でカミゼストラント 75、150、又は 300 mg のいずれかに 1：1：1 の比率でランダムに割り付けた。適格な閉経前の患者は、本試験の規模拡大期（パート D）の一環として、パルボシクリブとの併用療法でカミゼストラント 300 mg を投与した。

パートＧ及びＨ：

パートGでは、最大で2つの用量レベルのコホート（コホートG1及びG2）が設定されることが想定され、パートHでは、カミゼストラントとアベマシクリブとの併用療法で、最大2つのレジメンを検討する計画とした。

パートＫ及びＬ：

パートKにおける、カミゼストラントの開始用量は、パートA及びBでの安全性及び薬物動態プロファイルに基づき検討された75 mg 1日1回投与とした。ribociclibは2用量で投与した（すなわち、600 mg 1日1回を21日間投与／7日間休薬、400 mg 1日1回を21日間投与／7日間休薬）。

パートLでは、パートKのコホートでの検討と同じ用法・用量（すなわち、ribociclib 600及び400 mgとカミゼストラント75 mgとの併用療法）を検討した。

対象患者及び例数

本試験は、18歳以上で、臨床的ベネフィットをもたらすことが知られている既存の治療に対し難治性又は不耐性であり、組織学的又は細胞学的に確認されたER+/HER2-乳癌（腺癌）を有している患者を対象とした。閉経状態は特定の基準を用いて評価し、閉経前の患者は治験薬の投与開始4週間以上前に、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）アゴニストの投与を開始していることとした。また、ベースライン時に正確な評価が可能で、複数回の評価に適した病変（RECIST第1.1版に基づく測定可能及び／又は測定不能）を1つ以上有していることとした。CDK4/6阻害薬による前治療は許容された。

ペア腫瘍生検の解析対象患者は、ベースライン時及び試験期間中ともにペア生検に適した腫瘍を有し、前治療であるフルベストラント及びタモキシフェンの休薬期間を経ていることとした。

パートＡ及びＢ：

パートAに最大60例の評価可能な患者（最大5つの用量レベルのコホートに各最大12例）、並びにパートBに約48例の患者（閉経後の患者を約36例［3つの用量レベルのコホートに各12例］及び閉経前の患者を約12例［安全性評価委員会が選択したパートAの最高用量］）の組入れを予定した。

カミゼストラントを投与された患者集団（薬力学解析対象集団）では、投与前後のペア腫瘍生検が必要であった。生検を必須とした予定例数は、パートAでは各用量レベルで少なくとも2例、及びパートBでは4つのコホートでそれぞれ少なくとも5例（合計約30例）とした。

パートＣ及びＤ：

パートCに最大36例の評価可能な患者（最大3つの用量レベルのコホートに各最大12例）、及びパートDに最大48例の評価可能な患者（パートBの結果に応じて）の組入れを予定した。

パートDでカミゼストラントとパルボシクリブとの併用療法を受けた患者集団（薬力学解析対象集団）では、投与前後のペア腫瘍生検が必要であり、15例が必要と考えられた。パートCでは、ペア腫瘍生検の検体は不要とした。

パートＧ及びＨ：

パートGのカミゼストラント+アベマシクリブ併用での用量漸増コホートでは、最大2つのコホートに各12例、全体で最大24例の組入れを予定した。パートGの結果に応じて、カミゼストラント+アベマシクリブ併用での規模拡大期（パートH）では、最大24例を検討することとした。

パート G 及び H でカミゼストラントとアベマシクリブとの併用療法を受けた患者集団（ペア腫瘍生検解析対象集団）では、投与前後のペア腫瘍生検が必要であった。コホート G1 では、ペア腫瘍生検の検体は不要とした。

パート K 及び L：

パート K では、最大 36 例（最大 3 つのコホートに各最大 12 例）の組入れを予定した。パート L では、最大 36 例（パート K の結果に応じて）の組入れを予定した。

パート K 及び L でカミゼストラントと ribociclib との併用療法を受けた患者集団（ペア腫瘍生検解析対象集団）では、投与前後のペア腫瘍生検が必要であった。

治験薬、用量、投与方法

パート A 及び B：

カミゼストラント錠は、パート A で 25、75、150、300、又は 450 mg、及びパート B で 75、150、又は 300 mg の用量で 1 日 1 回経口投与した。

パート C 及び D：

カミゼストラント錠は、パート C で 75、150、及び 300 mg、並びにパート D で 75 mg（閉経後の患者を対象としたコホート）、150 mg（閉経後の患者を対象としたコホート）、及び 300 mg（閉経前及び閉経後の両方の患者を対象としたコホート）の用量で 1 日 1 回経口投与した。

パルボシクリブは、最新の欧州製品概要（SmPC）及び米国添付文書（USPI）での推奨用法・用量で投与した。

パート G 及び H：

カミゼストラント錠は、パート G1 及び H1 で 75 mg、並びにパート G2 及び H2 で 150 mg の用量で 1 日 1 回経口投与した。

アベマシクリブは、SmPC 及び USPI での推奨用法・用量で投与した。

パート K 及び L：

カミゼストラント錠は、75 mg の用量で 1 日 1 回経口投与した。

ribociclib は最新の SmPC 及び USPI での推奨用法・用量で投与した。

投与期間

最長投与期間は設定しなかった。治験責任（分担）医師の判断により臨床的ベネフィットが示されている限り、病勢進行又は試験中止まで治験薬を投与できることとした。パート A、C、G、及び K では、各患者に対して 28 日間の評価期間を設け、カミゼストラントの単剤療法又は併用療法における DLT 発現の有無を評価した。

病勢進行以外の理由で治験薬を投与中止した場合、患者は病勢進行が確認されるまで又は次の抗癌治療を受けるまで腫瘍評価を継続することとした。

パート C、D、G、H、K、又は L では、治験責任（分担）医師が治験薬の忍容性なしと判断した場合、治験責任（分担）医師の判断で忍容性のある治療を継続できることとした。

統計手法

本試験の各パートでは、データを用量別に示すこととし、安全性及び有効性解析についてはいずれの用量においても 2 用量間の直接の統計学的な比較は行わなかった。また、各パート（用量

漸増／規模拡大：A+B、C+D、G+H、及び K+L）の情報は同一用量で要約し、データを提示することとした。

全ての評価項目には記述統計量を用いた。連続変数については、観察数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値、及び最大値を用いて要約した。データを対数変換した場合には、幾何平均値、幾何 SD、変動係数（CV%）、中央値、最小値、及び最大値を用いて要約した。カテゴリー変数については、分類毎に頻度及び割合を用いて要約した。割合は特に明記しない限り、必要に応じて、解析対象集団全体、及びコホート別又はコホートを併合（例：A+B、C+D 等）して算出した。

安全性及び忍容性は、DLT、有害事象／重篤な有害事象、バイタルサイン、血液生化学的検査／血液学的検査のパラメータ、及び心電図データに基づき評価し、全ての患者のデータを収集した。全ての安全性解析は、安全性解析対象集団を対象に実施した。

腫瘍縮小効果の有効性評価項目（ORR、DoR、CBR_{24}、及び腫瘍径の変化率）は、奏効解析対象集団を対象に要約した。有効性評価項目の PFS は、安全性解析対象集団を対象に要約した。これらの評価項目は、RECIST ガイドライン第 1.1 版に従って、各患者の来院時の奏効データを用いて算出した。

カミゼストラント又はいずれかの併用薬投与後の薬物濃度が 1 回以上定量可能であった全ての患者を薬物動態解析対象集団に含めた。全ての薬物動態解析は、薬物動態解析対象集団を対象に実施した。安全性解析対象集団における 4β-ヒドロキシコレステロール／コレステロール濃度及び測定値（パート A 及び C）を示した。

2.7.6.2.3.2 試験成績

2.7.6.2.3.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

パート A 及び B：

パート A 及び B では、内分泌療法抵抗性の ER+/HER2-乳癌患者 108 例を 3 カ国（スペイン、米国、及び英国）の 17 施設で登録し、ランダム化した。全患者が用量漸増期（パート A）又は規模拡大期（パート B）のいずれかでカミゼストラントの単剤療法を受けた。パート A（62 例）及びパート B（46 例）の全ての患者を安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団、及び奏効解析対象集団に含め、21 例（パート A の 9 例及びパート B の 12 例）を薬力学解析対象集団に含めた。

データカットオフ（DCO）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で全ての患者が治験薬を投与中止したと報告されており、大部分（82 例、75.9%）の患者が病勢進行のためカミゼストラントを投与中止した。DCO 以降も 11 例が治験薬を投与継続していたが、「その他」の理由で投与を中止したと報告され、eCRF に「DCO 以降に臨床的ベネフィットが得られたため」と記録された。

人口統計学的特性及び主要な患者特性は、対象とする ER+進行乳癌患者集団を代表するものであり、コホート全体で概ね均衡がとれていた。病歴は本患者集団で予想されたものであった。患者は概して多くの前治療を受けており、細胞傷害性化学療法の前治療歴は 1 ライン（中央値）、内分泌療法の前治療歴は 2 ライン（中央値）であった。患者の 53.7%がフルベストラント、66.7%が CDK4/6 阻害薬の前治療歴を有していた。ベースライン時の *ESR1*m は、患者の 49.1%（53/108 例）で検出された。

パートC及びD：

パートC及びDでは、内分泌療法抵抗性のER+/HER2-乳癌患者78例を3カ国（スペイン、米国、及び英国）の15施設で登録し、ランダム化した。全患者にカミゼストラントとパルボシクリブを併用投与した。パートC（36例）及びパートD（42例、うち2例は薬物動態解析対象集団から除外）の全ての患者を安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団、及び奏効解析対象集団に含めた。また、2例（パートD）を薬力学解析対象集団に含めた。

DCO（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で全ての患者が治験薬を投与中止したと報告されており、大部分の患者が病勢進行のためカミゼストラント（55例、70.5%）及びパルボシクリブ（52例、66.7%）を投与中止した。DCO以降も20例が治験薬を投与継続していたが、「その他」の理由で投与を中止したと報告され、eCRFに「DCO以降に臨床的ベネフィットが得られたため」と記録された。パートCの19例（52.8%）及びパートDの14例（33.3%）が試験を完了した。

人口統計学的特性及び主要な患者特性は、対象とするER+進行乳癌患者集団を代表するものであり、コホート全体で概ね均衡がとれていた。病歴は本患者集団で予想されたものであった。患者は概して多くの前治療を受けており、細胞傷害性化学療法の前治療歴は1ライン（中央値）、内分泌療法の前治療歴は2ライン（中央値）であった。患者の61.5%がフルベストラント、73.1%がCDK4/6阻害薬の前治療歴を有していた。ベースライン時の*ESR1*mは、患者の50.0%（39/78例）で検出された。

パートG及びH：

パートG及びHでは、内分泌療法抵抗性のER+/HER2-乳癌患者53例を3カ国（スペイン、米国、及び英国）の14施設で登録した。全患者にカミゼストラントとアベマシクリブを併用投与した。パートG（28例、うち2例は奏効解析対象集団から除外）及びパートH（25例）の全ての患者を安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団、及び奏効解析対象集団に含め、4例をペア腫瘍生検解析対象集団に含めた。

DCO（2024年9月16日）時点で全ての患者が治験薬を投与中止したと報告されており、大部分（32例、60.4%）の患者が病勢進行のためカミゼストラント及びアベマシクリブを投与中止した。DCO以降も12例が治験薬を投与継続していたが、「その他」の理由で投与を中止したと報告され、eCRFに「DCO以降に臨床的ベネフィットが得られたため」と記録された。

人口統計学的特性及び主要な患者特性は、対象とするER+進行乳癌患者集団を代表するものであった。病歴は本患者集団で予想されたものであった。患者は概して多くの前治療を受けており、患者の92.5%がアロマターゼ阻害薬（AI）、83.0%がCDK4/6阻害薬、49.1%がフルベストラントの前治療歴を有していた。ベースライン時の*ESR1*mは患者の50.9%（27/53例）で検出された。

パートK及びL：

パートK及びLでは、内分泌療法抵抗性のER+/HER2-乳癌患者60例（カミゼストラント75 mg+ribociclib 400 mg投与：28例、カミゼストラント75 mg+ribociclib 600 mg投与：32例）を3カ国（スペイン、米国、及び英国）の13施設で登録した。全患者にカミゼストラントとribociclibを併用投与した。

カミゼストラント75 mg+ribociclib 400 mg投与では、全ての患者を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含めた。ベースライン時にRECIST第1.1版に基づく腫瘍評価を実施しなかった1例は、奏効解析対象集団から除外した。評価可能なペア生検の試料は得られなかったため、ペア腫瘍生検解析対象集団の対象となった患者はいなかった。カミゼストラント

75 mg+ribociclib 600 mg 投与では、全ての患者を安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団、及び奏効解析対象集団に含め、2 例をペア腫瘍生検解析対象集団に含めた。

全体で、60 例（カミゼストラント 75 mg+ribociclib 400 mg 投与：28 例、カミゼストラント 75 mg+ribociclib 600 mg 投与：32 例）の患者が治験薬の投与を受けた。DCO（2024 年 9 月 16 日）時点で全ての患者が治験薬を投与中止したと報告されており、大部分（全体：32/60 例［53.3%］、カミゼストラント 75 mg+ribociclib 400 mg 投与：14/28 例［50.0%］、カミゼストラント 75 mg+ribociclib 600 mg 投与：18/32 例［56.3%］）の患者が病勢進行のためカミゼストラント及び ribociclib を投与中止した。全体で、22 例がカミゼストラント（カミゼストラント 75 mg+ribociclib 400 mg 投与：10 例、カミゼストラント 75 mg+ribociclib 600 mg 投与：12 例）、21 例（カミゼストラント 75 mg+ribociclib 400 mg 投与：9 例、カミゼストラント 75 mg+ribociclib 600 mg 投与：12 例）が ribociclib を「その他」の理由で投与を中止し、eCRF に「DCO 以降に臨床的ベネフィットが得られたため」と記録された。

人口統計学的特性及び主要な患者特性は、対象とする ER+進行乳癌患者集団を代表するものであり、患者は概して多くの前治療を受けていた。前治療歴は、全体で、内分泌療法が 55/60 例（91.7%）（うち、2 ライン以上の内分泌療法 30/60 例［50.0%］）、細胞傷害性化学療法が 24/60 例（40.0%）（うち、2 ライン以上の細胞傷害性化学療法 5/60 例［8.3%］）、AI が 48/60 例（80.0%）（カミゼストラント 75 mg+ribociclib 400 mg 投与：25/28 例［89.3%］、カミゼストラント 75 mg+ribociclib 600 mg 投与：23/32 例［71.9%］）、CDK4/6 阻害薬が 58/60 例（96.7%）（カミゼストラント 75 mg+ribociclib 400 mg 投与：26/28 例［92.9%］、カミゼストラント 75 mg+ribociclib 600 mg 投与：32/32 例［100.0%］）、フルベストラントが 40/60 例（66.7%）（カミゼストラント 75 mg+ribociclib 400 mg 投与：19/28 例［67.9%］、カミゼストラント 75 mg+ribociclib 600 mg 投与：21/32 例［65.6%］）であった。

ベースライン時の *ESR1*m は患者の 46.7%（28/60 例）（カミゼストラント 75 mg+ribociclib 400 mg 投与：16/28 例［57.1%］、カミゼストラント 75 mg+ribociclib 600 mg 投与：12/32 例［37.5%］）で検出された。

2.7.6.2.3.2.2 有効性

パート A 及び B：

パート A+B のベースライン時に測定可能病変を有する患者において、ORR は 15.3%（13/85 例、95% CI：8.40～24.73）であり、75 mg 投与（18.8%［3/16 例、95% CI：4.05～45.65］）及び 150 mg 投与（19.0%［4/21 例、95% CI：5.45～41.91］）時の ORR が最も高かった。CBR_{24} は全体で 35.2%（38/108 例、80% CI：29.09～41.71）であり、用量間での範囲は 22.9%（80% CI：13.79～34.46、300 mg 投与）から 54.2%（80% CI：39.24～68.52、75 mg 投与）であった。PFS（中央値）は 5.36 カ月（95% CI：2.60～7.20）、6 カ月時点の無増悪生存割合は 41.96%（95% CI：31.83～51.75）であった。PFS（中央値）及び 6 カ月時点の無増悪生存割合について、用量間で明らかな傾向は認められなかった。

パート C 及び D：

パート C+D のベースライン時に測定可能病変を有する患者において、カミゼストラントをパルボシクリブと併用したときの ORR は 9.7%（6/62 例、95% CI：3.63～19.88）であった。CBR_{24} は全体で 43.6%（34/78 例、80% CI：35.95～51.48）であり、用量間での範囲は 28.0%（80% CI：16.32～42.58、75 mg 投与）から 58.6%（80% CI：45.04～71.24、300 mg 投与）であった。PFS（中央値）は 4.60 カ月（95% CI：3.68～8.25）、6 カ月時点の無増悪生存割合は 45.49%

（95% CI：33.96～56.29）であった。PFS（中央値）及び 6 カ月時点の無増悪生存割合について、用量間で明らかな傾向は認められなかった。

パート G 及び H：

パート G+H のベースライン時に測定可能病変を有する患者において、カミゼストラントをアベマシクリブと併用したときの ORR は 34.1%（14/41 例、95% CI：20.08～50.59）であった。CBR_{24} は全体で 54.9%（28/51 例、80% CI：44.98～64.52）であった。PFS（中央値）は全体で 10.84 カ月（95% CI：4.63～24.80）、6 カ月時点の無増悪生存割合は 59.16%（95% CI：44.13～71.41）であった。

パート K 及び L：

検討した ribociclib 用量のいずれにおいても、カミゼストラントを ribociclib と併用したときの予備的な有効性が認められた。

ベースライン時に測定可能病変を有する患者における ORR は、全体で 14.3%（6/42 例、95% CI：5.43～28.54）、カミゼストラント 75 mg+ribociclib 400 mg 投与で 16.7%（3/18 例、95% CI：3.58～41.42）、及びカミゼストラント 75 mg+ribociclib 600 mg 投与で 12.5%（3/24 例、95% CI：2.66～32.36）であった。

CBR_{24}は全体で52.5%（31/59例、80% CI：43.41～61.54）、カミゼストラント75 mg+ribociclib 400 mg投与で55.6%（15/27例、80% CI：41.51～68.94）、及びカミゼストラント75 mg+ribociclib 600 mg投与で50.0%（16/32例、80% CI：37.41～62.59）であった。

PFS（中央値）は全体で 8.11 カ月（95% CI：5.39～算出不能）、カミゼストラント 75 mg+ribociclib 400 mg 投与で 8.15 カ月（95% CI：1.87～算出不能）、及びカミゼストラント 75 mg+ribociclib 600 mg 投与で 8.08 カ月（95% CI：1.97～算出不能）であった。

2.7.6.2.3.2.3 薬物動態

パート A 及び B：

カミゼストラントの単剤投与において、1 日 1 回 25～450 mg の用量で単回（パート A）及び反復（パート A+B）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た（t_{max}［中央値］：投与後 2.17～3.89 時間）。

カミゼストラントを 25～450 mg の用量で単回（パート A）及び反復（パート A+B）投与したとき、用量と曝露量の関係は非線形であった。単回投与（パート A）時のサイクル 1 の Day 1 では、用量の増加に伴い、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ で用量比例性を上回る増加が認められ、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の 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、反復投与（パート A+B）時のサイクル 1 の Day 15 では、C_{max} 及び投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{τ}）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。

反復投与（パート A）によりカミゼストラントの累積が認められ、サイクル 1 の Day 15/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。

単回（パート A）及び反復（パート A+B）投与での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}/AUC_{\tau}$ の幾何 CV%に基づくカミゼストラントの個体間変動は 22.7%～65.5%であった。

カミゼストラントの単回及び反復投与後 0 時間から 8 時間までの尿中排泄率は、0.82%～4.03%といずれも低く、対応する CL_R の平均値は 3.04～5.92 L/h であった。

カミゼストラントを 1 日 1 回 25～450 mg の用量で 3 サイクル継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ごくわずかであったことから、カミゼストラントの単剤投与は CYP3A4 代謝を誘導しないと考えられた。

パート C 及び D：

パルボシクリブとの併用によりカミゼストラントを 1 日 1 回 75～300 mg の用量で単回（パート C）及び反復（パート C+D）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た（t_{max}［中央値］：投与後 2.50～3.97 時間）。

反復投与（パート C+D）後の AUC_{τ}/Dose 及び C_{max}/Dose（幾何平均値）を検討した結果、カミゼストラントの曝露量は 75～300 mg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加し、CL/F（幾何平均値）は 60.8～62.7 L/h の範囲で一貫していた。パルボシクリブとの併用によりカミゼストラントを単回投与（パート C）したとき、投与量に応じた曝露量の一貫した傾向は認められなかった。

パルボシクリブとの併用によりカミゼストラント（75、150、及び 300 mg）を反復投与（パート C）したとき、カミゼストラントの累積が認められた。サイクル 1 の Day 15/Day 1 の $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均比はそれぞれ 1.81、1.76、及び 1.17 であり、カミゼストラント単剤療法の結果と同様であった。

単回（パート C）及び反復（パート C+D）投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$/AUC_{τ} の幾何 CV%に基づくカミゼストラントの個体間変動は 28.8%～64.6%であり、カミゼストラント単剤療法の結果と一貫していた。

パート A 及び B と同様に、パルボシクリブとの併用によりカミゼストラントを 1 日 1 回 75～300 mg の用量で 3 サイクル継続経口投与したとき、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ごくわずかであった。したがって、カミゼストラントは CYP3A4 代謝を誘導しないと考えられた。

カミゼストラント 1 日 1 回 75～300 mg との併用によりパルボシクリブを 1 日 1 回 125 mg の用量で単回（パート C）及び反復（パート C+D）経口投与したとき、パルボシクリブは安定して吸収された（t_{max}［中央値］：投与後 4.00～4.34 時間）。

カミゼストラントとの併用によりパルボシクリブを反復投与したとき、パルボシクリブの累積が認められ、サイクル 1 の Day 15/Day 1 の $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均比は 1.75～2.62 であった。

カミゼストラント（75～300 mg）との併用によりパルボシクリブ 125 mg を単回及び反復投与したとき、カミゼストラントの用量にかかわらず、パルボシクリブの C_{max} 及び AUC（幾何平均値）は、同程度であった。

単回（パート C）及び反復（パート C+D）投与時、C_{max}（合計）及び $AUC_{0\text{-}24}$/AUC_{τ}（合計）の幾何 CV%に基づくパルボシクリブの個体間変動は 37.8%～50.6%であった。

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（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（パート A 及び B）と同様であった。このことから、パルボシクリブを併用したときのカミゼストラントの薬物動態に顕著な薬物相互作用（DDI）は生じないことが示唆された。

パート G 及び H：

パート G 及び H で得られ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薬剤毎にまとめ、以下に要約した。

アベマ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：

- アベマシクリブ 1 日 2 回各 150 mg との併用によりカミゼストラントを 1 日 1 回 75 及び 150 mg の用量で単回及び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た（t_{max}［中央値］：投与後 3.02～4.02 時間）。
- カミゼストラントの C_{max}/Dose 及び AUC/Dose（幾何平均値）を検討した結果、カミゼストラントの曝露量は、アベマシクリブを定常状態で併用投与した場合、カミゼストラントの用量（75 及び 150 mg）にほぼ比例して増加した。
- カミゼストラント 75 mg+アベマシクリブ 150 mg を投与したときのサイクル 1 の Day 15/Day 1 の幾何平均比に基づいた場合、反復投与時のカミゼストラントの曝露量は、$AUC_{0\text{-}24}$ が 1.39 倍、C_{max} が 1.06 倍増加した。
- アベマシクリブとの併用によりカミゼストラント 75 mg を単回及び反復投与したとき、カミゼストラントの単剤投与（パート A+B）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。カミゼストラント 150 mg+アベマシクリブの併用投与では、カミゼストラントの曝露量の増加は認められなかった。各パートで異なる患者集団で比較したこと、及びカミゼストラントの曝露量における個体間変動を考慮すると、カミゼストラント 75 mg+アベマシクリブの併用投与時に認められた曝露量の増加は、臨床的に意義のある影響を示唆するものではない。差異が生じる可能性がある場合は、治験総括報告書（CSR）とは別に検討する。
- アベマシクリブとの併用によりカミゼストラントを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_{τ} の幾何 CV%に基づく個体間変動は 24.9%～41.2%であった。

カミゼストラントと併用したときのアベマシクリブの薬物動態：

- アベマシクリブ 150 mg を単剤で単回経口投与、又はカミゼストラント 1 日 1 回 75 又は 150 mg と併用して 1 日 2 回反復投与したとき、アベマシクリブは緩やかに吸収された（t_{max}［中央値］：投与後 4.00～6.87 時間）。
- アベマシクリブをカミゼストラント 75 及び 150 mg と併用したとき、アベマシクリブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{τ}、幾何平均値）にカミゼストラントの用量間で差はなかった。
- カミゼストラント 150 mg との併用によりアベマシクリブを反復投与したときのサイクル 1 の Day 15 の AUC_{τ} とアベマシクリブ 150 mg を単剤で単回投与したときの AUC_{inf} を個体内で比較したところ、その比（カミゼストラント併用投与／アベマシクリブ単剤投与）は 1.21（95% CI：0.981～1.50）であった。カミゼストラント 75 mg 投与では、アベマシクリブを単剤で単回投与しなかったため、同様の解析は実施しなかった。DDI が認められる可能性がある場合の詳細な解析は、CSR とは別に検討する。
- アベマシクリブを単剤及びカミゼストラントと併用投与したとき、アベマシクリブの C_{max}、及び $AUC_{0\text{-}12}$ 又は AUC_{τ} の幾何 CV%に基づく個体間変動は 38.0%～63.0%であった。

パート K 及び L：

パート K 及び L で得られたカミゼストラント及び ribociclib の薬物動態パラメータを薬剤毎にまとめ、以下に要約した。

ribociclib と併用したときのカミゼストラントの薬物動態：

- ribociclib 1 日 1 回 400 又は 600 mg との併用によりカミゼストラントを 1 日 1 回 75 mg の用量で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た（t_{max}［中央値］：投与後 3.57～4.00 時間）。
- ribociclib 1 日 1 回 400 又は 600 mg と併用したとき、個体値の範囲は重なっており、カミゼストラントの C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値は概ね同様であった。
- 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+B）と比較して、それぞれ 2.64 又は 3.19 倍高かった。ribociclib 400 及び 600 mg と併用したときのカミゼストラントの AUC（幾何平均値）は、カミゼストラント 150 mg を単剤投与したときの曝露量の範囲内であった。
- ribociclib との併用によりカミゼストラントを反復投与したとき、カミゼストラントの C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何 CV%に基づく個体間変動は、38.3%～54.9%であった。

カミゼストラントと併用したときの ribociclib の薬物動態：

- ribociclib 400 又は 600 mg を単剤で単回経口投与したとき、ribociclib は速やかに吸収された（t_{max}［中央値］：投与後 1.90～2.13 時間）。カミゼストラント 75 mg を定常状態で ribociclib 400 mg と併用したときの t_{max} は、ribociclib を単剤で投与したときと同様に投与後 2.0 時間であったが、ribociclib 600 mg と併用したときの t_{max}（中央値）は投与後 3.95 時間であり、緩やかに吸収された。
- ribociclib の C_{max}/Dose 及び AUC/Dose（幾何平均値）を検討した結果、ribociclib の曝露量は、ribociclib 400 及び 600 mg を単剤で単回投与した場合、及びカミゼストラントを定常状態で併用投与した場合に用量比例的に増加した。
- ribociclib を単剤及びカミゼストラントと併用投与したとき、ribociclib の C_{max} 及び AUC の幾何 CV%に基づく個体間変動は 37.6%～62.6%であった。
- ribociclib は時間依存性の阻害薬であること、及び CYP3A4 の基質であることが報告されているため、カミゼストラントを ribociclib と併用したときの DDI 評価は、母集団薬物動態（PPK）解析を用いて CSR とは別に検討する。

2.7.6.2.3.2.4 薬力学

パート A 及び B：

パート A 及びパート B で適格性が確認され同意が得られ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、免疫組織化学的に測定し Manual H-score method により評価した ERα 発現のベースラインからの変化率とした。感度分析では、ベースラインからの変化率の評価から、ベースライン時の ERα 及び PgR の H スコアが 10 未満の患者、並びにベースライン時の Ki-67 スコアが 5 未満の患者をそれぞれ除外した。

各用量の投与で ERα の分解、ER 下流の転写標的 PgR 発現量の減少、及び機能的増殖バイオマーカーである Ki-67 発現量の減少が観察されたが、用量に応じた明らかな傾向は認められなかった。

パートC及びD：

パートCではペア腫瘍生検を実施しなかった。パートDでは、ペア腫瘍検体の採取数が少なかったため（150 mg投与及び300 mg投与で各1例［閉経後の患者］）、ERα及びPgRのHスコア、並びにKi-67スコアのベースラインからの平均変化率は算出できなかった。

パートG及びH：

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を解析するため、4例（パートHの75及び150 mg投与の各2例）をペア腫瘍生検解析対象集団とした。採取したペア腫瘍検体数では、カミゼストラント及びアベマシクリブの薬力学的活性について結論付けることはできなかった。

パートK及びL：

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を解析するため、2例（カミゼストラント75 mg+ribociclib 600 mg投与）をペア腫瘍生検解析対象集団とした。採取したペア腫瘍検体数では、カミゼストラント及びribociclibの薬力学的活性について結論付けることはできなかった。

2.7.6.2.3.2.5 安全性

パートA及びB：

全体で108例がカミゼストラントの各用量の投与を受け、総投与期間の平均値（±SD）は6.60（±6.986）カ月であった。

検討した用量範囲で最もよく見られた（全用量での発現割合が20%以上）カミゼストラントに関連すると判断された有害事象（カミゼストラントに起因する可能性があると合理的に考えられる事象）は、視力障害、徐脈、及び洞性徐脈であり、いずれもCTCAEグレード1又は2であった（MedDRA version 24.1）。

因果関係を問わず、有害事象の大部分はCTCAEグレード1又は2であり、CTCAEグレード3以上の有害事象は28例（25.9%）に認められた。カミゼストラント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、300 mg投与の3例（8.6%）及び450 mg投与の1例（8.3%）に認められた。開始用量が150 mg以下の投与に割り付けられた患者では、CTCAEグレード3以上のカミゼストラントに関連すると判断された有害事象は認められなかった。

DLTは以下の3例に認められた。

- 心電図QT延長（CTCAEグレード2、300 mg投与、1例）
- 歩行障害、頭痛、及び視力障害（いずれもCTCAEグレード2、450 mg投与、1例）
- 嘔吐（CTCAEグレード3、450 mg投与、1例）

全てのDLTは、投与中断又は減量により管理可能又は回復した。カミゼストラントのMTDは特定されず、最大投与量は450 mgの1日1回投与であった。

カミゼストラントに関連すると判断された重篤な有害事象の発現割合は低く、300 mg投与の2例（5.7%）に認められた。開始用量が150 mg以下の投与に割り付けられた患者では、カミゼストラント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。150 mg以下の用量では、カミゼストラントに関連すると判断された有害事象によるカミゼストラントの減量又は投与中止は認められなかった。死亡に至った有害事象は、因果関係を問わず認められなかった。

カミゼストラントの投与により、用量及び時間依存的な安静時心拍数の可逆性の低下が認められた。心拍数は、約 14 日間にわたって徐々に低下し最低値に達して安定した。洞調律は維持され、心血管系の後遺症は認められなかった。投与中止後の安静時心拍数のベースライン値への回復は、心拍数低下の経過と概ね対称的な経過をたどった。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、又はバイタルサイン（心拍数を除く）では、臨床的に重要な経時的なベースラインからの変化又は傾向は認められなかった。

身体所見、連続的心エコー、又は眼科検査では、臨床的に重要な傾向は認められなかった。

パート C 及び D：

全体で 78 例がパルボシクリブとの併用によるカミゼストラントの各用量の投与を受け、総投与期間の平均値（±SD）は 6.68（±5.344）カ月であった。

パルボシクリブとの併用によりカミゼストラントで検討した用量範囲で最もよく見られ（全用量での発現割合が 15%以上）、カミゼストラントに関連すると判断された有害事象（カミゼストラントに起因する可能性があると合理的に考えられる事象）は、視覚障害、洞性徐脈、光視症、及び無力症であり、いずれも CTCAE グレード 1 又は 2 であった（MedDRA version 24.1）。パルボシクリブに関連すると判断された有害事象（パルボシクリブに起因する可能性があると合理的に考えられる事象）は、パルボシクリブの添付文書から予測される事象であった。

因果関係を問わず、CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 54 例（69.2%）に認められた。カミゼストラント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、150 mg 投与の 1 例（1.3%）に認められた。当該事象は非重篤な CTCAE グレード 3 の白血球数減少であり、カミゼストラント及びパルボシクリブの両方に関連すると判断され、カミゼストラント又はパルボシクリブの投与に対する処置なしで回復した。

DLT は以下の 2 例に認められた。

- 複視及び光視症（いずれも CTCAE グレード 2、150 mg 投与、1 例）
- 心電図 QT 延長（CTCAE グレード 2、300 mg 投与、1 例）

全ての DLT は、投与中断により管理可能又は回復した。

カミゼストラントとパルボシクリブとの併用では、カミゼストラントに関連すると判断された重篤な有害事象はいずれの用量でも認められなかった。パルボシクリブに関連すると判断された重篤な有害事象は 2 件（好中球減少症及び肺臓炎、各 1 例）認められた。

150 mg 以下の用量では、カミゼストラントに関連すると判断された有害事象によるカミゼストラントの減量は認められなかった。また、カミゼストラントに関連すると判断された有害事象によるカミゼストラントの投与中止も認められなかった。カミゼストラント又はパルボシクリブに関連すると判断された有害事象のうち、死亡に至った有害事象は認められなかった。

カミゼストラントとパルボシクリブとの併用により、用量及び時間依存的な安静時心拍数の可逆性の低下が認められた。心拍数は、約 14 日間にわたって徐々に低下し、最低値に達して安定した。洞調律は維持され、心血管系の後遺症は認められず、カミゼストラント単剤療法であるパート A 及び B と一貫していた。投与中止後の安静時心拍数のベースライン値への回復は、心拍数低下の経過と概ね対称的な経過をたどった。

カミゼストラントをパルボシクリブと併用したときの血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査の経時的なベースラインからの変化及び傾向はパルボシクリブの添付文書から予想されるとおりであり、臨床的に重要な新たな変化又は傾向は認められなかった。

身体所見、連続的心エコー、又は眼科検査では、臨床的に重要な傾向は認められなかった。

パート G 及び H：

全体で 53 例がアベマシクリブとの併用によるカミゼストラントの投与を受け、カミゼストラントの総投与期間の平均値（±SD）は 11.71（±11.008）カ月であった。

治験薬（カミゼストラント又はアベマシクリブ）に関連すると判断された事象とは、治験薬に起因する可能性があると合理的に考えられる事象とした。

カミゼストラントとアベマシクリブとの併用療法（パート G+H）では、カミゼストラントに関連すると判断された重篤な有害事象は、カミゼストラント 75 mg 投与で 1 例（4.2%）、カミゼストラント 150 mg 投与で 3 例（10.3%）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。カミゼストラントに関連すると判断された有害事象の大部分は CTCAE グレード 1 又は 2 であった（MedDRA version 27.0）。カミゼストラント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、カミゼストラント 75 mg 投与で 4 例（16.7%）及び 150 mg 投与で 5 例（17.2%）に認められた。治験薬（カミゼストラント及びアベマシクリブ）の投与中止に至ったカミゼストラント及びアベマシクリブに関連すると判断された有害事象は、カミゼストラント 75 mg 投与で 1 例（4.2%）に報告された。

最もよく見られた（全体での発現割合が 15%以上）カミゼストラントに関連すると判断された有害事象は、洞性徐脈、視力障害、下痢、悪心、及び光視症であり、CTCAE グレード 3 の下痢 1 件を除き、全て CTCAE グレード 1 又は 2 であった。CTCAE グレード 3 の下痢（カミゼストラント 75 mg 投与）は、アベマシクリブと関連ありと判断され、カミゼストラント及びアベマシクリブの用量は変更されず、DCO 時点で回復したと報告された。

アベマシクリブに関連すると判断された有害事象は、アベマシクリブの添付文書と一貫していた。

DLT は、パート G（用量漸増期）で評価した。DLT は以下の 5 例に認められた。

- カミゼストラント 75 mg 投与で 4 例に DLT が発現した。
  - 無力症及び下痢（それぞれ CTCAE グレード 2 及び 1、1 例）
  - 腹痛（CTCAE グレード 3、1 例）
  - 下痢（CTCAE グレード 3、1 例）
  - アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（CTCAE グレード 3、1 例）
- カミゼストラント 150 mg 投与で 1 例に CTCAE グレード 3 の粘膜の炎症が発現した。

全ての DLT は、カミゼストラント又はアベマシクリブを投与中断又は減量することなく管理可能又は回復した。

カミゼストラントとアベマシクリブとの併用により、用量及び時間依存的な安静時心拍数の可逆性の低下が認められた。心拍数は、約 14 日間にわたって徐々に低下し、最低値に達して安定した。洞調律は維持され、心血管系の後遺症は認められず、カミゼストラント単剤療法である

パート A 及び B と一貫していた。投与中止後の安静時心拍数のベースライン値への回復は、心拍数低下の経過と概ね対称的な経過をたどった。

カミゼストラントをアベマシクリブと併用したときの血液学的検査の経時的なベースラインからの変化及び傾向はアベマシクリブの添付文書と一貫しており、臨床的に重要な新たな変化又は傾向は認められなかった。血液生化学的検査又は尿検査においても、臨床的に重要な経時的な変化又は傾向は認められなかった。

身体所見、連続的心エコー、又は眼科検査では、臨床的に重要な傾向は認められなかった。

パート K 及び L：

カミゼストラントの総投与期間の平均値（±SD）は、全体で 6.48（±4.199）カ月、カミゼストラント 75 mg+ribociclib 400 mg 投与で 6.69（±4.371）カ月、カミゼストラント 75 mg+ribociclib 600 mg 投与で 6.29（±4.103）カ月であった。ribociclib の総投与期間の平均値（±SD）は、全体で 6.43（±4.173）カ月、カミゼストラント 75 mg+ribociclib 400 mg 投与で 6.63（±4.307）カ月、カミゼストラント 75 mg+ribociclib 600 mg 投与で 6.26（±4.113）カ月であった。

全体及びカミゼストラント 75 mg+ribociclib 400 mg 投与において、最もよく見られた（全体での発現割合が 15%以上）カミゼストラントに関連すると判断された有害事象は、光視症、洞性徐脈、悪心、及び無力症であった。カミゼストラント 75 mg+ribociclib 600 mg 投与で最もよく見られた（全体での発現割合が 15%以上）カミゼストラントに関連すると判断された有害事象は、光視症、洞性徐脈、悪心、無力症、硝子体浮遊物、好中球減少症、及び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であった。カミゼストラントに関連すると判断された有害事象のほとんどは、CTCAE グレード 1 又は 2 であった。

全体で最もよく見られた（全体での発現割合が 15%以上）ribociclib に関連すると判断された有害事象は、好中球減少症、悪心、無力症、心電図 QT 延長、嘔吐、及び好中球数減少であった。カミゼストラント 75 mg+ribociclib 400 mg 投与で最もよく見られた（全体での発現割合が 15%以上）ribociclib に関連すると判断された有害事象は、好中球減少症、悪心、無力症、及び心電図 QT 延長であった。カミゼストラント 75 mg+ribociclib 600 mg 投与で、最もよく見られた（全体での発現割合が 15%以上）ribociclib に関連すると判断された有害事象は、好中球減少症、悪心、血小板減少症、嘔吐、下痢、無力症、好中球数減少、及び白血球数減少であった。ribociclib に関連すると判断された有害事象は、ribociclib の添付文書で予想されたとおりであった。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、因果関係の有無にかかわらず、全体で 34/60 例（56.7%）に認められた。カミゼストラントに関連すると判断された CTCAE グレード 3 以上の有害事象は認められなかった。最もよく見られた ribociclib 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、好中球減少症が 12 例（カミゼストラント 75 mg+ribociclib 400 mg 投与：3 例、カミゼストラント 75 mg+ribociclib 600 mg 投与：9 例、以下同順）及び好中球数減少が 7 例（2 例、5 例）であった。最もよく見られたカミゼストラント及び ribociclib 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、好中球減少症が 5 例（カミゼストラント 75 mg+ribociclib 600 mg 投与）及び心電図 QT 延長が 3 例（1 例、2 例）であった。

死亡に至った有害事象は報告されなかった。

カミゼストラント及び ribociclib の両方に関連すると判断された CTCAE グレード 4 の重篤な有害事象として、心電図 QT 延長がカミゼストラント 75 mg+ribociclib 600 mg 投与で 1 例に報告され、カミゼストラント及び ribociclib を投与中止した。カミゼストラントのみ投与中止に至った有害事象は認められなかった。ribociclib のみ投与中止に至った有害事象は 1 例に認められた。

カミゼストラントを ribociclib と併用したときの血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、身体所見、連続的心エコー、又は眼科検査について、臨床的に重要なベースラインからの変化又は傾向は認められなかった。

パート A 及び B で見られたように、カミゼストラントと ribociclib との併用により、安静時心拍数の可逆性の低下が認められた。心拍数は、約 14 日間にわたって徐々に低下し、最低値に達して安定した。投与中止後の安静時心拍数のベースライン値への回復は、心拍数低下の経過と概ね対称的な経過をたどった。

2.7.6.2.3.3 結論

パート A 及び B：

- 本試験では、ER+/HER2-進行乳癌患者を対象にカミゼストラントを 450 mg までの用量で 1 日 1 回経口投与したとき、良好な忍容性の安全性プロファイルが示された。MTD 又は MFD は特定されなかったが、治験依頼者及び安全性評価委員会は、本試験のパート C 及び D、並びに第 II 相試験において、カミゼストラント 75、150、及び 300 mg の用量で更なる臨床開発を進めることを決定した。
- 本試験で新たに得られた安全性データを検討した結果、徐脈及び視覚への影響がカミゼストラントの特定された重要なリスクと考えられた。
- 多くの前治療を受けた患者集団において、CDK4/6 阻害薬及び／又はフルベストラントの前治療歴を有する患者を含め、検討した全てのカミゼストラント用量で ORR、CBR_{24}、及び PFS に関する予備的な有効性が認められた。
- カミゼストラントは 1 日 1 回経口投与に適した薬物動態特性を示した。カミゼストラントを単回及び 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た（t_{max}［中央値］：投与後 2.17～3.89 時間）。25～450 mg の用量範囲において、カミゼストラントの C_{max} 及び AUC は用量比例性を上回る増加が認められた（単回及び反復投与時の傾きの推定値の範囲：1.18～1.38）。カミゼストラントの AUC は、反復投与時に 43%～104%増加した。カミゼストラントの尿中排泄率は低かった（投与量の 5%未満）。

パート C 及び D：

- カミゼストラントをパルボシクリブと併用したときの忍容性は、カミゼストラントを単剤投与したときの忍容性プロファイル及びパルボシクリブの既知の忍容性プロファイルと一貫していた。
- 多くの前治療を受けた患者集団において、CDK4/6 阻害薬及び／又はフルベストラントの前治療歴を有する患者を含め、検討した全てのカミゼストラント用量で、カミゼストラントをパルボシクリブと併用したときの ORR、CBR_{24}、及び PFS に関する予備的な有効性が認められた。
- 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（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（パート A 及び B）と同様であったことから、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に顕著な DDI は生じないことが示唆された。

- パルボシクリブの曝露量は、カミゼストラント 75～300 mg を併用したときと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：

- カミゼストラントをアベマシクリブと併用したときの忍容性は、カミゼストラントを単剤投与したときの忍容性プロファイル及びアベマシクリブの既知の忍容性プロファイルと一貫していた。
- 多くの前治療を受けた患者集団において、AI、フルベストラント、及び／又は CDK4/6 阻害薬の前治療歴を有する患者を含め、検討したいずれのカミゼストラント用量においても、カミゼストラントをアベマシクリブと併用したときの ORR、CBR_{24}、及び PFS に関する予備的な有効性が認められた。
- アベマシクリブとの併用によりカミゼストラント 75 mg を単回及び反復投与したとき、カミゼストラントの単剤投与（パート A+B）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が、カミゼストラント 150 mg+アベマシクリブの併用投与では認められなかった。各パートで異なる患者集団で比較したこと、及びカミゼストラントの曝露量における個体間変動を考慮すると、カミゼストラント 75 mg+アベマシクリブの併用投与時に認められた曝露量の増加は、臨床的に意義のある影響を示唆するものではない。カミゼストラントをアベマシクリブと併用したときの DDI については、CSR とは別に更に検討する。
- カミゼストラント 150 mg との併用によりアベマシクリブ 150 mg を反復投与したときのサイクル 1 の Day 15 の AUC_{τ} とアベマシクリブ 150 mg を単剤で単回投与したときの AUC_{inf} を個体内で比較したところ、その比（カミゼストラント併用投与／アベマシクリブ単剤投与）は 1.21（95% CI：0.981～1.50）であった。DDI が認められる可能性がある場合の詳細な解析は、CSR とは別に検討する。

パート K 及び L：

- カミゼストラントを ribociclib と併用したときの忍容性は、カミゼストラントを単剤投与したときの忍容性プロファイル及び ribociclib の既知の忍容性プロファイルと一貫していた。
- 多くの前治療を受けた患者集団において、AI、フルベストラント、及び／又は CDK4/6 阻害薬の前治療歴を有する患者を含め、検討したカミゼストラント 75 mg との併用時におけるいずれの ribociclib 用量でも、カミゼストラントを ribociclib と併用したときの ORR、CBR_{24}、及び PFS に関する予備的な有効性が認められた。
- 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曝露量は、カミゼストラント 75 mg の単剤投与（パート A+B）よりも高く、カミゼストラント 150 mg の単剤投与（パート A+B）と同程度であった。カミゼストラントを ribociclib と併用したときの DDI の可能性については、CSR とは別に検討する。
- ribociclib の曝露量は、ribociclib 400 及び 600 mg を単剤で単回投与した場合、及びカミゼストラントを定常状態で併用投与した場合に用量比例的に増加した。ribociclib は時間依存性の阻害薬であること、及び CYP3A4 の基質であることが報告されているため、カ

ミゼストラントを ribociclib と併用したときの DDI 評価は、PPK 解析を用いて CSR とは別に検討する。

2.7.6.2.4 ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌の女性患者を対象として、カミゼストラント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（D8530C00002 試験［SERENA-2 試験］） 5.3.5.4.1

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）
試験実施施設	16 カ国（日本を含まない）の合計 82 施設
試験期間	最初の患者の組入れ日：2020 年 4 月 22 日 主要解析のための最後の患者の最終来院日：2022 年 8 月 30 日 データカットオフ：2022 年 8 月 30 日 OS 解析のイベント発現割合が計画の 50%に達した時点でのデータカットオフ：20■ 年 ▮ 月 ■ 日

2.7.6.2.4.1 試験方法

目的及び評価項目

表 1　　目的及び評価項目（D8530C00002 試験）

目的	評価項目
主要目的	
ER+/HER2-進行乳癌の女性患者を対象に、PFS を指標とした AZD9833（以下、「カミゼストラント」）の有効性をフルベストラントと比較検討する。	• RECIST 第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による PFS
副次的目的	
ER+/HER2-進行乳癌の女性患者を対象に、カミゼストラントの抗腫瘍効果をフルベストラントと比較検討する。	RECIST 第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による以下の項目 • ORR • DoR • 腫瘍径の最大変化率及び 16 週時の変化率
ER+/HER2-進行乳癌の女性患者を対象に、生存及び臨床的ベネフィットに及ぼすカミゼストラントの影響をフルベストラントと比較検討する。	• OS • CBR_{24}
対象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。	Day 15（投与前、投与後）及び Day 29（投与前）の血漿中カミゼストラント濃度（なお、代謝物の濃度を測定する場合がある）

表 1　　目的及び評価項目（D8530C00002 試験）

目的	評価項目
ER+/HER2-進行乳癌の女性患者の部分集団を対象に、カミゼストラント及びフルベストラントの薬力学を評価する。	• Manual H-score method による ER 及び PgR 発現のベースラインからの変化率 • Labelling index による Ki-67 のベースラインからの変化率
患者報告の健康関連 QoL 質問票を用いて、カミゼストラント及びフルベストラントが健康関連 QoL に及ぼす影響を評価する。	• EORTC QLQ-C30、EORTC QLQ-BR23、NEI VFQ-25、及び EQ-5D-5L の合計スコア又は下位尺度スコアのベースラインからの変化量
安全性	
ER+/HER2-進行乳癌の女性患者を対象に、カミゼストラントの安全性及び忍容性をフルベストラントと比較して評価する。	• 有害事象／重篤な有害事象 • バイタルサイン、心電図、血液生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査

CBR_{24}：24 週時の臨床ベネフィット率、DoR：奏効期間、EORTC：European Organisation for Research and Treatment of Cancer、QLQ-BR23：23-item quality of life questionnaire for breast cancer（乳癌に対する 23 項目の QoL 質問票）、QLQ-C30：30-item core quality of life questionnaire、EQ-5D-5L：EuroQoL 5-dimension, 5-level health state utility index、ER+：エストロゲン受容体陽性、HER2-：ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性、NEI VFQ-25：National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PgR：プロゲステロン受容体、QoL：生活の質
RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン

試験デザイン

本試験は、ER+/HER2-進行乳癌の女性患者を対象に、カミゼストラント（75、150、又は 300 mg を 1 日 1 回経口投与）の有効性及び安全性をフルベストラント（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。

対象患者及び例数

本試験では、フルベストラント投与に適した ER+/HER2-、転移又は局所再発の乳癌を有する 18 歳以上の閉経後の女性患者を組み入れた。

フルベストラントとの対比較で合計 108 件以上の PFS イベントを観察するためには、約 288 例の患者を 4 つの投与群に均等に割り付ける必要があると推定した。20[redacted] 年 [redacted] 月にカミゼストラント 300 mg 群への組入れを中止することが決定されたため、他の 3 群での総患者数は約 216 例と推定した。なお、カミゼストラント 300 mg 群には組入れを中止するまでに約 20 例がランダム化された。主要解析は、カミゼストラント（75 及び 150 mg）とフルベストラントとの対比較で 108 件以上のイベントが認められた場合にのみ、開始できることとした。

フルベストラントとの対比較のハザード比が 0.59 の場合は臨床的に注目すべきことであり、フルベストラントの PFS 中央値を 5 カ月と仮定した場合、フルベストラントに対するカミゼストラ

ントの PFS 中央値が 3.5 カ月延長することに相当する。真の治療効果のハザード比を 0.59 と仮定した場合、注目すべきカミゼストラントの各用量とフルベストラントとの対比較におけるイベントが 108 件以上の場合、両側 10%の有意水準で 86%の検出力が得られる。

治験薬、用量、投与方法

患者を以下の 4 つの投与群のいずれかに 1：1：1：1 の比率でランダム化し、病勢進行（RECIST 第 1.1 版に基づく治験責任［分担］医師による評価）が認められるまで 4 週間のサイクルで投与した。

- カミゼストラント（75 mg、経口投与、1 日 1 回）
- カミゼストラント（150 mg、経口投与、1 日 1 回）
- カミゼストラント（300 mg、経口投与、1 日 1 回）
- フルベストラント（500 mg、筋肉内投与、Day 1、Day 15、及び Day 29、その後 4 週間毎に 1 回）

投与期間

最長投与期間は設定しなかった。患者は、治験責任（分担）医師の判断により、臨床的ベネフィットが示されている限り、治験薬を投与継続できることとした。

統計手法

有効性の解析は、最大の解析対象集団（FAS）を対象に実施した。主要解析（カミゼストラントをフルベストラントと比較）は、カミゼストラント 75 mg 群及び 150 mg 群のみを対象とした。統計解析の結果は、90% CI 及び両側 p 値を用いて示した。投与群の比較は、カミゼストラントの各用量とフルベストラントに注目した。カミゼストラント 300 mg 群のデータは、必要に応じて要約し報告することとした。

安全性の解析は、安全性解析対象集団（SAS）を対象に実施した。安全性データは記述統計量を用いて示した。安全性及び忍容性は、有害事象（重篤な有害事象を含む）、死亡、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図について評価し、全ての患者のデータを収集した。

主要解析では、治療効果がない（すなわち、カミゼストラントの各用量を投与された患者とフルベストラントを投与された患者との間で PFS に差がない）という帰無仮説を検証した。

- H_0：PFS ハザード比$_{カミゼストラント/フルベストラント}$=1
- H_1：PFS ハザード比$_{カミゼストラント/フルベストラント}$≠1

カミゼストラントの各用量をフルベストラントと対比較した。

主要評価項目の感度分析は、盲検下独立中央判定（BICR）による画像診断に基づき実施した。

本試験は第 II 相試験であり、多重性の調整は行わなかった。

PFS は、試験治療の影響を考慮し、層別因子である CDK4/6 阻害薬による前治療歴（有／無）並びに肝及び／又は肺転移（有／無）で調整した層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し、ハザード比とその信頼区間を算出した。CDK4/6 阻害薬による前治療歴並びに肝及び／又は肺転移の有無で調整した層別ログランク検定を用いて、カミゼストラントの各用量をフルベストラントと比較した。

各患者の各時点での総合効果（すなわち、各来院時での標的病変、非標的病変、及び新病変の評価で得られた総合効果）データは BICR の判定に基づき評価し、プログラムによる算出はしなかった。PFS は、各来院時に得られた総合効果に基づきプログラムを用いて算出した。

ORR 及び CBR_{24} は、CDK4/6 阻害薬の前治療歴並びに肝及び／又は肺転移の有無で調整したロジスティック回帰モデルを用いて、オッズ比とその信頼区間を算出し、カミゼストラントの各用量とフルベストラントとの間で比較した。

腫瘍径のベースラインからの変化量（絶対値）及び腫瘍径のベースラインからの変化率は、記述統計量を用いて要約し、各評価時点及び投与群別に示した。16 週時の腫瘍径のベースラインからの変化量及び腫瘍径のベースラインからの最良変化量も要約し、投与群別に示した。

OS は、PFS の主要解析時に PFS と同様の解析方法及びモデルを用いて解析した。患者の 50%及び 75%が死亡したときに、追加の OS に関する解析を実施することとした。

2.7.6.2.4.2 試験成績

2.7.6.2.4.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

合計 302 例が登録され、240 例がランダム化され治験薬を投与された。62 例がランダム化されなかった（スクリーニング不適格 59 例、患者の意思による中止 2 例、登録終了後のため割り付けできなかった患者 1 例）。ランダム化された 240 例はそれぞれ、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）、又はフルベストラント群（73 例）で治験薬を投与された。データカットオフ（DCO）（2022 年 8 月 30 日）時点で 194 例（80.8%）が治験薬の投与を中止し、そのうち 4 例（1.7%）が有害事象による投与中止であった。本試験の患者集団は、対象とする ER+/HER2-進行乳癌患者集団を代表するものであった。年齢分布は想定されたとおりで、投与群間で均衡がとれていた。

2.7.6.2.4.2.2 有効性

- 全体集団での主要評価項目の解析では、カミゼストラントは 75 mg（ハザード比：0.59、［90% CI：0.42～0.82］、p=0.0167）及び 150 mg（ハザード比：0.64［90% CI：0.46～0.89］、p=0.0090）の両用量において、フルベストラントと比較して両側 10%有意水準で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長を示した。
- BICR による感度分析では、カミゼストラントは 75 mg（p=0.0065）及び 150 mg（p=0.0006）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な PFS の延長が示された。この結果は、治験責任（分担）医師の評価と一貫していた。
- CDK4/6 阻害薬による前治療歴を有する部分集団、肝及び／又は肺転移を有する部分集団、ベースライン時の *ESR1* 遺伝子変異（*ESR1*m）陽性部分集団、及び内分泌療法感受性の部分集団において、カミゼストラントは 75 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臨床的に意味のある PFS の延長を示した。
- カミゼストラントの 75 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 ORR が高かった。
- カミゼストラントの 75 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 CBR_{24} が高かった。

- DCO（2022 年 8 月 30 日）時点における全投与群での OS のイベント発現割合は 27.1%であり、カミゼストラント 300 mg 群を除外すると 26.4%であった。OS のイベント数が少ないため結果の解釈はできなかった。
- 健康関連 QoL の結果、いずれの投与群も試験期間中に長期的な悪化は認められなかった。

2.7.6.2.4.2.3 薬物動態

血漿中カミゼストラント濃度は、用量増加に伴い増加した。

2.7.6.2.4.2.4 薬力学

薬力学解析対象集団は 1 例のみであったため、統計解析は実施しなかった。

2.7.6.2.4.2.5 安全性

- カミゼストラント 75 及び 150 mg の忍容性は良好であった。
- 本試験において、新たな安全性シグナルは特定されなかった。
- 有害事象を発現した患者及び治験薬の投与を中断した患者は、カミゼストラント 75 mg 群と比較し 150 mg 群で多かった。
- カミゼストラントの 75 及び 150 mg の両用量において、治験薬に関連すると判断された投与中断は少なく、中断期間も短かった。
- 全体として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。重篤な有害事象の発現割合がフルベストラントと比較してカミゼストラントで増加することは示されず、用量との関連性も認められなかった。
- カミゼストラントの 75 及び 150 mg の両用量において、治験薬に関連すると判断された有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、減量及び投与中止に至った有害事象は少なかった。
- カミゼストラントの投与に伴う有害事象として、用量依存的な視覚への影響が認められた。
- カミゼストラント 150 mg 群 1 例（1.4%）で転帰が死亡の有害事象（COVID-19 肺炎）が発現したが、治験薬との因果関係は治験責任（分担）医師により否定された。
- カミゼストラント又はフルベストラント投与による血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査の結果に特定の傾向は認められなかった。
- カミゼストラント投与により安静時心拍数は用量依存的に減少した。この減少はサイクル 1 の Day 8 で明らかとなり、以降の時点ではプラトーに達したと考えられた。カミゼストラント 75 及び 150 mg を投与後の心拍数は、28 日間の追跡調査来院時にスクリーニング時と同程度まで回復したことが確認された。

2.7.6.2.4.3 結論

- 本試験の主要目的は達成された。カミゼストラントは 75 及び 150 mg の両用量でフルベストラントと比較して PFS が延長した。

- 進行乳癌を対象とした本単剤投与試験において、カミゼストラントは 75 及び 150 mg の両用量でフルベストラントと比較して両側 10%有意水準で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長を示した。
- カミゼストラント 75 及び 150 mg の忍容性は良好であった。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、重篤な有害事象、減量及び投与中止に至った有害事象は少なかった。
- 有害事象を発現した患者及び治験薬の投与を中断した患者は、カミゼストラント 75 mg 群と比較し 150 mg 群で多かった。カミゼストラントの 75 及び 150 mg の両用量において、治験薬に関連すると判断された投与中断は少なく、中断期間も短かった。
- 本試験において、新たな安全性シグナルは特定されなかった。
- SERENA-2 試験の結果は、ER+/HER2-乳癌におけるカミゼストラントの更なる開発を支持するものであった。

2.7.6.2.4.4 試験成績（OS 解析のイベント発現割合が計画の 50%に達した時点［データカットオフ：20■ 年 ■ 月 ■ 日］）

2.7.6.2.4.4.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

- DCO（20■ 年 ■ 月 ■ 日）時点で、240 例（100%）がランダム化され治験薬を投与された。そのうち 18 例（7.5%）が治験薬の投与を継続し、222 例（92.5%）が投与を中止した。有害事象による投与中止は 7 例（2.9%）であったのに対し、ほとんどの患者（182 例、75.8%）は病勢進行により投与を中止した。149 例（62.1%）が投与中止後に疾患に関連した抗癌治療を実施した。
- 1 件以上の治験実施計画書からの重要な逸脱が全体で 96 例（40.0%）に認められた。最もよく見られた治験実施計画書からの重要な逸脱は、併用禁止薬の使用及び試験手順又は検査に関連する逸脱であった。これらの逸脱は、いずれも本試験の結果や結論に重大な影響を及ぼすものではなかった。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関連する治験実施計画書からの重要な逸脱は 2 例（0.8%）であり、COVID-19 パンデミックは本試験の実施にほとんど影響しなかった。
- 患者のベースライン特性及び既往歴に若干の不均衡が認められたが、これはランダム化第 II 相試験に特有のもので、層別化によって制御されなかった要因によるものであった。

2.7.6.2.4.4.2 有効性

- 全体集団での主要評価項目の解析では、カミゼストラントは 75 mg（ハザード比：0.59［90% CI：0.43～0.82］、p=0.0177［名目上］）及び 150 mg（ハザード比：0.70［90% CI：0.51～0.95］、p=0.0200［名目上］）の両用量において、フルベストラントと比較して臨床的に意味のある PFS の継続的な延長を示した。
- CDK4/6 阻害薬による前治療歴を有する部分集団、肝及び／又は肺転移を有する部分集団、及びベースライン時の *ESR1*m 陽性部分集団において、カミゼストラントは 75 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臨床的に意味のある PFS の延長を示した。

- フルベストラントとの比較によるカミゼストラントの 75 及び 150 mg 投与での ORR、最良総合効果（BoR）、奏効までの期間、及び CBR_{24} は、主要解析の DCO（2022 年 8 月 30 日）時点の結果と変わらなかった。
- DCO（20■ 年 ■ 月 ■ 日）時点（OS 解析のイベント発現割合が計画の 50%に達した時点）での OS のフォローアップ解析の結果、全体集団及び CDK4/6 阻害薬による前治療歴有の部分集団と *ESR1*m 陽性部分集団において、カミゼストラントの OS は、フルベストラントと比較し 75 及び 150 mg の両用量で数値的に良好であることが示された。一方、肝及び／又は肺転移を有する部分集団におけるカミゼストラント 150 mg 投与では、臨床的に意味のある OS の延長が認められた（OS［中央値］32.8 カ月 vs 18.3 カ月、ハザード比：0.55［90% CI：0.35～0.88］）。
- 健康関連 QoL の結果、いずれの投与群も試験期間中に長期的な悪化は認められなかった。

2.7.6.2.4.4.3 安全性

- カミゼストラント 75 及び 150 mg の忍容性は良好であった。安全性の懸念は認められず、血液学的検査、血液生化学的検査、バイタルサイン、及び心電図に臨床的に重要な傾向は認められなかった。
- 安全性データは DCO（2022 年 8 月 30 日）時点の主要解析の結果と一貫しており、新たな安全性シグナルは特定されなかった。

2.7.6.2.4.5 結論（OS 解析のイベント発現割合が計画の 50%に達した時点における結果［データカットオフ：20■ 年 ■ 月 ■ 日］）

- 本試験の主要目的は達成された。DCO（2022 年 8 月 30 日）時点での主要解析の結果と同様に、カミゼストラントは、75 及び 150 mg の両用量でフルベストラントと比較して進行乳癌患者において臨床的に意味のある PFS の延長を示した。
- DCO（20■ 年 ■ 月 ■ 日）時点（OS 解析のイベント発現割合が 50%に達した時点に基づく）でのイベント発現割合は 55%に達していた。全体で 132 件の死亡が報告され、OS のフォローアップ解析の結果、カミゼストラント 75 mg 群及び 150 mg 群での OS の中央値はそれぞれ 24.5 カ月（90% CI：18.6～30.8 カ月）及び 33.5 カ月（90% CI：27.5～36.8 カ月）であり、フルベストラント（23.7 カ月）と比較してカミゼストラントで数値上の延長傾向が示された。
- カミゼストラントは 75 及び 150 mg の両用量で良好な忍容性を示した。継続した安全性追跡調査での安全性データは DCO（2022 年 8 月 30 日）時点の主要解析の結果と一貫しており、新たな安全性シグナルは特定されなかった。

2.7.6.2.5 中国人の ER 陽性 HER2 陰性転移乳癌患者を対象としたカミゼストラント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（D8530C00007 試験）5.3.3.2.7

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
試験実施施設	中国の 4 施設
試験期間	最初の患者の組入れ日：2021 年 11 月 12 日 最後の患者の同意取得日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 データカットオフ：2023 年 9 月 7 日

2.7.6.2.5.1 試験方法

目的及び評価項目

表 1　　目的及び評価項目（D8530C00007 試験）

目的	評価項目
主要目的	
ER+/HER2-転移乳癌患者を対象として AZD9833（以下、「カミゼストラント」）の安全性及び忍容性を検討し、カミゼストラント単剤療法に関する今後の臨床評価のための用量を明らかにする。	DLT（パート A のみ）、有害事象／重篤な有害事象、バイタルサイン、血液生化学的検査／血液学的検査、心電図（3 回連続）、及び心エコー
カミゼストラント単剤療法の単回投与時及び反復投与時の薬物動態を明らかにする。	カミゼストラントの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ
副次的目的	
ER+/HER2-転移乳癌患者を対象として、カミゼストラントとパルボシクリブ又はエベロリムスとの併用療法に関する今後の臨床評価のため、カミゼストラントの安全性及び忍容性を検討する。	有害事象／重篤な有害事象、バイタルサイン、血液生化学的検査／血液学的検査、心電図（3 回連続）、及び心エコー
カミゼストラントとパルボシクリブ又はエベロリムスとの併用療法の単回投与時及び／又は反復投与時の薬物動態を明らかにする。	カミゼストラントの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（任意のパート B のコホート 2 及び 3 のみ） エベロリムスの血中濃度及び薬物動態パラメータ（任意のパート B のコホート 3 のみ）
カミゼストラント単剤療法（又はパルボシクリブ若しくはエベロリムスとの併用療法）の抗腫瘍活性及び有効性を評価する（パート B のみ）。	RECIST 第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による ORR、DoR、CBR_{24}、腫瘍径の変化率、及び PFS

CBR_{24}：24 週時の臨床ベネフィット率、DLT：用量制限毒性、DoR：奏効期間、ER+：エストロゲン受容体陽性、HER2-：ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性、ORR：客観的奏効率、PFS：無増悪生存期間、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン

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。

本試験のパート A（用量漸増期）では、各用量 3～6 例からなる 2 つのコホートに最大 12 例を割り当てた（3+3 デザイン）。パート A のコホート 1 の患者には、カミゼストラントの開始用量として 75 mg を 1 日 1 回投与し、コホート 2 で最大用量として 150 mg 1 日 1 回まで増量できることとした（安全性評価委員会の決定に基づく）。

本試験のパート B（規模拡大期）は、コホート 1（パート A でのカミゼストラント 75 mg コホートから規模拡大し、最大 12 例）並びに 2 つの任意のコホート（コホート 2 及び 3）の 3 つのコホートで構成される計画とした。コホート 1 の患者にはカミゼストラント 75 mg を単剤で 1 日 1 回投与、コホート 2 の患者にはカミゼストラントをパルボシクリブ 125 mg と併用して 1 日 1 回投与（任意）、コホート 3 の患者にはカミゼストラントをエベロリムス 5 mg と併用して 1 日 1 回投与（任意）した。任意のコホート 2 及び 3 には、それぞれ 12 例を組み入れることとし、パート B には最大 36 例（パート B 固有の患者として最大 33 例）を組み入れることとした。

注：既存の臨床データに関する包括的レビューの結果、パート B のコホート 2（カミゼストラント 1 日 1 回とパルボシクリブとの併用療法）には患者を組み入れないことが決定したため、パート B のコホート 2 に組み入れられた患者はいなかった。コホート番号は、治験実施計画書との整合性を維持するため変更しなかった。

対象患者及び例数

本試験の対象集団は、18 歳以上で、組織学的／細胞学的に確認された乳癌（腺癌）を有し、原発腫瘍又は転移腫瘍組織の ER+が確認された中国人女性患者とした。

本試験は、以下の 2 パートに分け、最大 42 例の患者を組み入れる計画とした。

- パート A（3+3 デザイン）：最大 12 例
- パート B：最大 36 例（パート B 固有の患者として最大 33 例）
  - コホート 1：パート A でカミゼストラント 75 mg 1 日 1 回投与を受けた 3～6 例を含む最大 12 例
  - コホート 2（任意）：12 例
  - コホート 3（任意）：12 例

パート A のカミゼストラント 75 mg コホートの患者（3 例）は、パート A 及びパート B のコホート 1（カミゼストラント 75 mg コホート）として集計した。

治験薬、用量、投与方法

- カミゼストラント：25、75、及び／又は 100 mg 錠、経口、1 日 1 回
- エベロリムス：2.5 及び 5 mg 錠、経口、1 日 1 回

投与期間

治験薬投与期間に制限はなく、臨床的ベネフィットが継続して認められると治験責任（分担）医師が判断する限り、治験薬投与を継続した。

統計手法

データは投与レジメン別に示し、2 つの投与レジメン間で直接的な統計学的比較は行わなかった。本試験では、検定を用いた正式な統計解析は実施しなかった。原則として、データはコホート／用量別及びパート別に示した。また、必要に応じて、パート B のコホート 1（カミゼストラント 75 mg コホート）のデータにパート A でカミゼストラント 75 mg の投与を受けた患者のデータを含めた。

全ての変数に記述統計量を用いた。連続変数については、観測数、平均値、標準偏差、幾何平均値、幾何変動係数（CV%）、中央値、最小値、及び最大値を用いて要約した。データを対数変換した場合には、幾何平均値、CV%、中央値、最小値、及び最大値を用いて示した。カテゴリー変数については、分類毎に頻度及びその割合を算出した。特に記載のない限り、割合は全体集団を母数とし、必要に応じて投与レジメン別及び時点別に算出した。

安全性及び忍容性データは、安全性解析対象集団を対象として要約した。有害事象、重篤な有害事象、並びに DLT が認められた患者数及び割合を、MedDRA SOC 及び PT 別、並びに CTCAE グレード別に要約した。臨床検査データは、個々の検査項目別、コホート別、及び試験来院別に要約した。また、各臨床検査項目の CTCAE グレード、平均値、及びベースラインからの変化量も示した。バイタルサイン、心電図、及び心エコーの結果も同様に要約した。

薬物動態データは、各パートの薬物動態解析対象集団を対象として、薬剤別、投与レジメン別、試験来院／薬物動態測定日別に要約した。血漿中濃度及び関連する薬物動態パラメータを一覧表に示し、必要に応じて表及びグラフで示した。

PFS 以外の有効性（抗腫瘍効果）データは奏効解析対象集団を対象として要約し、PFS は安全性解析対象集団を対象として要約した。各患者の腫瘍評価及び奏効の詳細を一覧に示した。最良総合効果（BoR）、ORR、及び DoR の各カテゴリーの患者数及び割合をコホート別に要約し、必要に応じて Clopper-Pearson の 80% CI を算出した。標的病変の径及びベースラインからの変化率を試験来院別に要約し、グラフで示した。24 週時点で臨床的ベネフィットが認められた患者数及びその割合をパート別並びにコホート別に Clopper-Pearson の 95% CI とともに示した。PFS は、Kaplan-Meier 法を用いてイベントまでの期間の中央値及び四分位値を要約し、6 カ月時点で無増悪であった患者数及び割合、並びに該当する場合は 95% CI とともに示した。

2.7.6.2.5.2 試験成績

2.7.6.2.5.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

合計 33 例がスクリーニングされ、うち全例がコホートに割り当てられ、5 例がスクリーニング不適格となった。

本試験の対象集団は、目的とした中国人女性の ER+/HER2-転移乳癌患者を代表するものであり、全ての患者は女性、アジア人であり、非ヒスパニック／ラテン系であった。患者の平均年齢は 55.0 歳であり、大部分（22 例［78.6%］）の患者は 18～65 歳であった。BMI の平均値（標準偏差）は 24.878（5.1662）kg/m^2 であった。全例が米国がん合同委員会（AJCC）病期分類 IV 期に分類された。

パート A では、5 例がカミゼストラント 150 mg コホートに割り当てられ、4 例がカミゼストラント 150 mg コホートで投与を受けた。うち 1 例（25.0%）が治験薬投与を継続中であり、3 例（75.0%）が客観的病勢進行により投与を中止していた。3 例（60.0%）が試験を完了し、1 例（20.0%）がその他の理由（患者がその後の規定来院を拒否したが同意は撤回しなかった）により試験を中止していた。

パート B では、15 例がカミゼストラント 75 mg コホートに割り当てられ、12 例（パート A のカミゼストラント 75 mg コホートの 3 例を含む）がカミゼストラント 75 mg コホートで投与を受けた。うち 1 例（8.3%）が治験薬投与を継続中であり、11 例（91.7%）が投与を中止していた（1 例［8.3%］は患者の判断、3 例［25.0%］は治験責任［分担］医師の判断、7 例［58.3%］はその他の理由［客観的病勢進行］による投与中止）。8 例（53.3%）が試験を完了し、4 例（26.7%）がその他の理由（患者がその後の規定来院を拒否したが同意は撤回しなかった）により試験を中止していた。

パート B では、13 例がカミゼストラント 75 mg+エベロリムス 5 mg コホートに割り当てられ、11 例（84.6%）がカミゼストラント+エベロリムス併用療法を開始し、11 例全例が投与を中止していた（2 例［18.2%］は主観的病勢進行、9 例［81.8%］はその他の理由［客観的病勢進行］による投与中止）。本コホートで試験を完了した患者はいなかった。全ての患者がその他の理由（患者がその後の規定来院を拒否したが同意は撤回しなかった）により試験を中止していた。

パート A のカミゼストラント 150 mg コホートで治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた患者はいなかった。パート B のカミゼストラント 75 mg コホート（パート A のカミゼストラント 75 mg コホートの 3 例を含む）の 2 例（16.7%、試験手順関連）及びパート B のカミゼストラント 75 mg+エベロリムス 5 mg コホートの 3 例（25.0%、試験手順関連及び治験薬関連）で治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた。

パート A のカミゼストラント 150 mg コホートで 1 例（25.0%、治験薬投与への影響あり）、パート B のカミゼストラント 75 mg コホートで 2 例（16.7%、試験来院及び治験薬投与への影響あり）、パート B のカミゼストラント 75 mg+エベロリムス 5 mg コホートで 2 例（16.7%、試験来院への影響あり）が COVID-19 に関連して試験を中断した。全体として、COVID-19 パンデミックは試験結果に大きな影響を及ぼさなかった。

2.7.6.2.5.2.2 安全性

カミゼストラント単剤投与を受けた患者（16 例）

16 例全例（100%）で有害事象が認められ、そのうち 14 例（87.5%）でカミゼストラントに関連すると判断された有害事象が認められた。最もよく見られた有害事象（3 例以上に発現）は、洞性徐脈（12 例［75.0%］）、貧血（5 例［31.3%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、心電図 QT 延長、及び白血球数減少（各 4 例［25.0%］）、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、COVID-19、低アルブミン血症、及び好中球数減少（各 3 例［18.8%］）であった。

4 例（25.0%）で CTCAE グレード 3 以上の有害事象が認められ、そのうち 3 例（18.8%）でカミゼストラントに関連すると判断された CTCAE グレード 3 以上の有害事象が認められた。

死亡に至った有害事象は認められなかった。2 例（12.5%）で重篤な有害事象（骨髄抑制及び高カリウム血症）が認められ、そのうち 1 例（6.3%）で認められた高カリウム血症は、カミゼストラントに関連すると判断された重篤な有害事象であった。

カミゼストラントの投与中止に至った有害事象は認められなかった。3 例（18.8%）でカミゼストラントの減量に至った有害事象が認められ、4 例（25.0%）でカミゼストラントの投与中断に至った有害事象が認められた。試験期間中に DLT は報告されなかった。

カミゼストラント投与後、約 14 日間にわたって平均心拍数が徐々に低下し、サイクル 1 の Day 15 で最低値に達し、安定した。臨床検査値、バイタルサイン、及び身体所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

<u>カミゼストラントとエベロリムスの併用投与を受けた患者（12 例）</u>

10 例（83.3%）で有害事象が認められ、そのうち 6 例（50.0%）でカミゼストラント及びエベロリムス両剤に関連すると判断された有害事象が認められた。最もよく見られた有害事象（3 例以上に発現）は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（6 例［50.0%］）、好中球減少症及び白血球数減少（各 5 例［41.7%］）、口内炎（4 例［33.3%］）、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高血糖、白血球減少症、及び好中球数減少（各 3 例［25.0%］）であった。

4 例（33.3%）で CTCAE グレード 3 以上の有害事象が認められ、そのうち 1 例（8.3%）でカミゼストラント及びエベロリムス両剤に関連すると判断された CTCAE グレード 3 以上の有害事象が認められた。

死亡に至った有害事象は認められなかった。1 例（8.3%）で重篤な有害事象（発疹）が認められ、本事象はカミゼストラント及びエベロリムス両剤に関連すると判断された。

カミゼストラントの投与中止又は減量に至った有害事象は認められなかった。5 例（41.7%）で投与中断に至った有害事象が認められた。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及び身体所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

2.7.6.2.5.2.3 薬物動態

カミゼストラントを単剤投与又はエベロリムスと併用投与したとき、単回投与及び定常状態時（反復投与）のいずれの場合でも、カミゼストラントは速やかに吸収された（t_{max}［中央値］は 4 時間未満）。

血漿中カミゼストラント濃度（幾何平均値）は、やや二相性の消失を示し、投与後約 6～8 時間から終末相が認められた。カミゼストラントの血漿中濃度の低下速度は、単剤投与時では 75 mg と 150 mg の用量間で同程度であり、同一用量間（75 mg）では単剤投与又はエベロリムスとの併用投与時とで同程度であった。

血漿中カミゼストラント濃度には反復投与に伴う累積が認められ、初回投与後の AUC に対する定常状態時の AUC の比（Rac(AUC)）はカミゼストラント 75 mg 単剤投与時で 1.592、カミゼストラント 150 mg 単剤投与時で 1.359、カミゼストラント 75 mg とエベロリムスの併用投与時で 1.934 であった。Temporal Change Parameter（$TCP=AUC_{SS}/AUC$）がカミゼストラント 75 mg 単剤投与時で 1.162、カミゼストラント 150 mg 単剤投与時で 1.065、カミゼストラント 75 mg とエベロリムスの併用投与時で 1.419 であったことから、カミゼストラントの曝露量における時間依存的変化に関するエビデンスはほとんど認められなかった。

エベロリムスは、カミゼストラントとの併用投与の有無にかかわらず速やかに吸収された。エベロリムスの血中濃度（幾何平均値）－時間プロファイルはわずかな二相性で、投与後約 6～8 時間から終末相が認められた。エベロリムスの単剤投与時とカミゼストラントとの併用投与時の

薬物動態パラメータを比較したところ、カミゼストラントとの併用投与時にエベロリムスの曝露量の明らかな増加が認められ、エベロリムスの単剤投与時に対するカミゼストラントとの併用投与時の C_{max} 及び AUC_{last} の比はそれぞれ 2.152 及び 2.121 であった。

2.7.6.2.5.2.4 有効性

本試験で客観的奏効が認められた患者はいなかったため、奏効期間は評価しなかった。

カミゼストラント 150 mg コホート（パート A）では、2 例（50.0%）で BoR が 7 週間以上安定であり、2 例（50.0%）で BoR が RECIST に基づく病勢進行であった。24 週時点で 1 例（25.0%、95% CI：0.63～80.59）に臨床的ベネフィットが認められた。腫瘍径のベースラインからの最大変化率は 19.25%（標準偏差：17.444）であった。PFS の中央値は 11.9 週間（95% CI：7.3～算出不能）であった。6 カ月時点の無増悪生存割合は 25.0%（95% CI：0.9～66.5）であり、打切り患者における追跡期間の中央値は 48 週間（範囲：48.0～48.0 週間）であった。

パート A でカミゼストラント 75 mg の投与を受けた 3 例を含むカミゼストラント 75 mg コホート（パート B）では、8 例（66.7%）で BoR が 7 週間以上安定、3 例（25.0%）で BoR が RECIST に基づく病勢進行、及び 1 例（8.3%）で評価不能であった。24 週時点で 2 例（16.7%、95% CI：2.09～48.41）で臨床的ベネフィットが認められた。腫瘍径のベースラインからの最大変化率は 5.43%（標準偏差：25.255）であった。PFS の中央値は 15.9 週間（95% CI：7.4～算出不能）であった。6 カ月時点の無増悪生存割合は 27.3%（95% CI：4.9～57.1）であり、打切り患者における追跡期間の中央値は 21.00 週間（範囲：0.1～36.4 週間）であった。

カミゼストラント 75 mg+エベロリムス 5 mg コホートでは、5 例（41.7%）で BoR が 7 週間以上安定、5 例（41.7%）で BoR が RECIST に基づく病勢進行、及び 2 例（16.7%）で評価不能であった。24 週時点で 1 例（8.3%、95% CI：0.21～38.48）で臨床的ベネフィットが認められた。腫瘍径のベースラインからの最大変化率は 4.89%（標準偏差：23.580）であった。PFS の中央値は 9.1 週間（95% CI：8.1～23.9）であった。6 カ月時点の無増悪生存割合は 14.6%（95% CI：0.8～46.6）であり、打切り患者における追跡期間の中央値は 4.14 週間（範囲：0.1～8.6 週間）であった。

2.7.6.2.5.3 結論

- 全体として、カミゼストラントの単剤投与及びエベロリムスとの併用投与は、中国人患者において許容可能な安全性プロファイルを示し、試験期間中に新たな安全性シグナルは特定されなかった。
- カミゼストラントを単剤投与又はエベロリムスと併用投与したとき、単回投与及び定常状態時（反復投与）のいずれの場合でも、カミゼストラントは速やかに吸収された。
  - カミゼストラントの曝露量は用量とともに増加した。
- 血漿中カミゼストラント濃度には反復投与に伴う累積が認められたが、TCP に基づき、カミゼストラントの曝露量における時間依存的変化に関するエビデンスはほとんど認められなかった。
- 薬物動態パラメータを比較したところ、カミゼストラントとエベロリムスの併用投与時にエベロリムスの曝露量の明らかな増加が認められた。

2.7.6.2.6 ER 陽性 HER2 陰性原発性乳癌の手術前の女性患者を対象としてカミゼストラント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（D8530C00003 試験［SERENA-3 試験］） 5.3.4.2.1

試験の表題	ER 陽性 HER2 陰性原発性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（SERENA-3 試験）
試験実施施設	3 カ国（日本を含まない）の合計 13 施設
試験期間	最初の患者の組入れ日：2020 年 11 月 2 日 最後の患者の最終来院日：2023 年 6 月 19 日

2.7.6.2.6.1 試験方法

目的及び評価項目

表 1　　目的及び評価項目（D8530C00003 試験）

目的	評価項目
主要目的	
AZD9833（以下、「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。	• IHC 法で測定し Manual H-score method により評価した投与前及び投与中の腫瘍検体間での ER 発現量のベースラインからの変化率
副次的目的	
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 への薬力学的作用を探索する。	• IHC 法で測定し Manual H-score method により評価した投与前及び投与中に採取した腫瘍検体間での PgR 発現量のベースラインからの変化率 • IHC 法で測定した投与前及び投与中の腫瘍検体間での Ki-67 labelling index のベースラインからの変化率
対象患者集団におけるカミゼストラントの安全性及び忍容性を評価する。	• 有害事象／重篤な有害事象 • バイタルサイン、心電図
対象患者集団におけるカミゼストラントの薬物動態を評価する。	• 生検実施日の血漿中カミゼストラント濃度

探索的目的及び探索的評価項目は治験総括報告書に記載した。全ての探索的評価項目は治験総括報告書とは別に報告する。

ER：エストロゲン受容体、IHC：免疫組織化学、PgR：プロゲステロン受容体

試験デザイン

本試験は、原発性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 群にランダムに割り付けた。

ステージ 1

スクリーニング来院（ランダム化前 21 日以内）を実施し患者の適格性を確認後、患者を以下の 2 つの投与群のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けた。

- カミゼストラント（75 mg を 5～7 日間投与）
- カミゼストラント（150 mg を 5～7 日間投与）

投与期間中、患者は Day 1、生検実施日（Day 5、6、又は 7）、及び手術日（カミゼストラント投与後 5 日間以上の休薬後）に来院した。患者が手術ではなく長期の術前補助療法を受けていた場合、手術日の来院は Day 13（+3 日）に実施することとした。既存の標準治療（SoC）期間内で根治目的の手術を可能とするため、5～7 日間の投与期間及び 5 日間の休薬期間を設けた。試験期間中、患者に有害事象及び使用併用薬の報告を指示した。スクリーニング時に安全性評価（診察、バイタルサイン、心電図、及び安全性に関する臨床検査）を実施した。追加の心電図及び血圧（仰臥位）を、生検実施日（Day 5～7）及び手術日に測定した。患者に Day 1 から手術日の来院時まで携帯型心拍数モニターを装着させた。血中循環腫瘍 DNA（ctDNA）検査用の血液及び血漿試料を、スクリーニング時、生検実施日、及び手術日に採取した。同様に、探索的バイオマーカー評価のための血液試料（血漿及び血清）も、スクリーニング時、生検実施日、及び手術日に追加で採取した。各投与群内で評価可能な 12 対の生検用検体が採取されるまで患者の登録を継続した。薬物動態評価用の血液試料を生検実施日に採取した。投与期間終了後、有害事象及び使用併用薬に関する情報を収集するため、電話による 28 日間の安全性追跡調査を実施した。

ステージ 2

ステージ 1 の最後の患者の来院が完了し、IHC 検査データが利用可能となった後、効果安全性評価委員会（SDMC）が開催され、ステージ 1 のデータとともに、進行中のカミゼストラントの関連試験から新たなデータが得られた場合はそのデータも含めて検討した。SDMC はステージ 2 への移行を決定し、ステージ 2 での投与群数及び用量を選択した。スクリーニング来院を実施し患者の適格性を確認後、患者を以下の 2 又は 3 つの投与群のいずれかに 1：1（英国：75 又は 150 mg）又は 1：1：1（メキシコ及びジョージア：75、150、又は 300 mg）の比で（地理的層別因子に基づき）ランダムに割り付けた。

- カミゼストラント（75 mg を 5～7 日間投与）
- カミゼストラント（150 mg を 5～7 日間投与）
- カミゼストラント（300 mg を 5～7 日間投与）

ランダム化後、カミゼストラントを 5～7 日間投与し、ステージ 1 と同一のスケジュールで評価した。

ステージ 3

SDMC は、ステージ 1 及び 2 のデータに基づき、ステージ 3 では異なる用量のカミゼストラントをより長期に投与したときの薬力学的作用を検討するよう勧告した。カミゼストラント 150 mg と 300 mg との間で薬力学的作用に明らかな差は認められなかったため、SDMC はカミゼストラント 75 及び 150 mg のみでの実施を推奨した。

スクリーニングのための来院を実施し、患者の適格性を確認後、患者を以下の 2 つの投与群のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けた。

- カミゼストラント（75 mg を 12～15 日間投与）
- カミゼストラント（150 mg を 12～15 日間投与）

投与期間中、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（カミゼストラント投与後 5 日間以上の休薬後）に来院した。患者が手術ではなく長期の術前補助療法を受けていた場合、手術日の来院はカミゼストラントの最終投与から 6 日後（+3 日）に実施することとした。Day 7（+3 日）来院時の平均心拍数（3 回測定）が 50 bpm 未満であった場合は、生検実施日の来院は Day 12 とし、Day 12 の投与以降はカミゼストラントを休薬することとした。Day 12 に生検を予定できない場合は、Day 7（+3 日）の来院直後から休薬を開始し、生検は不要とした。ステージ 3 の各投与群内で評価可能な約 24 対の生検用検体が採取されるまで患者の登録を継続した。既存の SoC 期間内で根治目的の手術を可能とするため、12～15 日間の投与期間及び 5 日間の休薬期間を設けた。試験期間中、患者に有害事象及び使用併用薬の報告を指示した。スクリーニング時に安全性評価（診察、バイタルサイン、心電図、及び安全性に関する臨床検査）を実施した。追加の心電図及び血圧（仰臥位）を、Day 7（+3 日）、生検実施日（Day 12～15）、及び手術日に測定した。Day 1 から手術日の来院時まで、患者に携帯型心拍数モニターを装着させた。ctDNA 検査用血液及び血漿試料を、スクリーニング時、生検実施日、及び手術日に採取した。同様に、探索的バイオマーカー評価のための血液試料（血漿及び血清）も、スクリーニング時、生検実施日、及び手術日に追加で採取した。投与期間終了後、有害事象及び使用併用薬に関する情報を収集するため、電話による 28 日間（±3 日）の安全性追跡調査を実施した。

対象患者及び例数

本試験では、新たに診断された原発性、浸潤性、ER+/HER2-の乳癌を有し、臨床的なリンパ節転移の有無を問わず、根治を目的とした手術を予定している 18 歳以上の閉経後の女性を組み入れた。

本試験は、Manual H-score method により評価した、各用量のカミゼストラントによる ER の knockdown を推定する試験デザインとした。目標患者数は、主要評価項目である各投与群での ER 発現量のベースラインからの変化率に基づき設定した。脱落率を 15%と仮定し、ステージ 1 終了時の主要評価項目の解析で評価可能な患者を各投与群 12 例とするために、各投与群 14 例の登録を予定した。

ステージ 1 では、1 投与群あたりの評価可能な患者数が合計 12 例の場合、80%の確率で ER のベースラインからの平均変化率に対する CI の半分の幅が最大 14 となるような 80% CI が得られる。これは、真の標準偏差は 29 との仮定に基づいている。

SDMC によるステージ 1 データのレビュー結果に基づき、グループ 1（カミゼストラント 75 mg）及びグループ 2（カミゼストラント 150 mg）の各投与群に約 24 例、グループ 3（カミゼストラント 300 mg）に約 12 例の評価可能な患者をそれぞれ登録することとした。

ステージ 2 では、用量－反応曲線が 2 つの地域で均一であることがより理解できるように、グループ 1（カミゼストラント 75 mg）及びグループ 2（カミゼストラント 150 mg）の各 12 例は英国で組み入れることとした。各投与群に 12 例を組み入れることは、上記ステージ 1 の予測精度を反映したものであった。

完全性を期すために、ステージ 2 では同じ 2 つの投与群に更に患者を組み入れることにより、約 36 例の評価可能な患者を登録することとした。1 投与群あたりの評価可能な患者数が合計 36 例の場合、80%の確率で ER のベースラインからの平均変化率に対する CI の半分の幅が最大 7 となるような 80% CI が得られる。

ステージ 3 では、1 投与群あたりの評価可能な患者数が合計 24 例の場合、80%の確率で ER のベースラインからの平均変化率に対する CI の半分の幅が最大 9 となるような 80% CI が得られる。重要な副次評価項目である Ki-67 抗原については、1 投与群あたりの評価可能な患者数が合計 24 例の場合、80%の確率で 80% CI が得られ、CI の半分の幅は対数スケールで最大 0.312 であり、Ki-67 の幾何平均値が−80%であった場合、想定される CI は（−85%、−73%）となる。これは、SERENA-3 試験のステージ 1 及び 2 のデータから得られた真の標準偏差を対数スケールで 1.043 と仮定した場合となる。

治験薬、用量、投与方法

使用した治験薬を表 2 に示す。

表 2　　治験薬（ステージ 1、2、及び 3）

	Treatment 1	Treatment 2	Treatment 3 (Stage 2 Only)
Treatment name	Camizestrant		
Dosage formulation	25 mg and 100 mg tablets		
Dosage level(s)	75 mg once daily	150 mg once daily	300 mg once daily
Route of administration	orally		
Dosing instructions	3×25 mg tablets	1×100 mg tablet 2×25 mg tablets	3×100 mg tablets
Packaging and labelling	Camizestrant was provided in bottles. Each bottle was labelled in accordance with country regulatory requirements.		
Provider	AstraZeneca		

投与期間

ステージ 1 及び 2 では、カミゼストラントを 5〜7 日間投与した。

ステージ 3 では、カミゼストラントを 12〜15 日間投与した。

統計手法

本試験の解析は、アストラゼネカ社又はその代理人（開発業務受託機関を含む）が実施した。全ての解析結果は、SAS® version 9.4 を用いて安全かつ検証された環境で作成した。

全てのデータを投与群別及び時点別に要約した。ステージ 1 及び 2 のデータは併合し、ステージ 3 のデータは個別に示した。連続変数は記述統計量（特に明記しない限り、患者数、平均値、標準偏差、中央値、25 パーセンタイル、75 パーセンタイル［該当する場合］、最小値、最大値）を用いて示した。カテゴリー変数は、関連する時点でデータを有する患者数、各カテゴリー

の患者数、及び割合を用いて示した。解析対象集団、欠測値、使用しないデータ、及び補完データの取扱い手順を記載した統計解析計画書を作成し、データベース固定前に最終化した。

以下に該当する患者を主要評価項目の評価対象とした。

1 ステージ 1 及び 2 で生検実施日までの期間にカミゼストラントを 1 日 1 回 5 日以上連続投与、ステージ 3 で生検実施日までの期間にカミゼストラントを 1 日 1 回 12 日以上連続投与された患者

2 投与期間中の生検から 12 時間以内にカミゼストラントが最終投与された患者

3 以下の定義に基づく評価可能なペア検体を有する患者

(a) 中央病理判定により評価可能と判断され、各ホルマリン固定パラフィン包埋生検で 100 個超の腫瘍細胞を含むと定義された、診断時と投与中の生検用ペア検体、及び

(b) ER の測定可能なスライドが 2 枚以上あること

4 バイオマーカー解析に影響を及ぼす可能性を有する治験実施計画書からの逸脱が認められない患者

以下の主要バイオマーカーの評価項目を算出した。

- カミゼストラントをステージ 1 及び 2 で 5〜7 日間連続投与、並びにステージ 3 で 12〜15 日間連続投与後に Manual H-score method により評価した ER 発現量のベースラインからの変化率

以下の副次的バイオマーカーの評価項目を算出した。

- カミゼストラントをステージ 1 及び 2 で 5〜7 日間連続投与、並びにステージ 3 で 12〜15 日間連続投与後に Manual H-score method により評価した PgR 発現量のベースラインからの変化率
- カミゼストラントをステージ 1 及び 2 で 5〜7 日間連続投与、並びにステージ 3 で 12〜15 日間連続投与後の Ki-67 labelling index のベースラインからの変化率

主要評価項目（ER 発現量のベースラインからの変化率）及び副次評価項目（PgR 発現量のベースラインからの変化率、Ki-67 labelling index のベースラインからの変化率）は、薬力学解析対象集団を対象に一覧表に示し、要約した。共分散分析（ANCOVA）モデルを各評価項目に当てはめ、ベースライン値、生検実施日、及び投与群をモデルに含めた。モデルから得られた最小二乗（LS）平均変化率の推定値をその 80% CI とともに示した。データの正規性を評価し、正規分布に十分に従っていないと判断された場合、非変換解析に代わる主要なアプローチとして、自然対数変換したデータ（比）を用いた。Ki-67 index は正規分布しないことが予想されたため、解析前に自然対数変換した数値を用いることとした。

感度分析は、薬力学解析対象集団を対象に実施し、以下に該当する患者は各解析から除外した。

- ER 解析
  - 中央判定で HER2 が陽性
  - 投与前の生検での ER H スコアが 10 未満
- PgR 解析
  - 中央判定で HER2 が陽性

  - 投与前の生検で PgR H スコアが 10 未満

- Ki-67 labelling index 解析
  - 中央判定で HER2 が陽性
- 投与前の生検で Ki-67 labelling index が 5%未満
- 投与前の生検で ER H スコアが 10 未満
- 投与前の生検で ER H スコアが 10 未満又は投与前の生検で Ki-67 labelling index が 5%未満

安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。安全性データの検定を用いた正式な解析は実施しなかった。

安全性及び忍容性は、有害事象（重篤な有害事象を含む）、死亡、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図について評価し、全ての患者のデータを収集し、要約した。

2.7.6.2.6.2 試験成績

2.7.6.2.6.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

ステージ 1 及び 2 で 76 例、ステージ 3 で 59 例がランダム化され治験薬を投与された。ステージ 1 及び 2 では、74 例（97.4%）が試験を完了し、2 例（2.6%）が試験を中止した。試験を中止した 2 例のうち、1 例（1.3%）は有害事象（COVID-19）、1 例（1.3%）は同意撤回により中止した。ステージ 3 では、56 例（94.9%）が試験を完了し、3 例（5.1%）が試験を中止した。試験を中止した 3 例のうち、2 例（3.4%）は有害事象、1 例（1.7%）は同意撤回により中止した。患者の大部分はジョージアで登録された（ステージ 1 及び 2：84.2%、ステージ 3：86.4%）。1 件以上の重要な治験実施計画書からの逸脱が、ステージ 1 及び 2 で 7 例（9.2%）、ステージ 3 で 4 例（6.8%）に認められたが、いずれも COVID-19 に関連した逸脱ではなかった。COVID-19 パンデミックによる本試験の組入れへの影響は限定的であったものの、医療全体への影響により患者の試験参加への意思に影響を与えた可能性がある。ステージ 1 及び 2 の 1 例（1.3%）が COVID-19 パンデミックにより投与を中断し、試験中止に至った。ステージ 3 では COVID-19 パンデミックによる中断が原因で試験中止に至った患者はいなかった。

本試験の患者集団は、対象とする ER+/HER2-原発性乳癌患者集団を代表するものであった。人口統計学的特性は、投与群及びステージ間で概ね均衡がとれていた。組織型、米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）performance status（PS）、米国がん合同委員会（AJCC）病期分類、腫瘍グレード、及び原発巣・局所リンパ節・転移巣の TNM 分類は、投与群及びステージ間で概ね均衡がとれていた。試験期間中の併用禁止薬の使用又は併用禁止療法の実施はなかった。

薬力学的な評価が可能であった患者数は、ステージ 1 及び 2 ではカミゼストラント 75 mg 群が 26 例、150 mg 群が 31 例、及び 300 mg 群が 11 例、ステージ 3 では 75 mg 群が 24 例、150 mg 群が 26 例であった。

2.7.6.2.6.2.2 有効性

該当なし

2.7.6.2.6.2.3 薬物動態

本試験で得られた薬物動態の所見は、いずれのステージもこれまでに実施した試験から得られた定常状態での予測と一貫していた。

2.7.6.2.6.2.4 薬力学

本試験で得られた薬力学の結果に基づき、以下の結論を得た。

薬力学の主要評価項目：ER H スコア

薬力学の主要評価項目であるIHC法で測定したER発現量のベースラインからの変化率は、ステージ1及び2のカミゼストラント75、150、又は300 mgを5～7日間投与した群で-62.7%、-62.8%、及び-67.1%、ステージ3でカミゼストラント75又は150 mgを12～15日間投与した群で-66.9%及び-65.0%であった。この結果、カミゼストラント投与後のER分解の程度は、投与期間を問わず、75、150、及び300 mgの各用量で同程度であることが示された。

薬力学の副次評価項目：PgR H スコア

薬力学の副次評価項目である IHC 法で測定した PgR 発現量のベースラインからの変化率の感度分析の結果、ステージ 1 及び 2 でカミゼストラント 75、150、又は 300 mg を 5～7 日間投与した群で-35.2%、-44.0%、及び-36.7%、ステージ 3 でカミゼストラント 75 又は 150 mg を 12～15 日間投与した群で-61.8%及び-55.0%であった。この結果、カミゼストラント投与後の PgR 発現量減少の程度は、75、150、及び 300 mg の各用量で同程度であることが示された。投与期間の延長に伴い PgR 発現量減少の程度が大きくなる傾向が認められたが、CI の重なりは大きかった。

薬力学の副次評価項目：Ki-67 labelling index

薬力学の副次評価項目である Ki-67 Labelling index のベースラインからの変化率の感度分析の結果、カミゼストラントを 5～7 日間投与したときの Ki-67 labelling index は、カミゼストラント 150 及び 300 mg 群と比較して 75 mg 群で低下の程度が小さく、75、150、又は 300 mg 群で-49.3%、-81.3%、及び-78.9%であった。カミゼストラントを 12～15 日間投与したときの Ki-67 labelling index は、カミゼストラント 75 mg 群で-81.7%、150 mg 群で-81.9%と低下は同程度であった。

2.7.6.2.6.2.5 安全性

カミゼストラントは、本試験で用いた全ての用量で、初期病変を有する患者に対して良好な忍容性を示した。

- 重篤な有害事象又は死亡は認められなかった。
- ステージ 1 及び 2 では、有害事象が 35 例（46.1%）に発現し、治験薬に関連すると判断された有害事象が 24 例（31.6%）に発現した。
- ステージ 3 では、有害事象が 30 例（50.8%）に発現し、治験薬に関連すると判断された有害事象が 27 例（45.8%）に発現した。
- 治験薬に関連すると判断された有害事象の大部分は、CTCAE グレード 1 の有害事象であった。治験薬に関連すると判断された CTCAE グレード 3 の有害事象（基本語：下痢）が、ステージ 2 のカミゼストラント 150 mg 群で 1 例（3.0%）に認められた。
- 投与中断又は用量調節に至った有害事象は認められなかった。
- 投与中止に至った有害事象が以下 3 例に認められた。
  - カミゼストラント 300 mg 群（ステージ 2）：COVID-19（CTCAE グレード 1、治験薬との関連なし、Day 5 に投与中止）

- カミゼストラント 150 mg 群（ステージ 3）：視力障害（CTCAE グレード 2、治験薬と関連する可能性がある、Day 3 に投与中止）
- カミゼストラント 150 mg 群（ステージ 3）：徐脈（CTCAE グレード 1、治験薬と関連する可能性がある、Day 7 に投与中止）

- 臨床的に意味のある臨床検査値の傾向は認められなかった。

2.7.6.2.6.3 結論

SERENA-3 試験では、カミゼストラント 75 mg の投与により ER 分解、PgR 発現量減少（ER 拮抗作用）、及び Ki-67 labelling index の downstream inhibition（抗増殖作用）が最大レベルに達することが示された。

カミゼストラントは、本試験で検討した全ての用量（75、150、及び 300 mg）で手術前の早期乳癌患者に対して良好な忍容性を示した。

本試験の結果より、カミゼストラントの至適用量は 75 mg であることが支持された。

2.7.6.2.7 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、カミゼストラント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（D8530C00004 試験）5.3.1.2.1

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
試験実施施設	英国の 1 施設
試験期間	試験開始日（最初の治験参加者のスクリーニング日）：2020 年 9 月 17 日 試験完了日（最後の治験参加者の最終来院日）：2021 年 1 月 7 日

2.7.6.2.7.1 試験方法

目的

本試験の主要目的は以下のとおりであった。

- AZD9833（以下、「カミゼストラント」）の錠剤（2 用量）及び液剤（1 用量）を空腹時に単回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。
- カミゼストラントの後期試験用錠剤（2 用量）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。

本試験の副次的目的は以下のとおりであった。

- カミゼストラントの後期試験用錠剤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する。
- カミゼストラント経口製剤の安全性及び忍容性を評価する。

本試験の探索的目的は以下のとおりであった。なお、本探索的目的の結果は本概要に記載しない。

- 曝露量及び薬物動態パラメータと有効成分及び／又は製剤特性の関係を探索する。

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。

対象治験参加者及び例数

本試験の対象集団は、スクリーニング時の年齢が 50～70 歳、BMI が 19.0～35.0 kg/m^2、及び体重が 50～100 kg の閉経後の健康な女性とした。

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。

治験薬、用量、投与方法

治験参加者には、表 1 に示す治験薬を空腹時／食後に投与した。

表 1　　治験薬（D8530C00004 試験）

Regimen	IMP Dose and Prandial State	Route of Administration
A	100 µg (5 mL of 20 µg/mL [^{14}C]AZD9833 Solution for Infusion [NMT 22.8 kBq])[a]	IV administration, fasted
B	75 mg (3×25 mg) - AZD9833 film-coated tablet 25 mg (■■) (Phase 1)	Oral administration, fasted
C	75 mg (50 mL of 1.5 mg/mL) AZD9833 Oral Solution	Oral administration, fasted
D	75 mg (3×25 mg) - AZD9833 film-coated tablet 25 mg (■■) (late phase)	Oral administration, fasted
E	75 mg (3×25 mg) - AZD9833 film-coated tablet 25 mg (■■) (late phase)	Oral administration, fed
F	300 mg (3×100 mg) - AZD9833 film-coated tablet 100 mg (■■) (Phase 1)	Oral administration, fasted
G	300 mg (2×150 mg) - AZD9833 film-coated tablet 150 mg (■■) (late phase)	Oral administration, fasted
H	300 mg (2×150 mg) - AZD9833 film-coated tablet 150 mg (■■) (late phase)	Oral administration, fed

■■: ■■■■■■■■■■■■■■■■, IMP: investigational medicinal product, NMT: not more than, ■■: ■■■■■■■■■■■■■■■■

[a] [^{14}C]AZD9833 IV microtracer was administered as a 15 min infusion starting 2 h 45 min post-oral dosing and finishing at around the predicted t_{max} (3 h)

A total of 240 mL of water was given 1 h following oral administration.

投与期間

治験参加者は、カミゼストラントの単回経口投与を最大 4 回、又はカミゼストラントの単回経口投与を 3 回及びカミゼストラント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の併用投与を 1 回のうち、いずれかのレジメンで最大 4 回の投与を受けた。

また、最終投与から 5～7 日後に電話で追跡調査を行った。

評価基準

薬物動態

カミゼストラント及び[^{14}C]-カミゼストラントの血漿中濃度に関する薬物動態パラメータ（表 2）は、可能かつ適切な場合、[redacted]ソフトウェア（v[redacted]、[redacted]、米国）を用いて、ノンコンパートメント解析により治験参加者及びレジメン別に算出した。

表 2　　薬物動態パラメータ（D8530C00004 試験）

Parameter	Definition
t_{lag}	Time prior to the first measurable concentration
t_{max}	Time of maximum observed concentration
C_{max}	Maximum observed concentration
AUC_{0-t}	The area under the concentration-time curve from dosing to the last measurable concentration
AUC_{0-inf}	The area under the concentration-time curve from dosing extrapolated to infinity
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life
λ_z	First order rate constant associated with the terminal (log-linear) portion of the curve
CL	Total body clearance calculated after a single IV administration (IV dose only)
CL/F	Total body clearance calculated after a single extravascular administration where F (fraction of dose bioavailable) is unknown (oral dose only)
V_z	Volume of distribution based on the terminal phase calculated using AUC_{0-inf} after a single IV administration (IV dose only)
V_z/F	Apparent volume of distribution based on the terminal phase calculated using AUC_{0-inf} after a single extravascular administration where F (fraction of dose bioavailable) is unknown (oral dose only)
MRT_{0-t}	Mean residence time from time 0 to time of the last measurable concentration
MRT_{0-inf}	Mean residence time extrapolated to infinity
F AUC_{0-t}	Absolute bioavailability based on AUC_{0-t}
F AUC_{0-inf}	Absolute bioavailability based on AUC_{0-inf}
F_{rel} C_{max}	Relative bioavailability based on C_{max}
F_{rel} AUC_{0-t}	Relative bioavailability based on AUC_{0-t}
F_{rel} AUC_{0-inf}	Relative bioavailability based on AUC_{0-inf}

安全性

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査）、バイタルサイン、心電図、体重、並びに身体所見とした。

統計手法

カミゼストラント（2 用量）の相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価するため、薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC）について統計解析を実施した。薬物動態パラメータを自然対数で変換後、投与法（レジメン）、投与期、及び投与順を固定効果、投与順内にネストした治験参加者を変量効果とする混合効果モデルを用いて解析した。

2.7.6.2.7.2 試験成績

2.7.6.2.7.2.1 治験参加者の内訳及び人口統計学的特性

合計 32 例の治験参加者が試験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた。そのうち、29 例が試験を完了した。試験を中止した 3 例（9.4%）のうち、1 例（3.1%）はカミゼストラント 300 mg 投与へのランダム化後の同意撤回、2 例（6.3%）はカミゼストラント 75 mg 投与へのランダム化後の有害事象による中止であった。これらの有害事象は、治験薬に関連なしと判断された。

32 例全例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含めた。また、薬物動態解析対象集団のサブセットは、薬物動態解析対象集団のうち、最初の投与期（カミゼストラント錠 300 mg［後期試験用錠剤］の経口投与及び[^{14}C]-カミゼストラントマイクロドーズ 100 µg の静脈内投与の併用投与）完了前に同意を撤回した治験参加者（[redacted]）を除く全ての治験参加者と定義した。したがって、当該治験参加者からは、計画した試験投与と対照投与の比較結果は得られなかった。薬物動態パラメータに関する統計解析は薬物動態解析対象集団のサブセットを対象として行った。

2.7.6.2.7.2.2 薬物動態

空腹時投与での相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として、カミゼストラントを空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 3 に要約する。

表 3　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を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（幾何平均値［幾何 CV%］）（D8530C00004 試験、薬物動態解析対象集団）

Regimen Treatment	B Phase 1 tablet (fasted)	C Oral solution (fasted)	D Late Phase tablet (fasted)	F Phase 1 tablet (fasted)	G Late Phase tablet (fasted)
Dose (mg)	75 mg N=15	75 mg N=15	75 mg N= 15	300 mg N=15	300 mg N=16
Parameter					
t_{max}[a] (h)	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 (2.02-6.00)
C_{max} (ng/mL)	32.2 (34.2)	34.3 (39.6)	30.6 (44.1)	184 (22.8)	182 (18.4)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	611 (39.2)	620 (33.6)	568 (34.0)	2980 (21.4)	2950 (18.6) [n=15]
AUC (ng.h/mL)	671 (40.4)	688 (36.9)	636 (35.1)	3180 (22.2)	3190 (19.2) [n=15]
$t_{1/2}$ (h)	21.440 (15.0)	22.245 (32.6)	23.335 (18.3)	19.460 (12.2)	21.111 (17.6) [n=15]
λ_z (1/h)	0.03233 (15.0)	0.03116 (32.6)	0.02970 (18.3)	0.03562 (12.2)	0.03283 (17.6) [n=15]
CL/F (L/h)	112 (40.4)	109 (36.9)	118 (35.1)	94.3 (22.2)	94.1 (19.2) [n=15]

表 3　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を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（幾何平均値［幾何 CV%］）（D8530C00004 試験、薬物動態解析対象集団）

Regimen Treatment Dose (mg)	B Phase 1 tablet (fasted) 75 mg N=15	C Oral solution (fasted) 75 mg N=15	D Late Phase tablet (fasted) 75 mg N= 15	F Phase 1 tablet (fasted) 300 mg N=15	G Late Phase tablet (fasted) 300 mg N=16
Parameter					
V_z/F (L)	3460 (35.0)	3500 (31.6)	3970 (34.5)	2650 (22.0)	2870 (21.1) [n=15]
MRT_{0-t} (h)	21.011 (6.9)	21.018 (6.8)	21.208 (6.7)	18.709 (8.3)	18.807 (8.9) [n=15]
MRT (h)	28.341 (12.4)	29.372 (14.8)	29.977 (15.0)	23.795 (13.7)	24.894 (14.9) [n=15]
F_{rel} vs Phase 1 tablet C_{max} (%)	NA	NA	99.016 (23.5) [n=14]	NA	97.174 (18.9) [n=15]
F_{rel} vs Phase 1 tablet AUC_{0-t} (%)	NA	NA	95.731 (10.9) [n=14]	NA	99.077 (11.0) [n=15]
F_{rel} vs Phase 1 tablet AUC (%)	NA	NA	97.264 (10.6) [n=14]	NA	100.173 (10.5) [n=15]
F_{rel} vs Oral solution C_{max} (%)	97.595 (36.0) [n=14]	NA	95.031 (36.2) [n=14]	NA	NA
F_{rel} vs Oral Solution AUC_{0-t} (%)	102.422 (13.2) [n=14]	NA	98.270 (11.8) [n=14]	NA	NA
F_{rel} vs Oral Solution AUC (%)	101.498 (13.4) [n=14]	NA	99.252 (12.6) [n=14]	NA	NA

%CV = coefficient of variation; N = number of subjects in the dataset, unless otherwise stated; n = number of subjects with an observation; NA = not applicable

[a] Median (range)

空腹時投与では、全レジメンで、全ての治験参加者において、初回採血時点（0.5 時間）で血漿中カミゼストラント濃度が測定可能であった（キャリーオーバーが示唆された治験参加者を除く。なお、キャリーオーバーが示唆された治験参加者では、投与前に検出された血漿中濃度は C_{max} の 5%未満であった）。

t_{max}（中央値）は、カミゼストラントの第 I 相試験用錠剤及び液剤 75 mg の空腹時投与で 6 時間であったのに対し、後期試験用錠剤 75 mg の空腹時投与（レジメン D）で 4 時間であった。300 mg 投与時の t_{max}（中央値）は、第 I 相試験用錠剤（2 時間）と比較して後期試験用錠剤（4 時間）で長かった。

$t_{1/2}$ の幾何平均値は全ての製剤及び用量で同程度であり、範囲は 19.460～23.335 時間であった。

後期試験用錠剤と第 I 相試験用錠剤投与時で、曝露量は同程度であった。F_{rel} C_{max}、F_{rel} AUC_{0-t}、及び F_{rel} AUC の幾何平均の推定値（90% CI）は、75 mg 投与時でそれぞれ 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 投与時でそれぞれ 96.64%（86.88%～107.50%）、99.33%（94.80%～104.08%）、及び 100.42%（96.16%～104.88%）であった。

第 I 相試験用錠剤 75 mg と液剤 75 mg 投与時では、曝露量は同程度であり、F_{rel} C_{max}、F_{rel} AUC_{0-t}、及び F_{rel} AUC の幾何平均の推定値（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。

後期試験用錠剤 75 mg と液剤 75 mg の空腹時投与では、曝露量は同程度であり、F_{rel} C_{max}、F_{rel} AUC_{0-t}、及び F_{rel} AUC の幾何平均の推定値（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。

食後投与での相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として、カミゼストラントの後期試験用錠剤を食後及び空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 4 に要約する。

表 4　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後期試験用錠剤を食後及び空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（幾何平均値［幾何 CV%］）（D8530C00004 試験、薬物動態解析対象集団）

Regimen Treatment	D Late phase tablet (fasted)	E Late phase tablet (fed)	G Late phase tablet (fasted)	H Late phase tablet (fed)
Dose (mg) N	75 mg N= 15	75 mg N=16	300 mg N=16	300 mg N=15
Parameter				
t_{max}[a] (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)
C_{max} (ng/mL)	30.6 (44.1)	33.7 (39.6)	182 (18.4)	208 (19.0)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	568 (34.0)	655 (36.3)	2950 (18.6) [n=15]	3070 (18.7)
AUC (ng.h/mL)	636 (35.1)	699 (35.1) [n=15]	3190 (19.2) [n=15]	3280 (19.8)
$t_{1/2}$ (h)	23.335 (18.3)	23.215 (25.1)	21.111 (17.6) [n=15]	19.614 (17.9)
λ_z (1/h)	0.02970 (18.3)	0.02986 (25.1)	0.03283 (17.6) [n=15]	0.03534 (17.9)
CL/F (L/h)	118 (35.1)	107 (35.1) [n=15]	94.1 (19.2) [n=15]	91.6 (19.8)
V_z/F (L)	3970 (34.5)	3430 (36.4) [n=15]	2870 (21.1) [n=15]	2590 (24.3)
MRT_{0-t} (h)	21.208 (6.7)	21.110 (6.5)	18.807 (8.9) [n=15]	18.365 (9.5)
MRT (h)	29.977 (15.0)	29.000 (11.9) [n=15]	24.894 (14.9) [n=15]	23.557 (14.0)

表 4　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後期試験用錠剤を食後及び空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（幾何平均値［幾何 CV%］）（D8530C00004 試験、薬物動態解析対象集団）

Regimen Treatment	D Late phase tablet (fasted)	E Late phase tablet (fed)	G Late phase tablet (fasted)	H Late phase tablet (fed)
Dose (mg) N	75 mg N= 15	75 mg N=16	300 mg N=16	300 mg N=15
Parameter				
F_{rel} C_{max} (%)	NA	104.677 (20.9) [n=15]	NA	115.895 (21.8)
F_{rel} AUC_{0-t} (%)	NA	110.198 (10.1) [n=15]	NA	103.939 (12.2)
F_{rel} AUC(%)	NA	109.099 (9.7) [n=14]	NA	102.800 (10.8)

%CV = coefficient of variation; F_{rel} = relative bioavailability based on AZD9833 late phase tablet (fed) vs late phase tablet (fasted); N = number of subjects in the dataset, unless otherwise stated; n = number of subjects with an observation; NA = not applicable

[a] Median (range)

カミゼストラントの後期試験用錠剤 75 mg 及び 300 mg を食後投与（レジメン E 及びレジメン H）したときの t_{max}（中央値）は同程度であり、範囲は 3.016～4.001 時間であった。$t_{1/2}$ の幾何平均値は食後投与と空腹時投与で同程度であった。カミゼストラント 75 mg 及び 300 mg 投与時の $t_{1/2}$ の幾何平均値は、食後投与時でそれぞれ 23.215 時間及び 19.614 時間であり、空腹時投与でそれぞれ 23.335 時間及び 21.111 時間であった。

統計解析

カミゼストラントに関する各レジメンの対比較の幾何平均比及び 90% CI を表 5 に要約する。

表 5　カミゼストラントに関する各レジメンの対比較の幾何平均比及び 90% CI（D8530C00004 試験、薬物動態解析対象集団のサブセット）

		Test			Reference				
PK Parameter	Comparison (Test vs Reference)	n	Adj Geo Mean	90% CI of Adj Geo Mean	n	Adj Geo Mean	90% CI of Adj Geo Mean	Point Estimate of geometric mean ratio of Test vs Reference	90% CI of geometric mean ratio of Test vs Reference
C_{max} (ng/mL)	75 mg late phase fasted vs 75 mg Phase 1 fasted	15	31.7	(27.2, 37.0)	15	32.1	(27.5, 37.5)	98.74	(87.42, 111.53)
AUC_{0-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)

表 5　　カミゼストラントに関する各レジメンの対比較の幾何平均比及び 90% CI
（D8530C00004 試験、薬物動態解析対象集団のサブセット）

		Test			Reference				
PK Parameter	Comparison (Test vs Reference)	n	Adj Geo Mean	90% CI of Adj Geo Mean	n	Adj Geo Mean	90% CI of Adj Geo Mean	Point Estimate of geometric mean ratio of Test vs Reference	90% CI of geometric mean ratio of Test vs Reference
C_{max} (ng/mL)	75 mg Phase 1 fasted vs 75 mg solution fasted	15	32.1	(27.5, 37.5)	15	33.0	(28.3, 38.4)	97.47	(86.30, 110.09)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)		15	617	(537, 710)	15	599	(521, 690)	103.02	(97.88, 108.43)
AUC (ng.h/mL)		15	680	(586, 788)	15	666	(574, 772)	102.11	(97.05, 107.42)
C_{max} (ng/mL)	75 mg late phase fasted vs 75 mg solution fasted	15	31.7	(27.2, 37.0)	15	33.0	(28.3, 38.4)	96.24	(85.25, 108.65)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)		15	591	(514, 680)	15	599	(521, 690)	98.59	(93.69, 103.75)
AUC (ng.h/mL)		15	662	(571, 768)	15	666	(574, 772)	99.46	(94.56, 104.61)
C_{max} (ng/mL)	75 mg late phase fed vs 75 mg late phase fasted	16	33.7	(28.9, 39.2)	15	31.7	(27.2, 37.0)	106.24	(94.33, 119.65)
AUC_{0-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)
C_{max} (ng/mL)	300 mg late phase fasted vs 300 mg Phase 1 fasted	15	182	(165, 200)	15	188	(171, 207)	96.64	(86.88, 107.50)
AUC_{0-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)
C_{max} (ng/mL)	300 mg late phase fed vs 300 mg late phase fasted	15	211	(192, 231)	15	182	(165, 200)	115.89	(104.33, 128.72)
AUC_{0-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)

Adj geo mean = adjusted geometric mean from model; CI = confidence interval; PK = pharmacokinetic

カミゼストラント 75 mg 及び 300 mg のいずれでも、食後投与と空腹時投与で曝露量は同程度であった。C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC に関する食後投与の空腹時投与に対する幾何平均比（90% CI）は、75 mg 投与でそれぞれ 106.24%（94.33%～119.65%）、110.86%（105.46%～116.54%）、及び 109.79%（104.36%～115.50%）であり、300 mg 投与でそれぞれ 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として、カミゼストラント後期試験用錠剤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薬物動態パラメータを表 6 に要約する。

表 6　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後期試験用錠剤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薬物動態パラメータ（幾何平均値［幾何 CV%］）（D8530C00004 試験、薬物動態解析対象集団）

Regimen Treatment Dose N	A 100 µg [^{14}C] IV fasted (+ Regimen D) 100 µg N=6	D Late Phase tablet (fasted) 75 mg N= 15	A 100 µg [^{14}C] IV fasted (+Regimen G) 100 µg N=7	G Late Phase tablet (fasted) 300 mg N=16
Parameter				
t_{max}[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)
C_{max} (pg*/mL)	866 (54.2)	30.6 (44.1)	863 (45.8)	182 (18.4)
AUC_{0-t} (pg*.h/mL)	1740 (29.0)	568 (34.0)	1700 (19.2) [n=6]	2950 (18.6) [n=15]
AUC (pg*.h/mL)	1950 (29.2)	636 (35.1)	1900 (18.3) [n=6]	3190 (19.2) [n=15]
$t_{1/2}$ (h)	19.332 (24.9)	23.335 (18.3)	16.275 (38.7) [n=6]	21.111 (17.6) [n=15]
λ_z (1/h)	0.03586 (24.9)	0.02970 (18.3)	0.04259 (38.7) [n=6]	0.03283 (17.6) [n=15]
CL[1] (L/h)	51.4 (29.2)	118 (35.1)	52.6 (18.3) [n=6]	94.1 (19.2) [n=15]
V_z[2] (L)	1430 (15.6)	3970 (34.5)	1240 (40.2) [n=6]	2870 (21.1) [n=15]
MRT_{0-t} (h)	15.8 (21.8)	21.208 (6.7)	13.9 (20.6) [n=6]	18.807 (8.9) [n=15]
MRT (h)	23.6 (18.4)	29.977 (15.0)	20.5 (28.9) [n=6]	24.894 (14.9) [n=15]
F AUC_{0-t} (%) [b]	NA	42.680 (37.7, 48.3) [n=6]	NA	56.891 (50.9, 63.6) [n=6]
F AUC(%) [b]	NA	42.5 (36.8, 49.0) [n=6]	NA	55.1 (48.5, 62.5) [n=6]

%CV = coefficient of variation; F = absolute bioavailability; N = number of subjects in the dataset, unless otherwise stated; n = number of subjects with an observation; NA = not applicable

[a] Median (range)

[b] Geometric mean (90% CI)

* ng for the oral doses (Regimen D and Regimen G); [1] CL/F for oral doses; [2] V_z/F for oral doses

[^{14}C]-カミゼストラントマイクロドーズ 100 μg を 15 分間かけて単回静脈内投与（レジメン A）したとき、全ての治験参加者において、初回採血時点で[^{14}C]-カミゼストラントの血漿中濃度が測定可能であった。レジメン D+A 及びレジメン G+A では、t_{max}（中央値）は静脈内投与終了時点であり（それぞれ 0.253 時間及び 0.250 時間）、個々の値の範囲は投与後 0.08～0.33 時間であった。

静脈内投与時の $t_{1/2}$ の幾何平均値は、レジメン D+A で 19.332 時間、レジメン G+A で 16.275 時間であった。75 mg 及び 300 mg 投与時の $t_{1/2}$ は、経口投与時（それぞれ 23.335 時間及び 21.111 時間）と比較して静脈内投与時（それぞれ 19.332 時間及び 16.275 時間）でわずかに短かった。

後期試験用錠剤 75 mg 投与時の AUC_{0-t} 及び AUC に基づく絶対バイオアベイラビリティはいずれも 43%であった。用量を 300 mg に増量したとき、AUC_{0-t} 及び AUC に基づく絶対バイオアベイラビリティはそれぞれ 57%及び 55%に増加した。

2.7.6.2.7.2.3 安全性

健康女性治験参加者において、[^{14}C]-カミゼストラントマイクロドーズ静脈内投与の併用の有無にかかわらず、カミゼストラント 75 mg 及び 300 mg の単回経口投与の忍容性は良好であり、重度若しくは重篤な有害事象又は死亡は認められなかった。

カミゼストラント 75 mg の投与を受けた 2 例で治験薬の投与中止に至った有害事象が認められたが、いずれも治験薬に関連なしと判断された。

全体として、治験薬に関連すると判断された有害事象が認められた治験参加者数は 75 mg 投与時と比較して 300 mg 投与時で多かった（それぞれ 7 例［43.8%］及び 13 例［81.3%］）。最もよく見られた治験薬に関連すると判断された有害事象は視力障害であり、300 mg の投与を受けた全治験参加者のうち 7 例（43.8%）で報告された（75 mg では全体で 2 例［12.5%］）。次いで、ほてりが 75 mg の投与を受けた全治験参加者のうち 5 例（31.3%）（300 mg では全体で 1 例［6.3%］）、頭痛が 300 mg の投与を受けた全治験参加者のうち 4 例（25.0%）（75 mg では全体で 1 例［6.3%］）で報告された。その他の治験薬に関連すると判断された有害事象は、浮動性めまい及び悪心が各投与量でそれぞれ 1 例（6.3%）、口内乾燥が 75 mg の投与を受けた全治験参加者のうち 1 例（6.3%）、並びに寝汗及び嘔吐が 300 mg の投与を受けた全治験参加者のうちのそれぞれ 1 例（6.3%）であった。治験薬に関連すると判断された臨床的に重要な臨床検査値、バイタルサイン、心電図、又は身体所見は認められなかった。

2.7.6.2.7.3 結論

- カミゼストラント 75 mg 投与時の t_{max}（中央値）は、第 I 相試験用錠剤及び液剤（いずれも 6 時間）と比較して後期試験用錠剤（4 時間）でわずかに短かった。
- カミゼストラント 300 mg 投与時の t_{max}（中央値）は、第 I 相試験用錠剤（2 時間）と比較して後期試験用錠剤（4 時間）で長かった。
- カミゼストラント 75 mg 及び 300 mg 投与時の曝露量は、後期試験用錠剤と第 I 相試験用錠剤で同程度であった。
- カミゼストラント 75 mg 投与時の C_{max} 及び AUC は、後期試験用錠剤及び第 I 相試験用錠剤と液剤で同程度であった。
- カミゼストラント 75 mg 及び 300 mg のいずれでも、食後投与と空腹時投与で曝露量は同程度であった。C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC に関する食後投与の空腹時投与に対する幾何平均比の点推定値（90% CI）は、75 mg 投与でそれぞれ 106.24%（94.33%～

119.65%）、110.86%（105.46%～116.54%）、及び 109.79%（104.36%～115.50%）であり、300 mg 投与でそれぞれ 115.89%（104.33%～128.72%）、103.39%（98.74%～108.27%）、及び 102.29%（98.00%～106.76%）であった。

- 健康治験参加者におけるカミゼストラントの忍容性は良好であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。
- 重度若しくは重篤な有害事象又は死亡は認められず、治験薬に関連すると判断された有害事象による試験の早期中止も認められなかった。
- 全体として、カミゼストラント 75 mg 及び 300 mg の投与を受けた治験参加者のそれぞれ 11 例（68.8%）及び 14 例（87.5%）で有害事象が認められ、そのうち、それぞれ 7 例（43.8%）及び 13 例（81.3%）で治験薬に関連すると判断された有害事象が認められた。
- 治験薬に関連すると判断された有害事象の重症度は全て軽度であった。
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図、又は身体所見に治験薬に関連すると判断された臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.2.8 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（D8532C00002 試験）5.3.3.3.1

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
試験実施施設	米国、スロバキア、及びブルガリアの合計 4 施設
試験期間	最初の治験参加者の組入れ日：2023 年 2 月 20 日 最後の治験参加者の最終来院日：2024 年 2 月 22 日

2.7.6.2.8.1 試験方法

目的及び評価項目

表 1　　目的及び評価項目（D8532C00002 試験）

目的	評価項目
主要目的	
AZD9833（以下、「カミゼストラント」）を単回経口投与したときの薬物動態を、中等度又は重度肝機能障害を有する閉経後の女性治験参加者と肝機能正常な閉経後の女性治験参加者とで比較する。	• 薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{last}、及び AUC_{inf}） • その他の薬物動態パラメータ（t_{last}、$t_{1/2}\lambda z$、CL/F、及び V_z/F［必要に応じて］）
副次的目的	
カミゼストラントを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を、中等度又は重度肝機能障害を有する閉経後の女性治験参加者及び肝機能正常な閉経後の女性治験参加者を対象に評価する。	**安全性** • 有害事象及び重篤な有害事象の発現割合 • 臨床的に重要なバイタルサインのベースラインからの変化 • 臨床的に重要な血液生化学的検査値及び血液学的検査値のベースラインからの変化 • 臨床的に重要な心電図（12 誘導心電図の紙及びデジタル記録）のベースラインからの変化（調律、心拍数、伝導、PR 間隔、QRS 間隔、RR 間隔、QT 間隔、QTcF 間隔、及び全体評価） • 臨床的に重要な身体所見 **忍容性** • 治験参加者の意思により試験中止に至った治験薬に関連すると判断された有害事象

AUC_{inf}：無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{last}：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、CL/F：経口クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、PR 間隔：心電図における P 波の開始（心房の脱分極の開始）から QRS 波の開始（心室の脱分極の開始）までの時間、QRS 間隔：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 間隔：心電図における QRS 波の開始から T 波の終了までの時間、QTcF 間隔：Fridericia 式を用いて補正した QT 間隔、RR 間隔：心電図上連続する 2 つの R 波間の間隔、$t_{1/2}\lambda z$：終末相における消失半減期、t_{last}：血漿中濃度が定量可能な最終時間、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_z/F：終末相における見かけの分布容積

試験デザイン

本試験は、カミゼストラント 75 mg を経口投与したときの薬物動態、安全性、及び忍容性を、中等度又は重度肝機能障害を有する閉経後の女性治験参加者と肝機能正常な閉経後の女性治験参加者とで比較して評価する、非盲検非ランダム化多施設共同並行群間比較単回投与試験であった。

肝機能障害の程度は Child-Pugh 分類で判定した。治験参加者は、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。

- グループ 1：対照とする、肝機能が正常な健康治験参加者
- グループ 2：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）
- グループ 3：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）

本試験のグループ 1 には、肝機能障害を有する治験参加者と人口統計学的特性をそれぞれマッチングさせた健康治験参加者（年齢：±10 歳［実際の範囲：-10～+9 歳］、体重［スクリーニング時］：±20%［実際の範囲：-19%～+15%］、及び可能であれば人種［実際は全て白人］）を組み入れた。肝機能が正常な治験参加者を同一の肝機能障害グループ内で複数の治験参加者とマッチングさせることは許容されなかったが、異なる肝機能障害グループで各 1 例の治験参加者とマッチングさせることは許容された。

治験参加者候補は、治験薬投与前 21 日以内にスクリーニングし、適格性を確認した。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。血漿中カミゼストラント濃度測定用の血液試料は、投与 96 時間後まで採取した。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。安全性及び忍容性を評価するため、試験期間を通じて、身体所見、12 誘導心電図、バイタルサインの測定、臨床検査、及び有害事象のモニタリングを実施した。

対象治験参加者及び例数

本試験では、治験実施計画書に定めた適格性基準に従って、スクリーニング時に中等度又は重度の肝機能障害を有する年齢 50～75 歳、体重 50～100 kg、BMI 19.0～35.0 kg/m^2 の閉経後女性を対象治験参加者とした。治験参加者は、肝機能障害に関連する特定の選択基準を除き、スクリーニング時及び／又は入院時（Day -1）に、既往歴、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見に基づき治験責任（分担）医師により全般的に健康状態が良好と判断された者とした。肝機能障害の重症度評価は、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）のガイダンスで推奨されている Child-Pugh 分類を用いた。

肝機能障害を有するグループと肝機能正常グループの薬物動態を比較する際の交絡因子の影響を最小限にするため、対照とする健康治験参加者（グループ 1）は、登録された肝機能障害を有する治験参加者の人口統計学的特性（年齢［±10 歳］、体重［±20%、スクリーニング時］、及び人種［可能であれば］）にマッチングさせた。

統計学的な計算に基づく例数の設定は行わなかった。肝機能障害を有する各グループの治験参加者数は、実際の運用を考慮し、FDA の「Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labelling (2003)」及び EMA の「Committee for Medicinal Products for Human Use Guideline on the Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Patients with Impaired Hepatic Function (2005)」に基づき決定した。

治験薬、用量、投与方法

治験薬であるカミゼストラント 75 mg 錠は、アストラゼネカ社が提供した。

投与前夜の深夜 0 時から絶食後、Day 1 の朝に、カミゼストラント 75 mg 1 錠を単回投与した。

投与期間

単回投与

統計手法

アストラゼネカ社の標準手順に従い、薬物濃度データ及び薬物動態パラメータを表及び図で示した。

主要な薬物動態パラメータである AUC_{inf}、AUC_{last}、及び C_{max} は、データを自然対数に変換後、肝機能に基づいたグループを固定効果とした分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。その結果は、指数関数により逆変換して示した。幾何最小二乗平均値、肝機能正常グループに対する中等度肝機能障害グループ及び重度肝機能障害グループの幾何最小二乗平均値の比、並びにそれらの両側 90% CI を示した。

安全性データは一覧表に示し、要約した。

2.7.6.2.8.2 試験成績

2.7.6.2.8.2.1 治験参加者の内訳及び人口統計学的特性

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、いずれも試験を完了した。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し試験を完了するために、肝機能が正常な治験参加者を 8～14 例登録することとした。全体として、41 例がスクリーニングに同意し、そのうち 22 例に治験薬を投与した（肝機能正常グループ：8 例、中等度の肝機能障害を有するグループ：8 例、重度の肝機能障害を有するグループ：6 例）。

治験薬を投与された 22 例全例が試験を完了した。

2.7.6.2.8.2.2 薬物動態

推測統計による解析に基づくカミゼストラントの曝露量（AUC_{inf}、AUC_{last}、及び C_{max}）は、肝機能正常グループと比較して、中等度の肝機能障害を有するグループで 2.3～2.7 倍、重度の肝機能障害を有するグループで 3.1～3.8 倍高く、いずれの 90% CI も 1 を含まなかった。

2.7.6.2.8.2.3 安全性

治験薬を投与された 22 例中 3 例（13.6%）に有害事象が認められ、いずれも軽度（有害事象共通用語規準［CTCAE］グレード 1）であった。このうち 1 例（4.5%）に頭痛が発現し、カミゼストラントに関連すると判断された。死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。試験期間中に臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体所見に臨床的に意味のある所見は認められなかった。

各グループの治験参加者数が少なかったため、カミゼストラント 75 mg の単回投与後に、肝機能正常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明らかな安全性の差は認められなかった。臨床検査値でも明らかな差は認められなかった。

2.7.6.2.8.3 結論

薬物動態

- カミゼストラントの曝露量は、肝機能正常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。
- 肝代謝は、カミゼストラントの主要な消失経路である。肝機能障害の影響を検討した本試験では、カミゼストラント 75 mg を単回投与したときの曝露量（AUC 及び C_{max}）は、肝機能正常治験参加者と比較して中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B）を有する治験参加者で 2.3～2.7 倍、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス C）を有する治験参加者で 3.1～3.8 倍高かった。
- Child-Pugh スコア、アルブミン値、又はビリルビン値とカミゼストラントの曝露量（AUC_{inf} 及び C_{max}）との間に明らかな傾向は認められなかった。

安全性

- 肝機能正常治験参加者及び中等度又は重度の肝機能障害を有する治験参加者に対するカミゼストラント 75 mg 単回投与の忍容性プロファイルは許容可能であった。
- カミゼストラント 75 mg を単回投与したときの安全性において、肝機能正常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明らかな差は認められなかった。
- 本試験において、カミゼストラントの新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.7.6.2.9 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 期固定順序第 I 相試験（D8532C00003 試験）5.3.3.4.1

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 期固定順序第 I 相試験
試験実施施設	英国の 1 施設
試験期間	最初の治験参加者の初回来院日：2022 年 10 月 4 日 最後の治験参加者の最終来院日：2022 年 12 月 28 日

2.7.6.2.9.1 試験方法

目的

主要目的

AZD9833（以下、「カミゼストラント」）の薬物動態にイトラコナゾールが及ぼす影響を評価する。

副次的目的

カミゼストラント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安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的

血漿中 coproporphyrin 1 濃度にカミゼストラントが及ぼす影響を検討する。なお、本探索的目的の結果は本概要に記載しない。

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た単施設、非盲検、固定順序試験であった。

本試験は、以下の期間で構成された。

- スクリーニング期間：28 日
- 第 1 期：
  - Day -1 に、適格治験参加者は実施医療機関に入院した。Day 1 に、カミゼストラント 75 mg を単回経口投与した。Day 1 の投与前及び投与 4 時間後に、血漿バイオマーカーである coproporphyrin 1 解析用の血液試料を 1 回採取した。Day 1 の投与前から投与後 72 時間まで（Day 1～4）、血漿中カミゼストラント濃度測定用に血液試料を採取した。
  - 第 1 期及び第 2 期の間には、7～10 日間の休薬期間を設定した。
- 第 2 期：

  - Day -1 に、治験参加者は実施医療機関に入院した。Day 1 の朝及び夕方に各 1 回、イトラコナゾール 200 mg を経口投与した。Day 2 及び 3 は朝のみ、イトラコナゾール 200 mg を経口投与した。
  - 治験参加者は、第 3 期の Day 4 まで入院を継続した。
- 第 3 期：
  - 第 3 期は第 2 期の直後に実施した。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 をそれぞれ経口投与した。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（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。
- 追跡調査来院：第 3 期の血漿中カミゼストラント濃度測定用の最終採血から 7～14 日後

対象治験参加者及び例数

本試験の対象治験参加者は、50～70 歳で、BMI が 19～35 kg/m^2、及び体重が 50～100 kg の閉経後の健康な女性とした。

試験中止の可能性を考慮し、14 例を組み入れる計画とした。本試験の予定治験参加者数は、治験薬及び試験手順への曝露を極力減らしながらも、主要目的に関するデータを十分に得られるように設定した。

治験参加者数は、各投与において予測される個体内変動及び期待される精度に基づいて算出した。結果は、AUC 及び C_{max} に関する投与間の幾何平均比（推定値）並びに関連する 90% CI に基づいて解釈した。真の個体内変動係数（CV%）が 25%の場合、評価可能な治験参加者数が 11 例であれば、80%以上の確率で相対精度（90% CI の上限と下限の比）1.56 が得られると予測された。このとき、観察された比が 1.00 であれば、90% CI は 0.80～1.25 となる。

治験薬

- カミゼストラント：75 mg 錠
- イトラコナゾール：100 mg カプセル

投与期間

各治験参加者の試験参加期間は、約 8 又は 9 週間（28 日間のスクリーニング期間を含む）であった。

評価基準

<u>薬物動態パラメータ</u>

- 主要な薬物動態パラメータ：カミゼストラントの AUC_{inf}、AUC_{last}、及び C_{max}
- その他の薬物動態パラメータ：t_{max}、$t_{1/2}\lambda z$、λz、CL/F、及び V_z/F

<u>安全性評価項目</u>

- 有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象
- 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査）
- バイタルサイン（仰臥位での脈拍数及び血圧）

- 12 誘導心電図（安静時）
- 身体所見

統計手法

薬物動態パラメータは、薬物動態解析対象集団を対象として解析した。カミゼストラントの薬物動態パラメータである AUC_{inf}、AUC_{last}、及び C_{max} は、その値を自然対数に変換後、投与法を固定効果、治験参加者を変量効果とする分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。幾何最小二乗平均値及びその両側 95% CI、並びに試験投与（カミゼストラント及びイトラコナゾールの併用投与）と対照投与（カミゼストラント単剤投与）の幾何最小二乗平均値の比及びその両側 90% CI の推定値を示した。その他の薬物動態パラメータは記述統計量で要約した。

安全性評価項目は、安全性解析対象集団を対象として解析した。全ての安全性データ（規定来院及び規定外来院）は一覧表で示した。連続変数については、記述統計量（治験参加者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、及び最大値）を用いて投与期別に要約した。カテゴリー変数については、投与／用量別に頻度表（頻度及びその割合）を算出した。

有害事象は、MedDRA を用いて PT 別及び SOC 別に要約した。また、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧表を作成し、有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び重度の有害事象が認められた治験参加者数を要約した。治験薬の投与前に認められた有害事象は別に報告した。

バイタルサイン、臨床検査、及び心電図データは表及び一覧表で示した。ベースライン時と比較して、新たに発現又は悪化した臨床的に重要な医学的／身体的異常所見を有害事象として報告した。各規定評価時点の測定値を要約した。ベースラインが定義されている場合、ベースラインからの変化量（及び／又は変化率）も併記した。臨床検査値は国際単位系を用いて報告した。

安全性に関する臨床検査値の基準値外の値には治験参加者別の一覧表でフラグを付け、合意した基準値範囲（例：臨床検査値の範囲）を用いて記述的に要約した。

2.7.6.2.9.2 試験成績

2.7.6.2.9.2.1 治験参加者の内訳及び人口統計学的特性

合計 14 例が組み入れられ、治験薬の投与を受けた。そのうち 14 例全例が試験を完了した。

治験参加者は全て女性で、年齢の中央値は 60 歳（範囲：5[redacted]～6[redacted] 歳）であった。治験参加者の大部分は白人（12 例［85.7%］）であり、全て非ヒスパニック／ラテン系であった。

身長の中央値は 164.0 cm（範囲：158～169 cm）、体重の中央値は 66.90 kg（範囲：53.0～84.6 kg）、及び BMI の中央値は 25.09 kg/m^2（範囲：20.2～31.3 kg/m^2）であった。治験参加者のベースライン特性に関する結果は、本試験の対象集団として予測されたものであった。

2.7.6.2.9.2.2 薬物動態

イトラコナゾールと併用投与したとき、カミゼストラントの曝露量（C_{max}、AUC_{last}、及び AUC_{inf}）はそれぞれ 37%、74%、及び 90%増加した。

カミゼストラントの t_{max}（中央値）は、カミゼストラント単剤投与時で 3.83 時間、イトラコナゾールとの併用投与時で 4.16 時間であり、投与間で同程度であった。

2.7.6.2.9.2.3 安全性

試験期間中、死亡、重篤な有害事象、又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。血液学的検査若しくは血液生化学的検査、バイタルサイン、又は心電図に臨床的に重要な経時的傾向は認められなかった。

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忍容性は良好であり、安全性の懸念は認められなかった。

2.7.6.2.9.3 結論

- イトラコナゾールと併用投与したとき、カミゼストラントの曝露量（C_{max}、AUC_{last}、及び AUC_{inf}）は、それぞれ 37%、74%、及び 90%増加した。
- 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忍容性は良好であり、安全性の懸念は認められなかった。

2.7.6.2.10 閉経後の健康女性治験参加者を対象として、[^{14}C]-カミゼストラント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（D8532C00005 試験）5.3.3.1.1

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
試験実施施設	英国の 1 施設
試験期間	最初の治験参加者のスクリーニング日：2022 年 5 月 10 日 最後の治験参加者の最終来院日：2022 年 6 月 20 日

2.7.6.2.10.1 試験方法

目的

本試験の主要目的は以下のとおりであった。

- [^{14}C]-AZD9833（以下、「[^{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。

本試験の副次的目的は以下のとおりであった。

- [^{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。
- カミゼストラントの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、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。

各治験参加者には、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）を空腹時に単回経口投与した。

4 例以上の治験参加者のデータを確保するため、閉経後の健康女性治験参加者 6 例を組み入れた。評価可能例は、治験薬投与後最大 7 日間のマスバランス及び薬物動態評価用試料が得られた治験参加者、総放射能回収率が 90%を超えた治験参加者、又は連続した 2 日間の排泄物中の回収率が投与量の 1%未満となった治験参加者（いずれか最も早く認められた時点）と定義した。

スクリーニング来院時（Day -28～Day -2）に予備的スクリーニングを実施した。治験参加者は、投与前日（Day -1）の夕方に入院した。Day 1 の朝、一晩（8 時間以上）絶食後に治験薬を投

与した。治験参加者は、治験薬投与から最長 168 時間後（Day 8）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。そのため、予定された入院期間の完了前に、治験参加者が一斉に退院する場合が想定された。退院基準を満たした又は予定された入院期間を完了した場合、進行中の 24 時間の採取期間が完了した時点で、全ての試料（血液、尿、及び糞便）の採取を終了し、退院時評価を実施した。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。延長した入院期間では、尿及び／又は糞便試料のみ採取することとした。Day 10 の朝までに退院基準を満たさなかった、又は入院期間の延長が不適切若しくは不要と判断された場合、治験責任（分担）医師の判断で、尿及び／又は糞便試料の自宅採取を治験参加者に依頼することとした。

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）。

対象治験参加者及び例数

本試験の対象治験参加者は、スクリーニング時の年齢が 50～70 歳、BMI が 19.0～35.0 kg/m^2、及び体重が 50～100 kg の閉経後の健康な女性とした。

本試験には 6 例を組み入れる計画とした。

治験薬、用量、投与方法

全ての治験参加者に[^{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）を空腹時に単回経口投与した。

経口液剤を水（投与に用いた水及び経口液剤の容器を洗い込んだ水を含む）とともに合計 240 mL となるように投与した。治験薬投与時、必要に応じて水 50 mL を追加した。

投与期間

[^{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）を単回投与した。

評価基準

<u>マスバランス</u>

算出したマスバランスパラメータを表 1 に示す。

表 1　　マスバランスパラメータ（D8532C00005 試験）

Parameter	Definition
$A_{e(urine)}$ (mg equivalents)	Amount of TR excreted in urine
$F_{e(urine)}$ (%)	Amount of TR excreted in urine expressed as a percentage of the radioactive dose administered
$CumA_{e(urine)}$ (mg equivalents)	Cumulative amount of TR excreted in urine
$CumF_{e(urine)}$ (%)	Cumulative amount of TR excreted in urine expressed as a percentage of the radioactive dose administered
$A_{e(faeces)}$ (mg equivalents)	Amount of TR excreted in faeces
$F_{e(faeces)}$ (%)	Amount of TR excreted in faeces expressed as a percentage of the radioactive dose administered
$CumA_{e(faeces)}$ (mg equivalents)	Cumulative amount of TR excreted in faeces

表 1　　マスバランスパラメータ（D8532C00005 試験）

Parameter	Definition
$CumF_{e(faeces)}$ (%)	Cumulative amount of TR excreted in faeces expressed as a percentage of the radioactive dose administered
$A_{e(total)}$ (mg equivalents)	Amount of TR excreted in urine and faeces combined
$F_{e(total)}$ (%)	Amount of TR excreted in urine and faeces combined expressed as a percentage of the radioactive dose administered
$CumA_{e(total)}$ (mg equivalents)	Cumulative amount of TR excreted in urine and faeces combined
$CumF_{e(total)}$ (%)	Cumulative amount of TR excreted in urine and faeces combined expressed as a percentage of the radioactive dose administered

薬物動態

カミゼストラントの血漿中及び尿中の薬物動態パラメータ、並びに総放射能の血漿中及び全血中の薬物動態パラメータは、可能かつ適切な場合、[redacted]ソフトウェア（v[redacted]、[redacted].、米国）を用いて、ノンコンパートメント解析により治験参加者別に算出した。カミゼストラントの尿中薬物動態パラメータは、SAS を用いて治験参加者及び採取期間別に算出した。

算出した薬物動態パラメータ及びその定義を表 2 に示す。また、血漿中総放射能濃度に対する全血中総放射能濃度の比を算出した。

表 2　　血漿中、全血中、及び尿中の薬物動態パラメータ（D8532C00005 試験）

Parameter	Definition
t_{lag} (h)	Time prior to the first measurable concentration
t_{max} (h)	Time of maximum observed concentration
C_{max} (ng/mL)	Maximum observed concentration
$AUC_{0\text{-}96}$ (ng.h/mL)	Area under the curve from time 0 to 96 h post-dose
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng.h/mL)	Area under the curve (AUC) from time 0 to the time of the last measurable concentration
AUC (ng.h/mL)	AUC from time 0 extrapolated to infinity
$AUC_{\%extr}$[a] (%)	AUC from time of the last measurable concentration to infinity as a percentage of the AUC extrapolated to infinity
$t_{1/2}$ (h)	Terminal elimination half-life
λ_z (1/h)	First order rate constant associated with the terminal (log-linear) portion of the curve
CL/F (mL/min)	Total body clearance calculated after a single extravascular administration where F (fraction of dose bioavailable) is unknown
CL_R (mL/min)	Renal clearance calculated using plasma AUC
V_z/F (L)	Apparent volume of distribution based on the terminal phase calculated using AUC after a single extravascular administration where F (fraction of dose bioavailable) is unknown
$MRT_{0\text{-}t}$ (h)	Mean residence time from time 0 to time of the last measurable concentration
MRT (h)	Mean residence time from time 0 extrapolated to infinity
A_e (mg equivalents)	Amount of AZD9833 excreted in urine
F_e (%)	Amount of AZD9833 excreted in urine expressed as a percentage of the radioactive dose administered

表 2　　血漿中、全血中、及び尿中の薬物動態パラメータ（D8532C00005 試験）

Parameter	Definition
$CumA_e$ (mg equivalents)	Cumulative amount of AZD9833 excreted in urine
$CumF_e$ (%)	Cumulative amount of AZD9833 excreted in urine expressed as a percentage of the radioactive dose administered
λ_z lower[a] (h)	Lower limit on time for values to be included in the calculation of λ_z
λ_z upper[a] (h)	Upper limit on time for values to be included in the calculation of λ_z

[a] These values were listed but omitted from the descriptive statistics.

代謝物プロファイルの評価及び代謝物の同定

代謝物プロファイルの評価及び代謝物の同定には、血漿、尿、及び糞便試料を用いた。代謝物プロファイルの評価及び代謝物の同定の結果は本概要に記載しない。

安全性

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査）、バイタルサイン、心電図、並びに身体所見とした。

統計手法

本試験では記述統計量を用いて要約することが適切であると考えられたことから、安全性、薬物動態、又はマスバランスに関するデータについて、検定を用いた統計解析は実施しなかった。

2.7.6.2.10.2 試験成績

2.7.6.2.10.2.1　治験参加者の内訳及び人口統計学的特性

合計 6 例を組み入れ、全例が試験を完了した。試験を中止した治験参加者はいなかった。6 例全例をマスバランス、薬物動態、及び安全性解析対象集団とした。

治験参加者の年齢は 5[redacted]～6[redacted] 歳であった。大分部が白人（5 例［83.3%］）であり、1 例（16.7%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。ヒスパニック又はラテン系はいなかった。スクリーニング時、全ての治験参加者の BMI は治験実施計画書で規定された基準値範囲内であり、体重は 50～100 kg であった。

2.7.6.2.10.2.2　マスバランス

[^{14}C]-カミゼストラント 75 mg を単回経口投与したとき、試料採取期間の終了時点（治験薬投与後 432 時間）までに総放射能の 82.0%（平均値）が尿糞便中（約 16.8%が尿中、約 65.1%が糞便中）に回収された。治験薬投与後最初の 24 時間以内では、総放射能の約 9.5%が尿中に、約 0.6%が糞便中に回収された。

2.7.6.2.10.2.3　薬物動態

[^{14}C]-カミゼストラント 75 mg を単回投与したときの血漿中及び全血中の主要な薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数［CV%］）を表 3 に要約する。

表 3 [^{14}C]-カミゼストラント 75 mg を単回経口投与したときの血漿中及び全血中の薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何 CV%）（D8532C00005 試験、薬物動態解析対象集団）

Analyte Matrix	AZD9833 Plasma	Total Radioactivity Plasma	Total Radioactivity Whole Blood
Parameter	N=6	N=6	N=6
t_{lag}[a] (h)	0.000 (0.00-0.00)	0.000 (0.00-0.00)	0.000 (0.00-0.00)
t_{max}[a] (h)	4.508 (2.00-6.17)	4.008 (4.00-6.17)	4.000 (4.00-4.02)
C_{max} (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
AUC_{0-t} (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]
$t_{1/2}$ (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
V_z/F (L)	3470 (18.2)	N/A	N/A

[a] Median (range)
[b] Units for total radioactivity are ‘ng equivalent.’

[^{14}C]-カミゼストラント 75 mg を単回経口投与したとき、血漿中カミゼストラント濃度の t_{max}（中央値）は 4.51 時間であった。その後血漿中カミゼストラント濃度は低下し、$t_{1/2}$ は 27.1 時間であった。腎クリアランスの幾何平均値は 66.8 mL/min であり、カミゼストラントは腎臓で能動分泌されることが示唆された。投与量のうち約 4.8%が未変化体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 は総放射能の AUC の約 8.4%であり、総放射能の $t_{1/2}\lambda z$ の幾何平均値はカミゼストラントの $t_{1/2}\lambda z$ よりも長かったことから、循環血漿中にはより長い $t_{1/2}\lambda z$ を持つ成分／未同定の代謝物が存在する可能性が示唆された。総放射能の血漿中濃度に対する全血中濃度比の幾何平均は 0.657～0.909 であり、全血中の細胞成分への放射能の分配に選択性はないことが示された。この総放射能の比に顕著な時間依存的な差は認められなかった。

2.7.6.2.10.2.4 安全性

閉経後の健康女性治験参加者に対する[^{14}C]-カミゼストラント 75 mg 単回経口投与の忍容性は良好であった。重篤な有害事象、死亡、又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。[^{14}C]-カミゼストラントに関連すると判断された有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及び身体所見に臨床的に重要な所見は認めらなかった。

2.7.6.2.10.3 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、試料採取期間（432 時間）において放射能の 82.0%（平均値）が尿糞便中に回収された。

- 総放射能の大部分（65.1%）は糞便中に回収され、経口投与後の主要排泄経路は糞便中排泄であることが示された。
- 糞便中回収量の 14.3%のみが治験薬投与後最初の 48 時間に排泄され、大半は治験薬投与後 48～192 時間に排泄された。この点から、糞便中回収物の大部分は胆汁中排出に起因するものであり、カミゼストラントは消化管吸収の低い薬物ではないことが示唆された。
- 投与量のうち、約 4.8%が未変化体（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 は総放射能の AUC の 8.4%であった。
- 総放射能の血漿中濃度に対する全血中濃度比の幾何平均より、全血中の細胞成分への放射能の分配に選択性はないことが示された。この総放射能の比に顕著な時間依存的な差は認められなかった。
- 本試験の条件下において、閉経後の健康女性治験参加者に対する[^{14}C]-カミゼストラントの単回経口投与は安全かつ忍容性は良好であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.7.6.2.11 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及びカルバマゼピン（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（D8532C00006 試験）

5.3.3.4.2, 5.3.3.4.4

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）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及びカルバマゼピン（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
試験実施施設	英国の 1 施設
試験期間	パート A 最初の治験参加者の初回来院日：2024 年 8 月 27 日 最後の治験参加者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 パート B 最初の治験参加者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の治験参加者の最終来院日：2025 年 8 月 20 日

2.7.6.2.11.1 試験方法

目的

パート A：

主要目的

- 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単回経口投与時の主要な薬物動態パラメータに及ぼす影響を評価する。

副次的目的

- 閉経後の健康女性治験参加者を対象に、カミゼストラントがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を詳細に検討する。
- 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単剤投与時及びミダゾラムとの併用投与時の安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的

- ミダゾラム投与前の血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度を評価する。
- 血漿から抽出した DNA を用いて、吸収、分布、代謝、及び排泄に関連する遺伝子多型が治験薬の吸収、分布、代謝、及び排泄に及ぼす影響を検討する（なお、本結果は本概要に記載しない）。

- 本試験のデータを用いて PBPK モデルを構築し、カミゼストラントの曝露量と薬物相互作用との関連性を探索する。カミゼストラントの開発、添付文書、及び規制当局との協議に本モデルを活用する可能性もある（なお、本結果は本概要に記載しない）。

パート B：

主要目的

- 閉経後の健康女性治験参加者を対象に、カルバマゼピンの反復経口漸増投与がカミゼストラント単回経口投与時の薬物動態パラメータに及ぼす影響を評価する。

副次的目的

- 閉経後の健康女性治験参加者を対象に、カルバマゼピンがカミゼストラントの薬物動態に及ぼす影響を詳細に検討する。
- 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単剤投与時及びカルバマゼピンとの併用投与時の安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的

- カミゼストラント投与前の血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度を評価する。
- 第 2 期の Day 13 に血漿試料を採取し、1 日 2 回反復投与後のカルバマゼピンの薬物動態を評価する。

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に、単施設にて実施された、非盲検、固定順序、2 パート（パート A 及びパート B）、DDI 試験であった。パート A では、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を評価した。パート B では、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。治験薬投与前の Day 1 に、治験参加者を 2 パートのいずれかに割り当てた。パート A に組み入れられた治験参加者は、パート B にも続けて参加することが可能であった。

パート A：

パート A は、スクリーニング期間（最長 42 日間）、3 つの投与期（治験参加者は治験薬投与前［Day -1］から、カミゼストラント薬物動態評価用試料の最終採取［Day 8、第 3 期の終了時］まで、実施医療機関に入院した）、及び追跡調査来院（治験参加者は第 3 期のカミゼストラント薬物動態評価用試料の最終採取から 7 日後［±2 日］に実施医療機関に再度来院した）から構成された。第 1 期では、Day 1 にミダゾラム 1 mg を単回経口投与した。第 2 期では、Day 2～Day 6 にカミゼストラント 75 mg を 1 日 1 回経口投与し、定常状態とした。第 3 期では、Day 7 にミダゾラム 1 mg 及びカミゼストラント 75 mg を単回経口投与し、Day 7～Day 8 に薬物動態評価用試料を採取した。

パート B：

パート B は、スクリーニング期間（最長 42 日間）、2 つの投与期（治験参加者は治験薬投与前［Day -1］から、カミゼストラント薬物動態評価用試料の最終採取［Day 16、第 2 期の終了時］まで、実施医療機関に入院した）、及び追跡調査来院（治験参加者は第 2 期のカミゼストラント

薬物動態評価用試料の最終採取から 7 日後［±2 日］に実施医療機関に再度来院した）から構成された。第 1 期では、カミゼストラント 75 mg を単回経口投与し、Day 1～Day 4 に薬物動態評価用試料を採取した。第 1 期の直後の第 2 期では、Day 4～Day 6 にカルバマゼピン 100 mg（低用量）、Day 7～Day 9 にカルバマゼピン 200 mg（中用量）、Day 10～Day 15 にカルバマゼピン 300 mg（高用量）をそれぞれ 1 日 2 回経口投与した。Day 13 にカミゼストラント 75 mg を朝に単回経口投与し、投与から 72 時間後（Day16）まで薬物動態評価用試料を採取した。

対象治験参加者及び例数

パート A：

本試験の対象治験参加者は、スクリーニング来院時に閉経後であることが確認でき（閉経後とは、他の医学的又は外科的要因がなく無月経が 12 カ月以上続いた状態で、卵胞刺激ホルモン値が 30 IU/L 以上を示すことで確定される）、カニューレ挿入又は静脈穿刺の繰り返しに耐え得る、同意取得時の年齢が 50～70 歳、BMI が 19～35 kg/m^2、及び体重が 50～100 kg の健康な女性とした。

治験参加者数は、各パート内で予測される個体内変動及び期待される精度に基づいて算出した。結果は、AUC 及び C_{max} の幾何平均比（推定値）並びに関連する 90% CI に基づいて解釈した。評価可能な治験参加者を 17 例以上確保するために、本試験のパート A には 22 例を組み入れる計画とした。

ミダゾラムに関する文献に基づくと、ミダゾラムの真の個体内変動係数（CV%）が 30%の場合、評価可能な治験参加者数が 17 例であれば、相対精度（90% CI の上限と下限の比）1.5 が得られると予測された。このとき、観察された幾何平均比が 2 であれば、90% CI が 1.64～2.44 となる。

カミゼストラントの真の個体内 CV%が 30%の場合、評価可能な治験参加者数が 14 例であれば、80%以上の確率で相対精度（90% CI の上限と下限の比）1.56 が得られると予測された。このとき、観察された幾何平均比が 1 であれば、90% CI が 0.80～1.25 となる。

パート B：

本試験の対象治験参加者は、スクリーニング来院時に閉経後であることが確認でき（閉経後とは、他の医学的又は外科的要因がなく無月経が 12 カ月以上続いた状態で、卵胞刺激ホルモン値が 30 IU/L 以上を示すことで確定される）、カニューレ挿入又は静脈穿刺の繰り返しに耐え得る、同意取得時の年齢が 50～65 歳、BMI が 19～35 kg/m^2、及び体重が 50～100 kg の健康な女性とした。

治験参加者数は、各パート内で予測される個体内変動及び期待される精度に基づいて算出した。結果は、AUC 及び C_{max} の幾何平均比（推定値）並びに関連する 90% CI に基づいて解釈した。評価可能な治験参加者 14 例以上を確保するために、本試験のパート B には、治験参加者の脱落の可能性、及び特にカルバマゼピンに関連する有害事象による治験薬の投与中止を考慮して、28 例を組み入れる計画とした。

カミゼストラントの真の個体内 CV%が 30%の場合、評価可能な治験参加者数が 14 例であれば、80%以上の確率で相対精度（90% CI の上限と下限の比）1.56 が得られると予測された。このとき、観察された幾何平均比が 1 であれば、90% CI が 0.80～1.25 となる。

治験薬

パートＡ：

- カミゼストラント：75 mg 錠
- ミダゾラム：1 mg シロップ

パートＢ：

- カミゼストラント：75 mg 錠
- カルバマゼピン：100 mg 錠

投与期間

パートＡ：

- カミゼストラント：第 2 期では 5 日間（Day 2～Day 6）にわたり 1 日 1 回投与、第 3 期では Day 7 に単回投与した。
- ミダゾラム：第 1 期では Day 1、第 3 期では Day 7 に単回投与した。

パートＢ：

- カミゼストラント：2 回の単回投与、第 1 期では Day 1 に 1 回、第 2 期では Day 13 に 1 回行った。
- カルバマゼピン：第 2 期では Day 4～Day 15 にわたり 1 日 2 回投与した。

評価基準

パートＡ：

薬物動態パラメータ

- 主要薬物動態パラメータ：ミダゾラムの AUC_{inf}、AUC_{last}、及び C_{max}
- 副次薬物動態パラメータ：ミダゾラムの t_{max}、$t_{1/2}\lambda_z$、λ_z、CL/F、及び V_z/F、並びにカミゼストラント濃度

安全性評価項目

有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン（仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、口腔温、及び酸素飽和度）、12 誘導心電図、臨床検査値、並びに身体所見

探索的評価項目

薬物動態パラメータ：4β-ヒドロキシコレステロール

パートＢ：

薬物動態パラメータ

- 主要薬物動態パラメータ：カミゼストラントの AUC_{inf}、AUC_{last}、及び C_{max}
- 副次薬物動態パラメータ：カミゼストラントの t_{max}、$t_{1/2}\lambda_z$、λ_z、CL/F、及び V_z/F

安全性評価項目

有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン（仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、及び口腔温）、12 誘導心電図、臨床検査値、並びに身体所見

探索的評価項目

薬物動態パラメータ：4β-ヒドロキシコレステロール、及びカルバマゼピンの薬物動態

統計手法

パートＡ：

薬物動態

薬物動態パラメータは、薬物動態解析対象集団を対象に解析した。薬物動態解析対象集団には、カミゼストラント又はミダゾラムが 1 回以上投与され、評価可能な薬物濃度測定結果（初回投与後に定量下限未満を示した結果も含む）が 1 時点以上で得られた全ての治験参加者を含めた。

ミダゾラム及びカミゼストラント濃度の薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法を用いて、アストラゼネカ社の基準に従い算出した。カミゼストラント及びミダゾラムの血漿中濃度並びに薬物動態パラメータについて一覧表で示し、必要に応じて図示した。また、記述統計量で要約した。一覧表、記述統計量、及び図に関する個々の定量下限未満の濃度の取扱い、並びに血漿中濃度及び薬物動態パラメータデータに関する精度や四捨五入のルールも規定した。

安全性

安全性解析対象集団には、治験薬を 1 回以上投与され、使用可能な投与後の安全性データが得られた全ての治験参加者を含めた。

特に記載のない限り、全ての人口統計学的特性データ及び治験参加者の内訳データは安全性解析対象集団を用いて示し、同様に、全ての安全性解析には安全性解析対象集団を用いた。また、治験薬の曝露量についても、安全性解析対象集団を用いて示した。全ての有害事象は MedDRA を用いてコード化し、治験参加者毎に一覧表で示した。全ての表（ただし、件数集計を除く）では、MedDRA を用いて SOC 別及び／又は PT 別に示した。初回投与前に発現した有害事象は、要約表から除外した。

臨床検査値は、再測定／規定外の測定を含め、治験参加者毎に、測定時点別に一覧表で示した。安全性解析対象集団における臨床検査値の経時的変化は、治験薬別に要約表で示した。バイタルサイン値の経時的変化は、治験薬別及び測定時点別に記述統計量で示した。12 誘導心電図の経時的変化も要約した。また、身体所見は各治験参加者の病歴として記録した。

パートＢ：

薬物動態

薬物動態解析対象集団には、カミゼストラント又はカルバマゼピンが 1 回以上投与され、評価可能な薬物濃度測定結果（初回投与後に定量下限未満を示した結果も含む）が 1 時点以上で得られた全ての治験参加者を含めた。

カミゼストラント及びカルバマゼピン濃度の薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法を用いて、アストラゼネカ社の基準に従い算出した。カミゼストラント及びカルバマゼピンの血漿中濃度並びに薬物動態パラメータについて一覧表で示し、必要に応じて図示した。また、記述

統計量で要約した。一覧表、記述統計量、及び図に関する個々の定量下限未満の濃度の取扱い、並びに血漿中濃度及び薬物動態パラメータデータに関する精度や四捨五入のルールも規定した。

安全性

安全性解析対象集団には、治験薬を 1 回以上投与され、使用可能な投与後の安全性データが得られた全ての治験参加者を含めた。

特に記載のない限り、全ての人口統計学的特性データ及び治験参加者の内訳データは安全性解析対象集団を用いて示し、同様に、全ての安全性解析には安全性解析対象集団を用いた。また、治験薬の曝露量についても、安全性解析対象集団を用いて示した。全ての有害事象は MedDRA を用いてコード化し、治験参加者毎に一覧表で示した。全ての表（ただし、件数集計を除く）では、MedDRA を用いて SOC 別及び／又は PT 別に示した。初回投与前に発現した有害事象は、要約表から除外した。

臨床検査値は、再測定／規定外の測定を含め、治験参加者毎に、測定時点別に一覧表で示した。安全性解析対象集団における臨床検査値の経時的変化は、治験薬別に要約表で示した。バイタルサイン値の経時的変化は、治験薬別及び測定時点別に記述統計量で示した。12 誘導心電図の経時的変化も要約した。また、身体所見は各治験参加者の病歴として記録した。

2.7.6.2.11.2 試験成績

2.7.6.2.11.2.1 治験参加者の内訳及び人口統計学的特性

パート A：

23 例の治験参加者が投与に割り当てられ、そのうち 22 例（95.7%）が試験を完了した。

治験参加者は全て女性で、大部分は白人（20 例［87.0%］）であった。ベースライン値は選択基準の範囲内であった。

パート B：

23 例の治験参加者が投与に割り当てられ、そのうち 18 例（78.3%）が試験を完了した。

治験参加者は全て女性で、大部分は白人（19 例［82.6%］）であった。

2.7.6.2.11.2.2 薬物動態

パート A：

第 3 期におけるカミゼストラント濃度の幾何平均値は、投与前が 16.87 ng/mL、投与 3 時間後が 51.17 ng/mL であり、治験参加者はミダゾラムの併用投与時に、カミゼストラントの定常状態に達していたことが確認された。

ミダゾラム経口投与後の t_{max} の中央値は、単剤投与時には投与後 0.50 時間、カミゼストラントとの併用投与時には投与後 0.63 時間であり、いずれの投与においても個々の t_{max} の推定値は 0.25～1 時間の範囲内であった。血漿中ミダゾラムの濃度は C_{max} に達した後に低下し、$t_{1/2}\lambda_z$ の幾何平均値は、単剤投与時では 5.356 時間、カミゼストラントとの併用投与時では 6.147 時間であった。

ミダゾラムの CL/F 及び V_z/F の幾何平均値は、単剤投与時にはそれぞれ 69.78 L/h 及び 539.30 L であったのに対し、カミゼストラントとの併用投与時にはいずれも低下し、それぞれ 35.09 L/h 及び 311.20 L であった。

治験参加者間のミダゾラムの曝露量の変動（C_{max}及びAUCの幾何平均値［CV%］に基づく）はいずれの投与においても中等度であり、推定値は34.30%～42.79%であった。

ミダゾラムの単剤投与時及びカミゼストラントとの併用投与時のAUC_{inf}、AUC_{last}、及びC_{max}を統計学的に比較した結果、併用投与時に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（90% CI）はそれぞれ1.9889（1.7419～2.2709）、1.9836（1.7371～2.2652）、及び1.4968（1.3116～1.7081）であった。

パートB：

カミゼストラント経口投与後のt_{max}の中央値は、単剤投与時には投与後3.99時間、カルバマゼピンとの併用投与時には投与後3.03時間であり、いずれの投与においても個々のt_{max}の推定値は1.95～9.75時間の範囲内であった。血漿中カミゼストラントの濃度はC_{max}に達した後に低下し、$t_{1/2}\lambda_z$の幾何平均値は、単剤投与時では21.56時間、カルバマゼピンとの併用投与時では17.82時間であった。

カミゼストラントのCL/F及びV_z/Fの幾何平均値は、単剤投与時にはそれぞれ104.0 L/h及び3236 Lであったのに対し、カルバマゼピンとの併用投与時にはいずれも増加し、それぞれ365.5 L/h及び9399 Lであった。

カミゼストラント単独投与時のC_{max}の幾何平均値は36.45 ng/mLであり、カルバマゼピンとの併用投与時では14.34 ng/mLであった。カミゼストラント単独投与時のAUC_{last}及びAUC_{inf}の幾何平均値はそれぞれ651.3 h*ng/mL及び720.9 h*ng/mLであり、カルバマゼピンとの併用投与時ではそれぞれ185.6 h*ng/mL及び205.2 h*ng/mLであった。治験参加者間のカミゼストラントの曝露量の変動（C_{max}及びAUCの幾何平均値［CV%］に基づく）はいずれの投与においても中等度であり、推定値は34.8%～42.1%であった。

カミゼストラントの単剤投与時及びカルバマゼピンとの併用投与時のAUC_{inf}、AUC_{last}、及びC_{max}を統計学的に比較した結果、併用投与時に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（90% CI）はそれぞれ0.2951（0.2754～0.3162）、0.2954（0.2757～0.3165）、及び0.4103（0.3682～0.4572）であった。

2.7.6.2.11.2.3 安全性

パートA：

第1期では、8例（34.8%）に10件の有害事象が報告され、そのうち7例（30.4%）で報告された7件の有害事象はミダゾラムに関連すると判断された。第2期では、14例（63.6%）に25件の有害事象が報告され、そのうち5例（22.7%）で報告された7件の有害事象はカミゼストラントに関連すると判断された。第3期では、6例（27.3%）に8件の有害事象が報告され、そのうち2例（9.1%）で報告された2件の有害事象はミダゾラム及び／又はカミゼストラントに関連すると判断された。カミゼストラントの単剤投与時（第2期）に報告された有害事象（14例［63.6%］）は、ミダゾラムの単剤投与時（第1期）（8例［34.8%］）又はカミゼストラントとの併用投与時（第3期）（6例［27.3%］）に報告された有害事象よりも多かった。しかしながら、第2期（5日間）の投与期間は第1期（1日間）及び第3期（2日間）よりも長かったことから、投与された治験薬に起因したものではなく、投与期間の長さにより、第2期ではより多くの有害事象が報告された可能性がある。重篤な有害事象、死亡に至った重篤な有害事象、又は治験薬の投与中止若しくは減量に至った有害事象は認められなかった。

血液学的検査値及び血液生化学的検査値のいずれにも重要な変化は認められず、各投与期の間に重要な差も認められなかった。

いずれの投与期においても、バイタルサインに重要な異常所見は認められず、ベースラインからの重要な変化又はその他の傾向も認められなかった。

心電図にベースラインからの重要な変化又は各投与期の間の差も認められなかった。

パートＢ：

第 1 期では、23 例全例がカミゼストラントの投与を受け、15 例（65.2%）に 24 件の有害事象が報告された。そのうち 4 例（17.4%）で報告された 4 件の有害事象はカミゼストラントに関連すると判断された。

第 2 期では、23 例全例がカルバマゼピンの初回の単剤投与を受け（カミゼストラントの単回併用投与日の前後で投与）。カルバマゼピンの併用投与時（第 2 期）に 23 例全例（100%）に 216 件の有害事象が報告され、そのうち 185 件の有害事象はカルバマゼピンに関連すると判断された。合計 4 例がカルバマゼピンの単剤投与時（第 2 期）に報告された有害事象により治験薬の投与中止に至り、そのうち 3 例はカミゼストラント併用投与（第 2 期）前に、及び 1 例は併用投与日後に中止した。

20 例がカミゼストラントとカルバマゼピンの単回併用投与を受けた（3 例はカルバマゼピンの初回の単剤投与期間中にすでに投与を中止していた）。この併用投与日に、8 例（40%）に 13 件の有害事象が報告され、そのうち 5 例（25%）で報告された 9 件の有害事象はカルバマゼピン及び／又はカミゼストラントに関連すると判断された。この併用投与日に発現した有害事象により 1 例が治験薬の投与を中止した。

重篤な有害事象及び死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。5 例に治験薬の投与中止に至った 10 件の有害事象が認められ、そのうち 4 例（組入れ時の 23 例の 17.4%）はカルバマゼピンの単剤投与時（第 2 期）（うち 2 例は治験実施計画書第 2.0 版（旧版）に従って、より長いカルバマゼピンの投与期間に組み入れられた）、及び 1 例（残りの 20 例の 5%）はカルバマゼピンとカミゼストラントの併用投与時（第 2 期）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。

カルバマゼピンの単剤投与時に報告された有害事象（23 例［100%］）は、カルバマゼピンとカミゼストラントの併用投与時（8 例［40%］）又はカミゼストラントの単剤投与時（15 例［65.2%］）に報告された有害事象よりも多かった。さらに、カルバマゼピンの単剤投与に関連すると判断された有害事象は、カミゼストラントの単剤投与又はカルバマゼピンとの併用投与に関連すると判断された有害事象よりも多かった。

カルバマゼピンの単剤投与時に最もよくみられた有害事象は、低ナトリウム血症（16 例［69.6%］）、疲労（13 例［56.5%］）、及び悪心（12 例［52.2%］）であり、いずれもカルバマゼピンに関連すると判断された。カルバマゼピンはこれらの有害事象を引き起こすことが知られており、カルバマゼピン投与中に有害事象の発現割合が高く認められたことは、カルバマゼピン自体に関連している可能性がある。カミゼストラントの単剤投与時に報告された有害事象は 4 件のみであり、その内訳は、頭痛（2 例［8.7%］）、腹部膨満及び腹痛（各 1 例［4.3%］）であった。3 例で報告された 5 件の有害事象はデータカットオフ時点で軽快しており、いずれもカルバマゼピンに関連すると判断された。

カミゼストラントの単剤投与時（15 例中 13 例）又はカルバマゼピンとの併用投与時（8 例中 7 例）ではほとんどの有害事象が軽度であったが、カルバマゼピンの単剤投与時（23 例中 18 例）ではほとんどの有害事象が中等度であった。最もよくみられた中等度の有害事象は低ナトリウム血症（16 例）であり、いずれもカルバマゼピンの投与中に発現した。重度の有害事象は報告されなかった。

カミゼストラントの単剤投与時（第 1 期）とカルバマゼピンとの併用投与時（第 2 期）に報告されたカミゼストラントの有害事象について、各投与期の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

血液学的検査値及び血液生化学的検査値のいずれにも重要な変化は認められず、各投与期の間に重要な差も認められなかった。

バイタルサインについては、1 例で発熱の有害事象が報告され、霧視、悪寒、頭痛、及び腹部不快感の有害事象と併せて治験薬の投与中止に至った。いずれの投与期においても、バイタルサインにその他の重要な異常所見は認められず、ベースラインからの重要な変化又はその他の傾向も認められなかった。

心電図にベースラインからの重要な変化又は各投与期の間の差も認められなかった。

2.7.6.2.11.3 結論

パート A：

- ミダゾラムの単剤投与時と比較して、カミゼストラントとの併用投与時に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 1.4968～1.9889 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} の中央値は投与期の間で同程度であり、カミゼストラントとの併用投与時には CL/F 及び V_z/F の幾何平均値はいずれも低下した。
- ミダゾラムの単剤投与時又はカミゼストラントとの併用投与時のいずれにおいても、治験参加者間のミダゾラムの曝露量の変動は中等度であった。
- 安全性の懸念は認められず、カミゼストラントの単剤投与時又はミダゾラムとの併用投与時の忍容性は良好であることが示された。

パート B：

- カミゼストラントの単剤投与時と比較して、カルバマゼピンとの併用投与時に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} の中央値は投与期の間で同程度であり、カルバマゼピンとの併用投与時には CL/F 及び V_z/F の幾何平均値はいずれも増加し、$t_{1/2}\lambda_z$ が短縮した。
- カミゼストラントの単剤投与時又はカルバマゼピンとの併用投与時のいずれにおいても、治験参加者間のカミゼストラントの曝露量の変動は中等度であった。
- カミゼストラントの安全性の懸念は認められなかった。
- カミゼストラントの単剤投与時又はカルバマゼピンとの併用投与時の忍容性は良好であることが示された。