

審査報告書 (2)

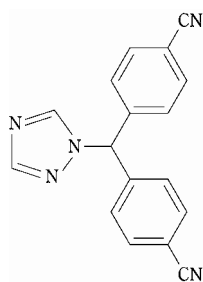
平成 17 年 11 月 1 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ①フェマーラ
②フェマーラ錠 2.5mg
- [一 般 名] レトロゾール
- [申 請 者] 日本チバガイギー株式会社
- [申請年月日] ①平成 12 年 7 月 11 日
②平成 14 年 5 月 28 日
- [剤型・含量] ①製剤原料
②錠剤 1 錠中レトロゾール 2.5mg を含有する
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含医薬品

[化学構造]



分子式 : $C_{17}H_{11}N_5$

分子量 : 285.30

化学名 : 4,4'-[(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチレン]ジベンズニトリル

[特記事項]

平成17年8月1日付薬食審査発第0801003号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「輸

入承認申請に係る追加資料の審査について」に基づく審査。

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 17 年 11 月 1 日

- [販 売 名] ①フェマーラ
②フェマーラ錠 2.5mg
- [一 般 名] レトロゾール
- [申 請 者] 日本チバガイギー株式会社
- [申請年月日] ①平成 12 年 7 月 11 日
②平成 14 年 5 月 28 日
- [剤型・含量] ①製剤原料
②錠剤 1 錠中レトロゾール 2.5mg を含有する

審査結果

平成 15 年 2 月 19 日に開催された部会での審議を踏まえ、追加提出された資料を含めた申請資料から、閉経後乳癌の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は下記の効能・効果のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

- ①医薬品の製造原料として用いる。
- ②閉経後乳癌

[用法・用量]

- ①医薬品の製造原料として用いる。
- ②通常、成人にはレトロゾールとして 1 日 1 回 2.5mg を経口投与する。

[指 示 事 項]

閉経後乳癌に対する本剤の臨床的位置付けを更に明確にするため、製造販売後に適切な臨床試験を実施すること。

審査報告

平成 17 年 11 月 1 日

1. 品目の概要

- [販売名] ①フェマーラ
②フェマーラ錠 1mg
③フェマーラ錠 2.5mg
- [一般名] レトロゾール
- [申請者] 日本チバガイギー株式会社
- [申請年月日] ①平成 12 年 7 月 11 日
②平成 12 年 7 月 11 日
③平成 14 年 5 月 28 日
- [剤型・含量] ①製剤原料
②錠剤 1 錠中レトロゾール 1mg を含有する
③錠剤 1 錠中レトロゾール 2.5mg を含有する
- [申請時効能・効果]
①医薬品の製造原料として用いる。
②閉経後乳癌
③閉経後乳癌
- [申請時用法・用量]
①医薬品の製造原料として用いる。
②通常、成人にはレトロゾールとして 1 日 1 回 1mg を経口投与する。
なお、平成 14 年 5 月 28 日のフェマーラ錠 2.5mg の申請時に「通常、成人にはレトロゾールとして 1 日 1 回 1～2.5mg を経口投与する。」に変更。
③通常、成人にはレトロゾールとして 1 日 1 回 1～2.5mg を経口投与する。
- [特記事項] 平成 17 年 8 月 1 日付薬食審査発第 0801003 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「輸入承認申請に係る追加資料の審査について」に基づく審査。

本審査報告においては、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターは「審査センター」、審査センターと医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構等が平成 16 年 4 月 1 日に統合され、設立された独立行政法人医薬品医療機器総合機構は「機構」、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会を「部会」と記載する。

2. 審査センターでの審査の概略とその結果（平成 14 年 11 月 7 日衛研発第 3734 号 審査

報告書参照)

本品目は平成 12 年 7 月 11 日に閉経後乳癌を効能・効果とし、1 日 1 回 1mg として 1mg 錠が申請されたが、審査センターは①海外の承認用法・用量が 1 日 1 回 2.5mg であったこと、②レトロゾール（以下、本剤）は、海外で 1 日 1 回 2.5mg の用法・用量による複数の臨床第Ⅲ相試験結果（AR/BC2, AR/BC3, P02, P025, FEM-INT01 試験：平成 14 年 11 月 7 日衛研発第 3734 号 審査報告書 p39 参照）から本剤の有用性が認められ、閉経後乳癌の治療体系において一次治療並びに二次治療に用いられる薬剤として位置付けられていたことから国内においても 2.5mg の用量の開発が必要であると申請者に伝えた（平成 14 年 11 月 7 日衛研発第 3734 号 審査報告書 p46 参照）。

これを受け、申請者は、国内で 2.5mg 投与時の pharmacokinetics 並びに pharmacodynamics を確認すると共に、奏効率を評価項目とした臨床試験を実施する方針となった。その結果、追加試験として臨床薬理試験が 2 試験（CFEM345F1101 試験、CFEM345F1102 試験）、臨床試験が 1 試験（CFEM345F1201 試験）実施され、その結果を基に平成 14 年 5 月 28 日にフェマール錠 2.5mg が追加申請された。

CFEM345F1201 試験では、症例数は 31 例と少なく観察期間も短期であるものの、海外 2.5mg の有効性及び安全性とほぼ同様であり、国内において 0.5mg、1mg、2.5mg の間で安全性がほぼ同様であることから、本剤 1 日 1 回 2.5mg の用法・用量での有効性及び安全性は推察可能と判断された。

また、国内患者における薬物動態については、国内試験（ARI003、ARI004、CFEM345F1102 試験）と海外試験（AR/BC2 試験）の各被験者における薬物動態の検討結果の比較が行われた。測定されたトラフ値の範囲は国内外の試験でほぼ一致したが、12 週目の血漿中薬物濃度（平均値）で比較すると、国内試験は海外試験に比べて、0.5mg の用量では 2.1 倍、2.5mg の用量では 1.6 倍であった。これらの結果は個体差を考慮すると民族間での顕著な差は認められないと考えられたものの、平均トラフ値の比較では日本人は外国人と比べて若干高い傾向が認められ、日本人で比較的高いトラフ値を示す患者の割合が多いためと考えられた。

この薬物動態における差の理由として、本剤の代謝に関与する代謝酵素 CYP2A6 及び CYP3A4 の活性における個体差や民族差が考えられ、特に CYP2A6 遺伝子の全欠損型変異の頻度が白人で約 1%であるのに対して、日本人で約 20%であることが報告されていることから、これらが関係していると判断された。しかし、海外で実施された臨床試験において 10mg までの用量の検討が行われており（AR/ET1 試験）、有害事象及び副作用の発現頻度とその程度には検討した用量の範囲では用量依存性が認められないこと、国内試験においても有害事象及び副作用の用量依存性は認められないことから、安全性については問題ないと判断された。

以上より、用量については、1 日 1 回 1～2.5mg という設定が妥当であるとされた。

3. 平成 14 年 11 月 22 日に開催された部会での審議とその結果

本剤の承認に関わる問題として、以下の点が部会委員より指摘された。

- ◆ 1mg と 2.5mg の使い分けが明確でなく、日本における主たる用量が明らかでない。

- ◆ 通常、薬剤は有効最小用量を用いることが原則であり、1mg が有効であるとするデータがあり、国内で 2.5mg の用量で行われた治験における被験者数が少ないにもかかわらず、2.5mg が用いられるとすることは問題がある。
 - ◆ 0.5mg よりも 2.5mg で無増悪生存期間の延長が得られるのであれば、1mg よりも 2.5mg のほうが無増悪生存期間の延長が得られる可能性がある。海外は全て 2.5mg で承認されているのであれば、日本だけが 1mg を承認する積極的根拠については議論する必要がある。
 - ◆ 市販後試験を実施するとしても 1mg と 2.5mg の比較試験を行って、有効性及び安全性の検討を行うことが必要である。
 - ◆ 薬物動態において外国人のデータと日本人のデータが異なること、日本人のデータにおいて個体差が大きいことが観察されていること、その理由として本剤の主要代謝酵素である CYP2A6 の変異（欠損）を有する患者の割合が外国人に比して日本人で高いことが考えられる。
- との指摘がなされた。

上記の指摘に対し、審査センターからは以下のような説明がなされた。

- ◆ 海外で実施されている臨床第Ⅲ相試験においては 2.5mg の用量が用いられており、有効性及び安全性が示されていることから、国内においてもそのエビデンスが尊重され、2.5mg の用量が用いられるものと考えられる。
- ◆ 国内と海外の臨床試験データにおける有害事象の発現頻度を検討した結果からは有害事象に関しては 1mg と 2.5mg に差はないと考えられる。
- ◆ 海外では臨床試験において 10mg の用量での検討が行われており、2.5mg と 10mg の比較では有効性及び安全性に臨床上問題となる差は認められず、本剤の毒性については用量依存的に増加することは観察されていない。
- ◆ 上記の理由から、国内において 1 日 1 回 2.5mg の用法・用量を採用するにあたり安全性に関しては大きな問題はないと考えられる。
- ◆ 国内での 1 日 1 回 2.5mg の用法・用量が検討された症例が少ないことから、市販後臨床試験で検討する必要がある。
- ◆ 市販後試験では海外で 2.5mg の用量による臨床試験結果があることから、1mg の用量と 2.5mg の用量の比較試験の実施は難しいと考えられる。クエン酸タモキシフェン又は類薬との比較試験の実施が望ましいと考える。
- ◆ CYP2A6 の変異（欠損）と薬物動態の関係について検討は行われていない。

以上の審議の結果、用法・用量の設定及び投与量の使い分けが本剤の承認に際して大きな問題であり、この点について整理し、部会で再審議することとされた。

4. 平成 15 年 2 月 19 日に開催された部会での審議とその結果

平成 14 年 11 月 22 日に開催された部会での審議で指摘された点について、申請者からの回答を踏まえ、以下のような検討結果が、審査センターより説明された。

- ◆ 本剤の用法・用量を1日1回1~2.5mgと設定した場合、2用量間の使い分けに関しては、国内外の臨床試験において用量を増減した症例はなく、各々の用量における患者群を明確に分けることは困難であることから、用量を2.5mgの一用量にすることが妥当であると考えられる。
- ◆ 本剤は内服開始後4週間で血中濃度が定常状態に達する。また本剤の代謝にはCYP2A6以外にCYP3A4でも行われるため、CYP2A6欠損型患者においても反復投与時に血中濃度が上昇し続けることはない。
- ◆ 日本人と同様にCYP2A6の欠損型の割合が高い民族である韓国及び中国でも2.5mgが承認されており、安全性上の問題は生じていない。
- ◆ 安全性に関して、副作用の発現率は国内臨床試験では1mgよりも2.5mg群が高かったものの、用量の増加によって重篤度が上がる傾向は認められなかった。海外臨床試験においては0.5mgと2.5mgの用量間に、副作用の発現率に差は認められなかった。
- ◆ 有効性に関して、本剤の1mgの有効性については、アロマターゼ阻害薬である塩酸フアドロゾールとの比較試験が実施され、優越性が報告されているものの、評価項目は奏効率（腫瘍縮小効果）である。一方、海外では、奏効率及び奏効期間と共に、症状増悪までの期間や生存期間を評価項目に加えて試験を実施しており、2.5mgについては、他の類薬（酢酸メゲストロール、アミノグルテチミド等）との比較を行い優越性を認めている。乳癌の内分泌療法においては、腫瘍縮小効果のみならず、奏効期間や症状増悪までの期間も有効性評価をする上で重要な評価項目であると考えられ、豊富な症例数を基にエビデンスが蓄積された海外臨床試験成績を尊重する必要がある。
- ◆ 市販後の安全性を確保するために、市販直後調査、市販開始後1年間の全症例を対象とした使用成績調査、長期使用に関する特別調査、有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした市販後臨床試験の実施、CYP2A6の遺伝多型と本剤の薬物動態の検討を行わせることが妥当と判断している。

提示された資料及び審査センターからの説明を基に審議が行われ、部会委員からは以下のような点が指摘された。

- ◆ 国内における1日1回2.5mgの用法・用量における臨床データが不足している。
- ◆ 代謝酵素に民族差が存在していることが判明しているにもかかわらず、その検討が不十分である。

以上の審議の結果、本剤については、この時点までに提出された資料では部会で承認を与えることはできないとされ、国内における臨床試験データを追加提出して再審議することとなった。

上記の部会での審議結果に基づき、審査センターは申請者に対して、以下の内容を指示した。

- ◆ 本剤2.5mgについて日本人におけるデータが十分得られていないので、国内における本剤2.5mgの有効性及び安全性を評価するための追加臨床試験を実施し、その結果を

提出すること。

- ◆ 本剤 2.5mg の国内における検討にあたり、日本人において CYP2A6 の欠損型が多いことに留意し、欠損型の患者における薬物動態及び安全性が確認できるようなデザインとすること。

5. 平成 〇〇年 〇月 〇日に追加提出された資料の概略

平成 15 年 2 月 19 日開催の部会での審議結果の伝達後実施された追加試験成績は、平成 〇〇年 〇月 〇日に追加提出された。提出された国内臨床試験に関する資料は、以下の 5 つである。

CGS20267 高用量投与試験 (CFEM345F1201 試験)

申請時に追加提出された本剤 2.5mg における国内臨床第 II 相試験の平成 16 年 7 〇日までの追跡結果。

CGS20267 代謝酵素の遺伝子多型の確認試験 (CFEM345F1202 試験)

上記国内臨床第 II 相試験に参加し、安全性解析及び薬物動態解析の対象となった症例についてレトロスペクティブに CYP2A6 の遺伝子多型を測定し、本剤の血中薬物濃度及び安全性に及ぼす影響を検討した試験。

CGS20267 2.5mg 用量後期第 II 相試験 (CFEM345F1203 試験)

本剤 2.5mg 用量による国内試験における症例数が少ないということから追加実施された臨床第 II 相試験。

CGS20267 臨床薬理試験 — 代謝酵素の遺伝子多型の確認 — (CFEM345F1103 試験)

「CGS20267 臨床薬理試験 (国内臨床第 I 相試験)」(CFEM345F1101 試験)において 2.5mg 用量の薬物動態解析の被験者 (閉経後健康女性) を対象として、レトロスペクティブに CYP2A6 の遺伝子多型を測定し、本剤の血中薬物濃度と CYP2A6 の遺伝子多型との関係を検討した試験。

CGS20267 代謝酵素の遺伝子多型の確認試験 (CFEM345F1104 試験)

「CGS20267 臨床薬理試験 — 28 日間反復投与試験 —」(CFEM345F1102 試験) の被験者 (閉経後健康女性) を対象として、レトロスペクティブに CYP2A6 の遺伝子多型を測定し、本剤の血中薬物濃度と CYP2A6 の遺伝子多型との関係を検討した試験。

上記 5 試験をあわせ、提出された資料において、国内で本剤を 2.5mg の用量で投与した症例は閉経後健康女性 25 例、閉経後乳癌女性で 88 例の合計 113 例で、内 81 例で CYP2A6 の遺伝子型の検討が可能であった。

その他、海外で施行された術後補助療法に関する臨床第 III 相試験 2 試験の中間解析結果と公表論文が参考資料として提出された。

6. 追加提出された資料に関する機構による審査結果

平成 17 年 8 月 1 日付薬食審査発第 0801003 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「輸入承認申請に係る追加資料の審査について」に基づき、機構は追加提出された資料に関して以下の内容について検討を行った。なお、平成 12 年 7 月 11 日に申請されたフェマール錠 1mg については、用法・用量を「通常、成人にはレトロゾールとして 1 日 1 回 2.5mg を経口投与する。」に変更することに伴い、フェマール（原薬）及びフェマール錠 2.5mg の承認時期に取下げ願いを提出すると申請者は説明した。

6.1. 臨床薬理・臨床薬物動態に関する資料

臨床薬物動態に関する資料として、平成 〇〇 年 〇〇 月 〇〇 日までに実施された試験に参加した被験者のうち薬物動態データが得られた被験者を対象としてレトロスペクティブに CYP2A6 の遺伝子多型を測定し、本剤の血中薬物濃度及び安全性と CYP2A6 の遺伝子多型との関係が検討された 3 試験、平成 15 年 2 月 15 日の部会後より新たに追加実施された臨床試験に参加した被験者を対象として遺伝子多型と薬物動態及び安全性との関係並びにホルモン動態を検討した 1 試験の結果が提出された。

<提出された資料の概略>

CGS20267 臨床薬理試験 —代謝酵素の遺伝子多型の確認— (CFEM345F1103 試験)

閉経後健康女性を対象とした本剤 2.5mg の単回及び 14 日間反復投与試験 (CFEM345F1101 試験) に参加し、薬物動態解析の対象となった被験者 12 例のうち本剤の代謝酵素の一つである CYP2A6 の遺伝子多型を測定することについて同意が得られた被験者 12 例を対象として、Invader (copy number assay) 法及び PCR-Invader 法による CYP2A6 の遺伝子多型の測定結果と既に 1101 試験で得られている血漿中薬物濃度測定値を用いて、CYP2A6 の遺伝子多型と薬物動態の関係が検討された。

遺伝子多型の 12 例の測定の結果は、CYP2A6*1A/*1A (2 例)、*1A/*4 (1 例)、*1A/*9 (1 例)、*1B/*7 (1 例)、*1B/*9 (2 例)、*4/*7 (2 例)、*4/*9 (1 例)、*7/*9 (1 例)、*9/*9 (1 例) で、このうち酵素の欠損あるいは酵素活性の低下が認められる CYP2A6*4、CYP2A6*7 あるいは CYP2A6*9 をホモ又はヘテロで有する slow metabolizer は 5 例 (CYP2A6*4/*7 (2 例)、*4/*9、*7/*9、*9/*9 (1 例ずつ)) であった。

CYP2A6*1A/*4 を含む CYP2A6*4 をヘテロで有する被験者及び CYP2A6*4 を持たない被験者に層別した場合、反復投与時の C_{min} 、 C_{max} 及び AUC_{0-24} については、CYP2A6*4 をヘテロで有する被験者 4 例の平均値は各々 197.1ng/mL、254.5ng/mL、5049ng・h/mL で、CYP2A6*4 を持たない被験者 8 例の平均値 114.2ng/mL、151.9ng/mL、3038ng・h/mL に対して各々有意に高値を示した。また、最終投与後 504 時間目までの血漿中薬物濃度推移より算出した $t_{1/2}$ については、CYP2A6*4 をヘテロで有する被験者の平均値は 142.3h で CYP2A6*4 を持たない被験者の 63.6h に比して延長する傾向を示した。

slow metabolizer 及びそれ以外の被験者 extensive metabolizer に層別した場合、反復投与時の C_{min} 、 C_{max} 及び AUC_{0-24} については、slow metabolizer 5 例の平均値は各々 181.2ng/mL、233.2ng/mL、4616ng・h/mL で、extensive metabolizer 7 例の平均値 113.8ng/mL、152.4

ng/mL、3060ng・h/mLに対して各々有意に高値を示した。また、最終投与後504時間目までの血漿中薬物濃度推移より算出した $t_{1/2}$ については、slow metabolizerの平均値は135.6hでextensive metabolizerの57.1hに比して有意に延長した。

CGS20267 代謝酵素の遺伝子多型の確認試験 (CFEM345F1104 試験)

閉経後健康女性を対象とした本剤2.5mgの28日間反復投与試験 (CFEM345F1102試験) に参加し、薬物動態解析の対象となった被験者のうち本剤の代謝酵素の一つであるCYP2A6の遺伝子多型を測定することについて同意が得られた被験者10例を対象として、Invader (copy number assay) 法及びPCR-Invader法によるCYP2A6の遺伝子多型の測定結果と既に1102試験で得られている血漿中薬物濃度測定値を用いて、CYP2A6の遺伝子多型と薬物動態の関係が検討された。

遺伝子多型の10例の測定結果は、CYP2A6*1A/*1B (1例)、*1A/*9 (2例)、*1B/*1B (1例)、*1B/*4 (2例)、*1B/*9 (2例)、*4/*7 (1例)、*4/*9 (1例) で、このうち酵素の欠損あるいは酵素活性の低下が認められるCYP2A6*4、CYP2A6*7あるいはCYP2A6*9をヘテロで有するslow metabolizerは2例 (CYP2A6*4/*7、*4/*9 (1例ずつ)) であった。

CYP2A6*1B/*4を含むCYP2A6*4をヘテロで有する被験者及びCYP2A6*4を持たない被験者に層別した場合、最終投与時の C_{min} については、両群で有意な差は認められなかったが (174.2ng/mL、107.5ng/mL)、 C_{max} 及び AUC_{0-24} については、CYP2A6*4をヘテロで有する被験者4例の平均値は各々195.4ng/mL及び4260ng・h/mLで、CYP2A6*4を持たない被験者6例の平均値122.9ng/mL及び2655ng・h/mLに比べて各々高値を示した。また、CYP2A6*4をヘテロで有する被験者群の見かけのクリアランスは0.621L/hで、CYP2A6*4を持たない被験者群の1.033L/hより低値を示した。最終投与後72時間目までの血漿中薬物濃度推移より算出した $t_{1/2}$ については、CYP2A6*4をヘテロで有する被験者の平均値は249.5hでCYP2A6*4を持たない被験者の平均値77.8hに比べてより長かった。

slow metabolizer及びそれ以外の被験者extensive metabolizerに層別した場合、最終投与時における C_{min} 、 C_{max} 、 AUC_{0-24} 及び最終投与後72時間目までの血漿中薬物濃度推移より算出した $t_{1/2}$ については、slow metabolizer 2例の値はいずれも、extensive metabolizer 8例における最大値を超える値を示した。slow metabolizer 2例の見かけのクリアランスは、いずれにおいてもextensive metabolizer 8例の最小値を下回っていた。

CGS20267 代謝酵素の遺伝子多型の確認試験 (CFEM345F1202 試験)

本剤2.5mgを投与した高用量投与試験 (CFEM345F1201試験) に参加し、安全性解析及び薬物動態解析の対象となった患者のうち本剤の代謝酵素の一つであるCYP2A6の遺伝子多型を測定することについて同意が得られた被験者20例を対象として、Invader (copy number assay) 法及びPCR-Invader法によるCYP2A6の遺伝子多型の測定結果と既に1201試験で得られている安全性データ及び血漿中薬物動態データとの関係が検討された。

遺伝子多型の測定の結果は、CYP2A6*1A/*1A (2例)、*1A/*1B (3例)、*1A/*7 (2例)、*1B/*1B (1例)、*1B/*4 (3例)、*1B/*7 (1例)、*1B/*9 (2例)、*4/*9 (3例)、*9/*9 (2例)、*9/*10 (1例) で、このうち酵素の欠損あるいは酵素活性の低下が認められる遺

伝子多型をホモ又はヘテロで有するslow metabolizerは6例（CYP2A6*4/*9（3例）、*9/*9（2例）、*9/*10（1例））であった。

CYP2A6*1B/*4を含むCYP2A6*4を有する患者6例とCYP2A6*4を持たない患者14例及び遺伝子多型未検査の患者11例に層別し、1201試験において観察された副作用（程度は「日本癌治療学会 固形がん化学療法効果増強の判定基準 副作用の記載様式」に準じて判定）を比較したところ、CYP2A6*4を有する患者ではGrade 1は66.7%、Grade 2は16.7%、CYP2A6*4を持たない患者ではGrade 1は64.3%、Grade 2は21.4%、未検査の患者ではGrade 1は63.6%、Grade 2は18.2%、Grade 3は9.1%であり、副作用の種類、発現頻度及び程度について大きな差異は認められなかった。また、CYP2A6*4をヘテロで有する患者とCYP2A6*4を持たない患者における投与28週までの血漿中薬物濃度のトラフ値の平均値±標準偏差（単位:ng/mL）は以下の表のとおりである。20週経過時点においてCYP2A6*4を有する患者の方がCYP2A6*4を持たない患者に比べ、血漿中薬物濃度は有意に高かったが、それ以外の採血時点では両群間に有意な差は認められなかった。1201試験で薬物動態が検討された31例中最も高い平均血漿中薬物濃度を示した症例はCYP2A6*4/*9であった。

	CYP2A6*4を有する患者（例数）	CYP2A6*4を持たない患者（例数）
4週	161±79（6）	133±44（13）
8週	151±98（5）	142±61（14）
12週	206±142（6）	145±49（12）
16週	188±72（5）	138±49（12）
20週	222±96（5）	140±44（9）
24週	221±106（5）	127±67（10）
28週	242±136（4）	153±64（9）

slow metabolizer 6例とそれ以外の患者extensive metabolizer 14例及び遺伝子多型未検査の患者11例で1201試験において観察された副作用を比較したところ、slow metabolizerでは66.7%に、extensive metabolizerでは64.3%、未検査の患者では72.7%の症例に副作用が認められ、種類、発現頻度及び程度について大きな差異は認められなかった。slow metabolizer及びextensive metabolizerにおける投与28週までの血漿中薬物濃度のトラフ値の平均値±標準偏差は以下の表のとおりであり、投与28週を除く全ての採血時点で、血漿中薬物濃度のトラフ値はslow metabolizer患者群の方が有意に高かった。

	slow metabolizer（例数）	extensive metabolizer（例数）
4週	210±34（6）	110±29（13）
8週	232±37（5）	113±47（14）
12週	272±102（5）	124±43（13）
16週	213±35（6）	120±39（11）
20週	250±68（4）	137±52（10）
24週	269±57（4）	118±62（11）
28週	258±131（4）	146±55（9）

CGS20267 2.5mg用量後期第II相試験 (CFEM345F1203試験、試験実施期間：2004年11月～2005年4月、公表論文：なし)

本試験では有効性及び安全性評価に加えて（臨床試験の試験成績に関する資料の項参照）RIA法による血中ホルモン濃度（56例）とLC/MS/MS法による薬物動態（57例）が評価された。また、本剤の代謝酵素の一つであるCYP2A6の遺伝子多型を測定することについて同意が得られた患者39例を対象として、Invader（copy number assay）法及びPCR-Invader法によるCYP2A6の遺伝子多型の測定結果と薬物動態との関係が検討された。

血中エストラジオール（定量限界1.21pg/mL）、エストロン（定量限界9.90pg/mL）、エストロンスルフェート（定量限界63.9pg/mL）については、エストロゲン値が閉経前の状態を示していた1例（症例番号N2**）を除いた56例で集計が行われた。エストラジオール、エストロン及びエストロンスルフェートの血中濃度は投与開始後低下し、4週後より殆どが定量限界値に近い濃度を示した。LH及びFSHの血中濃度は個々の患者で投与開始後上昇し、平均血中濃度は投与開始4週後より有意に上昇した。アンドロステンジオン、テストステロン、コルチゾール及びアルドステロンの個々の患者の血中濃度の推移に大きな変動は殆どなく、一定の傾向も認められなかった。

	エストラジオール pg/mL	エストロン pg/mL	エストロンスルフェート pg/mL
投与開始時	5.644±11.6179 (55)	14.881±6.4830 (56)	172.48±143.115 (56)
4週	2.671±5.5217 (53)	9.900±0.0000 (54)	71.25±50.816 (54)
8週	1.766±0.7949 (49)	9.900±0.0000 (50)	63.90±0.0000 (50)
12週	1.738±0.7393 (38)	10.037±0.8746 (41)	63.90±0.0000 (41)
16週	2.247±2.3557 (33)	9.900±0.0000 (33)	63.90±0.0000 (33)
20週	3.952±9.2106 (25)	9.900±0.0000 (25)	63.90±0.0000 (25)
24週	2.834±2.1176 (18)	10.256±1.5085 (18)	63.90±0.0000 (18)
28週	2.245±1.0831 (11)	9.900±0.0000 (11)	63.90±0.0000 (11)
40週	4.000±3.5419 (5)	9.900±0.0000 (5)	63.90±0.0000 (5)

平均値±標準偏差、括弧内は例数

薬物動態に関しては、投与4、8、12、16、20、24、28及び40週における血漿中薬物濃度のトラフ値の平均値±標準偏差（例数）は、各々156.4±78.0（56）、187.6±94.8（54）、193.6±89.2（51）、209.1±97.2（34）、216.7±97.9（25）、217.9±107.6（18）、216.7±130.5（12）及び233.7±175.3（6）ng/mLで、投与4～8週以降ほぼ一定に推移した。

遺伝子多型の測定の結果は、extensive metabolizerとしてCYP2A6*1A/*1A（1例）、*1A/*1B（4例）、*1A/*7（3例）、*1A/*9（2例）、*1B/*1B（4例）、*1B/*7（3例）、*1B/*9（3例）、*1B/*10（1例）、酵素の欠損あるいは酵素活性の低下が認められる遺伝子多型をホモ又はヘテロで有するslow metabolizerとしてCYP2A6*4/*4（1例）、*4/*7（3例）、*4/*9（3例）、*7/*7（4例）、*7/*9（3例）、*9/*9（2例）、*10/*10（2例）であった。

CYP2A6*4をホモで有する患者1例とCYP2A6*4をヘテロで有する患者6例の計7例、

CYP2A6*4を持たない患者32例及び遺伝子多型について未検査の患者18例における副作用発現率は、各々42.8、53.1及び72.2%であった。また、slow metabolizer 18例及びextensive metabolizer 21例に層別した場合、副作用発現率は各々55.6及び47.6%であった。副作用発現率は未検査の患者で高かったものの、slow metabolizerとextensive metabolizerの間には大きな差異はなく、またslow metabolizer、extensive metabolizerともGrade 1の副作用（程度はCommon Toxicity Criteria(CTC)（第1993年版）に準じて判定）が大半を占めていた。Grade 3の副作用がみられたのは、CYP2A6*4以外の遺伝子型を有する2例並びに遺伝子多型について未検査の1例であった。

CYP2A6*4をホモ又はヘテロで有する患者とCYP2A6*4を持たない患者における投与40週までの各測定時点における血漿中薬物濃度のトラフ値の平均値±標準偏差（単位:ng/mL）は以下の表のとおりである。CYP2A6*4を有する患者平均血漿中薬物濃度はCYP2A6*4を持たない患者群に比べ高かった。

	CYP2A6*4を有する患者（例数）	CYP2A6*4を持たない患者（例数）
4週	253.4±35.4 (7)	130.0±66.0 (31)
8週	299.4±54.2 (7)	151.1±72.6 (30)
12週	313.4±36.0 (6)	168.8±77.5 (30)
16週	307.8±32.4 (5)	183.5±98.0 (20)
20週	310.4±40.9 (4)	184.2±101.4 (13)
24週	259.1 (1)	193.4±114.8 (12)
28週	—	195.1±146.7 (8)
40週	—	238.4±206.6 (4)

slow metabolizerとextensive metabolizerにおける投与40週までの血漿中薬物濃度のトラフ値の平均値±標準偏差（単位:ng/mL）は以下の表のとおりである。slow metabolizerの各測定時点における平均血漿中薬物濃度は、20週目までextensive metabolizer群に比べて有意に高く、24週目以降も有意ではないものの高い傾向であった。

	slow metabolizer（例数）	extensive metabolizer（例数）
4週	212.6±63.2 (18)	98.8±42.8 (20)
8週	247.4±78.2 (18)	114.5±39.3 (19)
12週	255.9±84.3 (17)	136.5±49.5 (19)
16週	259.7±103.7 (14)	143.0±49.9 (11)
20週	263.3±108.6 (10)	143.3±44.1 (7)
24週	266.9±129.1 (6)	139.7±47.1 (7)
28週	284.2±169.1 (4)	106.0±21.8 (4)
40週	388.9±192.5 (2)	87.9±19.4 (2)

<欠損あるいは活性低下型 CYP2A6 の本剤の薬物動態への影響に関する申請者の考察>

CYP2A6 活性の欠損型、あるいはニコチンを基質として見出されている活性低下型変異

である CYP2A6*4、CYP2A6*7、CYP2A6*9 及び CYP2A6*10 の遺伝子型のみをホモ又はヘテロで有する slow metabolizer の場合、本剤の血漿中濃度はそれ以外の遺伝子型の組合せを有する群と比べて高く推移した。また CYP2A6*4 をホモで有する 1 例の薬物濃度推移は、CYP2A6*4、CYP2A6*7、CYP2A6*9 あるいは CYP2A6*10 のみをホモ又はヘテロで有する患者の濃度推移とほぼ同様であった。

しかしながら、本剤のクリアランスの顕著な低下が懸念されていた、欠損型変異である CYP2A6*4 の影響について検討した結果、野生型である CYP2A6*1A、あるいは CYP2A6*1B との組合せでは、CYP2A6*4 を有さない群とほぼ同様の血漿中濃度推移を示すこと等、CYP2A6*4 の有無だけでは本剤のクリアランスが一様に低いとは言えない。

一方、活性低下型変異（CYP2A6*7、CYP2A6*9 及び CYP2A6*10）同士、あるいは CYP2A6*4 との組合せを有する slow metabolizer では、本剤のクリアランスの低下が認められた。CYP2A6*4 ホモを含め、特定の組合せでクリアランスが顕著に低いという傾向は認められず、slow metabolizer は他の組合せを有する extensive metabolizer の平均値に対して約 2 倍高い血漿中濃度を示した。また、slow metabolizer の血漿中薬物濃度は extensive metabolizer に比べて高いものの、投与開始後 4～8 週以降には定常状態に達した。CYP2A6 完全欠損型である CYP2A6*4/*4 であっても本剤の血漿中濃度は野生型の 2～3 倍程度であった。なお、今回の検討では CYP2A6*11 は確認されず、この遺伝子型の本剤の薬物動態への影響は確認できなかった。しかしながら、CYP2A6*11 における代謝活性の低下の程度は、殆どが CYP2A6 で代謝されるテガフルの代謝活性について野生型に比べ約 1/2 程度の低下と報告されており、CYP2A6 以外のクリアランス経路も寄与する本剤の代謝に対してはその影響は僅かであると考えられた。

なお、CFEM345F1202及び1203試験をCYP2A6の遺伝子型によりslow metabolizerとextensive metabolizerに層別した場合、各群内には大きな個体差が残存し、血漿中薬物濃度の広い範囲が群間で重複していた。また、日本人のextensive metabolizer 35例における血漿中薬物濃度のみを海外のAR/BC3試験162例と比較すると、両群の濃度範囲はほぼ同様であったことから（日本人extensive metabolizer：49.9～203.5ng/mL、外国人：8.3～188.0ng/mL）、日本人と外国人で認められた血漿中薬物濃度の人種差は、日本人においてCYP2A6遺伝子の欠損及び活性低下型変異の頻度が高いことが主な原因であることが示唆された。

<機構における審査の概略>

機構は、提出された報告書及び機構からの照会に対する申請者の回答より以下の点を確認した。

本剤2.5mg/日を投与した日本人の閉経後乳癌患者を対象としたCYP2A6遺伝子多型に関する検討では、CYP2A6*4アリルを有する症例としてホモ1例、ヘテロ12例が確認された。酵素完全欠損型であるCYP2A6*4/*4の症例のトラフ時の血漿中薬物濃度は、投与開始4週以降はほぼ一定の推移を示し、また各測定時点においてCYP2A6*4アリルをヘテロで有する12例の各個体間の変動範囲から大きく外れるものではなかった。ホモ型を含むCYP2A6*4アリルを有する13例の患者毎の平均トラフ薬物濃度から算出した13例の平均値±標準偏差

は $239.8 \pm 91.3 \text{ ng/mL}$ 、CYP2A6*4アリルを持たない46例では $148.2 \pm 71.0 \text{ ng/mL}$ であった。また、活性低下型変異（CYP2A6*7、CYP2A6*9及びCYP2A6*10）同士、あるいはこれらとCYP2A6*4との組合せを有するslow metabolizer 24例の患者毎の平均トラフ薬物濃度から算出した24例の平均値±標準偏差は $241.9 \pm 77.1 \text{ ng/mL}$ 、slow metabolizer以外の症例であるextensive metabolizer 35例では $118.0 \pm 40.9 \text{ ng/mL}$ であった。なお、CYP2A6*1A/*1A 3例について、患者毎の平均トラフ薬物濃度から算出した3例の平均値±標準偏差は $110.1 \pm 33.0 \text{ ng/mL}$ であった。

安全性については、CYP2A6*4アリルを有する13例とCYP2A6*4アリルを持たない46例との間及びslow metabolizer 24例とextensive metabolizer 35例との間において、それぞれ特段の差異は認められていない。

機構は、本剤の薬物動態はCYP2A6の遺伝子多型の影響を受けるものの、本剤2.5mg投与時に血漿中薬物濃度が高い集団（CYP2A6*4を有する集団あるいはslow metabolizer）において認められた副作用プロファイルは血漿中薬物濃度が低い集団（CYP2A6*4を持たない集団あるいはextensive metabolizer）と差異はなく、また臨床的に許容できると考える。本剤2.5mgの安全性に対する遺伝子多型の影響は今回の検討規模の試験結果からは限られるものとは考えるが、本剤2.5mgの副作用発現に関する貴重な検討結果であり、本試験結果から、CYP2A6及びCYP3A4の活性に影響を及ぼす（阻害、誘導）薬剤及びこれらの酵素により代謝される薬剤と本剤との薬物相互作用について、医療従事者等に対して添付文書等で十分に注意喚起を行っていく必要があると考え、申請者に当該内容について情報提供するよう指導した。

6.2. 臨床試験の試験成績に関する資料

伝達事項に対して、追加臨床試験 1 試験の結果が提出された。（遺伝子多型を確認するための試験 4 試験と追加臨床試験 1 試験における遺伝子多型を確認する試験部分については、6.1.項を参照）

<提出された資料の概略>

CGS20267 2.5mg 用量後期第Ⅱ相試験（試験番号：CFEM345F1203、試験実施期間：2005年 月～2005年4月、公表論文：なし）

本試験は、抗エストロゲン剤の投与歴がある進行・再発閉経後乳癌患者を対象として、二次内分泌療法として本剤を単独投与したときの有効性及び安全性を検討する目的で、国内計 34 施設で実施された非盲検非対照臨床第Ⅱ相試験である。適格基準及び除外基準について、原発巣が組織学的もしくは細胞学的に乳癌であることが確認されている、進行性乳癌（進行乳癌、手術不適応の局所再発乳癌もしくは転移性乳癌）を有する、ホルモン受容体（エストロゲン受容体 ER 及び/又はプロゲステロン受容体 PgR）が陽性もしくは不明である、閉経状況の基準を満たす、年齢 20 歳以上 80 歳未満、Performance Status (PS) 0～2、客観的に計測又は評価可能な病変を有する、抗エストロゲン剤による術後補助内分泌療法を 6 カ月以上施行中あるいは施行後 12 カ月以内に再発した状態、もしくは進行・転移・

再発乳癌に対して一次内分泌療法として抗エストロゲン剤を投与中に増悪した状態である、臓器機能が維持されている、等が設定された。

用法・用量は、本剤 2.5mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与する設定とされ、疾病の進行が認められるまで投与を継続することとされた。

目標症例数は、海外第Ⅱ相試験の結果を参考として、期待奏効率 20%、閾値奏効率 7.5% と設定し、有意水準両側 5%、検出力 80%として算出し、47 例とされた。

本試験に登録された症例は 58 例で、登録後、子宮頸癌の既往を有することが判明した 1 例は本剤投与前に試験中止された。その他には評価不能例や重大な治験実施計画書違反例はなかったため、本剤が投与された全例 57 例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

被験者の背景は、全員女性、(以下、特に記載がなければ中央値、範囲を記載) 年齢 57.0 歳 (43~78 歳)、Body Mass Index 23.1 (16.6~29.8)、進行/再発の別: 10 例/47 例、PS 0 : 51 例、PS 1 : 6 例、ホルモン受容体の発現状況 ER 及び PgR 共に陽性 34 例 (59.6%)、ER あるいは PgR のどちらかが陽性 23 例 (40.4%)、治療歴について一次内分泌療法あり 18 例 (31.6%)、術後補助内分泌療法あり 39 例 (68.4%)、化学療法なし 18 例 (31.6%)、一次化学療法あり 9 例 (15.8%)、術後補助化学療法あり 30 例 (52.6%)、放射線療法なし 34 例 (59.6%)、術後補助放射線療法 17 例 (29.8%)、治療目的の放射線療法施行例 6 例 (10.5%)、再発までの期間 0~24 カ月未満 8 例 (14.0%)、24 カ月以上 39 例 (68.4%)、進行例 10 例 (17.5%) 等であった。観察期間の中央値は 168 日 (範囲: 26~364 日) であった。

有効性の評価について、主要評価項目は、奏効率とされ、2000 年 9 月(第 14 版)「乳癌取り扱い規約 進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」に従って評価することとされた。副次評価項目として、Clinical Benefit 率 (CR+PR+長期 NC の割合。長期 NC とは 24 週以上の NC と定義された。)、奏効期間、無増悪生存期間等が設定された。安全性の評価について、評価項目として、有害事象、副作用等が設定され、National Cancer Institute -Common Toxicity Criteria 1993 年版 (NCI-CTC Version 1.0) に従って評価することとされた。その他、血中薬物動態、血中ホルモン動態、血中代謝酵素 CYP2A6 の遺伝子型の検査については別途同意が得られた症例を対象に、評価することとされた。

有効性について、主要評価項目である奏効率は 21.1% (12/57 例、95%信頼区間: [11.4%, 33.9%])、Clinical Benefit 率は 36.8% (21/57 例、95%信頼区間: [24.4%, 50.7%]) であった。また、無増悪生存期間の中央値は 140 日、治療成功期間の中央値は 140 日であった。

安全性について、何らかの有害事象が発現した症例は 54 例 (54/57 例、94.7%)、臨床症状に関する有害事象は 51 例 (51/57 例、89.5%)、臨床検査値異常変動は 29 例 (50.9%、29/57 例) であった。10%以上の頻度で認められた有害事象は、自他覚症状について、体重減少 6 例 (10.5%)、関節痛 8 例 (14.0%)、鼻咽頭炎 18 例 (31.6%)、ほてり 12 例 (21.1%) 臨床検査値について、血中 ALP 増加 9 例 (15.8%)、血中 ALT 増加 8 例 (14.0%)、血中 AST 増加 7 例 (12.3%)、血中コレステロール増加 7 例 (12.3%)、リンパ球数減少 6 例 (10.5%) であった。Grade 3 以上の有害事象について、リンパ球数減少 (Grade 3/4 : 4 例/1 例)、血中ビリルビン増加 (Grade 3 : 2 例)、発疹 (Grade 3 : 1 例)、浮動性めまい (Grade 3 : 1 例) であった。本剤と関連ありと判定された Grade 3 以上の副作用については、本剤投与中止後全例の回復が確認された。治験中止に至る有害事象を発現した患者はいなかった。

重篤な有害事象は胸水貯留、大腸ポリープ、左鎖骨病的骨折、うつ病が各 1 例報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

なお、本試験においては、2005 年 4 月時点で 50%以上の腫瘍縮小が得られた患者が 11 名（11/57 例）認められ、試験計画時に設定された閾値奏効率 7.5%を上回ることが判明したため、データカットオフを 2005 年 4 月 日として中間成績として報告された。その後、2005 年 月 日に開催された画像判定委員会において 1 例の奏効例が確認され、データカットオフ時の奏効例は 12 例とされた。

データカットオフ時まで死亡した症例はいなかった。

<機構における審査内容>

機構は、主として以下の検討を行った。

【本剤の臨床的位置付けについて】

本剤の申請は平成 12 年 7 月 11 日に行われ、初回の申請から現在まで 5 年以上が経過している。過去 2 回の部会での審議の前に作成された平成 14 年 11 月 7 日衛研発第 3734 号審査報告書には、その時点における本剤の臨床的位置付けについて詳細が記載されているが、機構は、本剤の現時点での臨床的位置付けについて、再度確認する必要があると考えた。

機構は、申請者に平成 14 年 11 月以降に公表された臨床試験成績を含め、本剤の臨床的位置付けの変化の有無について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

進行・再発乳癌の内分泌療法における本剤の位置付けは、閉経後乳癌の一次内分泌療法、クエン酸タモキシフェン（TAM）治療後の二次内分泌療法における本剤の有用性が臨床試験により示されており、一次内分泌療法及び TAM 治療後の二次内分泌療法の第一選択薬の一つであることに変更はない。

閉経後乳癌の術前補助療法としての検討は、海外で実施された TAM を対照薬とした無作為化比較試験である P024 試験（平成 14 年 11 月 7 日衛研発第 3734 号 審査報告書 p42 参照）により、主要評価項目である触診による奏効率、副次評価項目である超音波検査及びマンモグラフィを用いた奏効率並びに乳房温存術施行率において、TAM に対して統計学的に有意に上回る結果であった。

閉経後乳癌の術後補助療法としての検討は、海外で閉経後早期乳癌患者に対する TAM を対照薬として実施された臨床第Ⅲ相試験（BIG 1-98 試験）の中間成績が 2005 年 1 月に開催された St. Gallen 早期乳癌国際会議及び 2005 年 5 月に開催された米国臨床腫瘍学会総会にて公表されている。BIG 1-98 試験は TAM 5 年間投与群、本剤 5 年間投与群、TAM 2 年間投与後本剤 3 年間投与（逐次投与）群、本剤 2 年間投与後 TAM 3 年間投与（逐次投与）群の 4 群比較試験であるが、中間成績の報告では、主要評価項目である無病生存期間において、本剤は TAM と比較して統計学的に有意に再発のリスクを低下させることが示されており、閉経後早期乳癌患者に対して非常に有用な薬剤であることが示されていると考える

(機構注：本試験の内容については本審査報告 p20 参照)。

機構は、本剤の臨床的位置付けについて明確にするために、海外の公表されている乳癌の治療に関するガイドラインや教科書、総説等における本剤の記載内容について確認すると同時に、これまでに報告されている本剤の臨床試験に関する公表論文、試験実施状況、学会発表等の内容についても確認した。

米国 National Cancer Institute (NCI) により公表されている PDQ® (Physicians Data Query, NCI's comprehensive cancer database, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/>) は、がん領域における peer-reviewed summaries であり、多くの臨床腫瘍医に参考にされている。この PDQ®での乳癌の治療に関する記載では、本剤については以下のように記載されている。

ホルモン受容体陽性の転移・再発の乳癌患者に対する内分泌療法として、本剤は治療のオプションの1つとして挙げられている。

- ①初回治療に関しては、その根拠として TAM を対照薬とした臨床第Ⅲ相試験に関する公表論文が参考文献として提示されている (J Clin Oncol 21: 2101-2109, 2003)。この試験では本剤群が TAM 群と比較して奏効率 (32% vs. 21%, $p=0.002$)、無増悪生存期間 (9.4 カ月 vs. 6 カ月, $p<0.0001$) と統計学的に本剤群が上回る結果とされているが、全生存期間 (34 カ月 vs. 30 カ月, $p=0.53$) については差を認めていない。ただし、有害事象については治療群によらず大きな差異を認めていないことが記載されている (なお、本試験は 2001 年時点の中間解析データは評価資料ト-14 として提出されている P25 試験である。(平成 14 年 11 月 7 日衛研発第 3734 号 審査報告書 p43 参照))。
- ②また、TAM による初回治療後の 2 次治療に関して、megestrol acetate (MA、プロゲステロン誘導体 (国内未承認)) と比較して同等以上の有効性が示されていると記載されており、アナストロゾール、エキセメスタンと共に治療のオプションの一つとして挙げられている。本剤については、参考文献として、MA を対照薬とした臨床第Ⅲ相試験に関する公表論文 2 報 (J Clin Oncol 16: 453-461, 1998、J Clin Oncol 19: 3357-3366, 2001 : 申請時評価資料ト-10 及びト-12 として提出されている (平成 14 年 11 月 7 日衛研発第 3734 号 審査報告書 p39 及び p41 参照))、アミノグルテチミド (国内未承認のアロマターゼ阻害剤) を対照薬とした臨床第Ⅲ相試験に関する公表論文 1 報 (Ann Oncol 9: 639-645, 1998 : 申請時に評価資料ト-11 として提出されている (平成 14 年 11 月 7 日衛研発第 3734 号 審査報告書 p40 参照)) が挙げられている。
- ③ホルモン受容体陽性の術後内分泌療法についての本剤に関する記載は、TAM による術後内分泌療法 (5 年間投与) 終了後の患者を対象とした二重盲検プラセボ対照の臨床第Ⅲ相試験についての記載がなされており、本剤はオプションとして挙げられている。記載されている内容の基となっている臨床試験は、今般参考資料として提出されている (N Engl J Med 349: 1793-1802, 2003)。
- ④術前内分泌療法に関する記載は認められなかった。

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) が作成しているがん診療ガイドラインは世界中の臨床腫瘍医に参考にされているものの一つであるが、その中の乳癌に関する診療ガイドライン (2005 年第 2 版、2005 年 5 月 31 日公表) においては、

- ①ホルモン受容体陽性の転移・再発乳癌においては、本剤はアナストロゾール、エキセメスタン等と共に、初回治療薬のオプションの 1 つとして記載されている。
- ②また、術後内分泌療法に関して、ホルモン受容体陽性及び不明の乳癌で術後内分泌療法として TAM 5 年間 (4~6 年間) 投与後の患者に対する治療として本剤 5 年間投与が推奨されている。

なお、アロマターゼ阻害薬である類薬アナストロゾール及びエキセメスタンについては、各々術後補助療法としてのオプション、術後 TAM 2~3 年間投与後のオプションとして挙げられているが、但し書きとして、「アナストロゾール、エキセメスタン、本剤の 3 つの第三世代アロマターゼ阻害薬は、有効性及び安全性は同等と考えられている。」「臨床の状況に最も近い臨床試験で検討されているアロマターゼ阻害薬を選択する。」の旨が記載されている。

米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) は臨床腫瘍学に関する世界最大の学会である。ASCO からは複数の治療ガイドラインや技術評価に関する見解が公表されており、多くの臨床腫瘍医に利用されている。乳癌術後内分泌療法におけるアロマターゼ阻害剤に関する情報については、学会の現時点での技術評価として ASCO Technology Assessment (2004 年改訂版) が公表されている (J Clin Oncol 23: 619-629, 2005)。この技術評価には以下のような内容が記載されている。

- ①第三世代アロマターゼ阻害薬である本剤、アナストロゾール、ステロイド骨格を持つエキセメスタンにおいては、各々非臨床試験では異なる特徴が観察されているが、これまで実施された臨床試験の結果では臨床的に有効性及び安全性について違いは認められていない。
- ②現時点 (機構注: 技術評価が作成された 2004 年時点) まで得られている情報からは、アロマターゼ阻害薬は術後すぐ、TAM 2~3 年間投与後、TAM 4~6 年間投与後のいずれにおいても治療のオプションと考えられる。本剤については TAM 4~6 年間投与後に追加継続投与するオプションがある。
- ③アロマターゼ阻害薬の開始時期、継続期間についての最善の方法については現時点では明確になっていない。またアロマターゼ阻害薬の長期投与のデータは TAM と比較して不足している。長期投与における骨粗鬆症等の副作用についても不明であり、今後検討すべき課題である。TAM の副作用で継続が困難になった場合にはアロマターゼ阻害薬に変更して投与することが勧められるがデータはない。
- ④本剤はホルモン受容体陽性の患者に投与されるべきで、全ての患者はホルモン受容体の発現について検査をすべきである。化学療法による閉経状態や LH-RH アゴニスト投与による閉経状態については、データが少なく一般臨床では用いるべきでない。

また、機構は、審査センターにより平成 14 年 11 月 7 日衛研発第 3734 号 審査報告書が

作成された後に公表された臨床試験結果について確認した。

公表された論文のうち、本剤を治療群として用いた術後内分泌療法に関する臨床第Ⅲ相試験として、術後 TAM 約 5 年間投与後の乳癌患者を対象とした試験（NCIC CTG MA.17 試験）がある。

TAM 5 年投与後の乳癌患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（NCIC CTG MA.17 試験）はプラセボを対照群として本剤 5 年間投与を比較する試験デザインとされ、無病生存期間が主要評価項目とされ、全生存期間、QOL、長期の安全性が副次評価項目に設定されていた。初回の間解析時（フォローアップ期間の中央値 2.4 年）に、再発イベントに関するハザード比が 0.57（95%信頼区間：[0.43, 0.75]、 $p=0.00008$ ）という結果となり、本剤群が当初設定された基準を超えて有効性が上回ったため、効果安全性評価委員会により試験の中止が勧告され、有効による早期中止となるという結果であった（N Engl J Med 349: 1793-1802, 2003）。

また、2005 年には、本試験のその後の追跡データ（フォローアップ期間の中央値 30 カ月。機構注：先の報告の 2.4 年とほぼ不変）に基づく解析結果が公表されている（J Natl Cancer Inst 97: 1262-1271, 2005）。この報告では、4 年時の無病生存割合は本剤群 94.4%、プラセボ群 89.8%で 4.6%の絶対リスク減少という結果であった。再発におけるハザード比は 0.58（95%信頼区間：[0.45, 0.76]）、相対リスク減少は 42%と統計学的に有意に本剤群が上回る結果であった。副次評価項目である全生存期間に関する解析ではハザード比 0.82（95%信頼区間：[0.57, 1.19]、 $p=0.3$ ）と有意差を認めていない。安全性に関しては、多く認められた有害事象として、ほてり、食欲不振、関節痛、筋肉痛、脱毛が多く、統計学的にも有意に増加する結果であった。有害事象による治療中止の割合は、本剤群 4.9%、プラセボ群 3.6%と本剤群に有意に多かった（ $p=0.019$ ）。

さらに機構は、海外の学会で公表されている本剤に関する大規模臨床第Ⅲ相試験結果についても確認した。

2005 年 5 月開催の米国臨床腫瘍学会総会においては、術後内分泌療法に関する本剤と TAM を治療群に設定した多国籍多施設共同臨床第Ⅲ相試験（IBCSG 18-98/BIG 1-98 試験）の中間試験成績が公表されている。

BIG 1-98 試験は TAM 5 年間投与群、本剤 5 年間投与群、TAM 2 年間投与後本剤 3 年間投与（逐次投与）群、本剤 2 年間投与後 TAM 3 年間投与（逐次投与）群の 4 群比較を行う試験デザインであるが、中間成績の報告では、TAM 5 年間投与群、本剤 5 年間投与群についてはカットオフ時点のデータまで、TAM 2 年間投与後本剤 3 年間投与群と本剤 2 年間投与後 TAM 3 年間投与群については逐次治療移行前までのデータを集計し、本剤と TAM を比較した結果が報告された。

この試験には 8028 例の患者が登録され、18 例の同意撤回例を除いた 8010 例（本剤群 4003 例、TAM 群 4007 例）が解析対象とされた（うち 133 例（1.66%）が適格性の問題で除外）。観察期間の中央値は 25.8 カ月であった。主要評価項目は無病生存期間が設定された。この報告では無病生存期間の解析において、ハザード比 0.81（95%信頼区間：[0.70, 0.93]、 $p=0.003$ ）と統計学的に有意に本剤が上回る結果であった。全生存期間については差を認め

なかった。安全性については、関節痛（本剤群 20.3% vs. TAM 群 12.3%）、高コレステロール血症（本剤群 43.5% vs. TAM 群 19.1%）が全グレードについて、本剤群で多かった。また、Grade 3 以上の心血管系の有害事象については、血栓症（本剤群 0.8% vs. TAM 群 2.1%、 $p<0.0001$ ）については本剤群で少なく、心筋梗塞や心不全を含む心臓に関する有害事象（本剤群 2.1% vs. TAM 群 1.1%、 $p=0.0003$ ）が本剤群で多いという結果であった。骨折のイベントについては、本剤群 244 件、TAM 群 164 件で、骨折についてはハザード比 1.42、 $p=0.0006$ と統計学的に有意に本剤群で多いという結果であった。子宮内膜癌については本剤群に少ない傾向があった（ハザード比 0.40、 $P=0.087$ ）。機構は、この公表された IBCSG 18-98/BIG 1-98 試験の中間成績については、観察期間の中央値が 25.8 カ月までの結果が学会で講演されたという形にとどまり、データが成熟していないことから、有効性及び安全性について得られている上記の数値については今後変動する可能性があるため、結果の解釈については慎重に行う必要があるものとする。ただし、機構は、本剤群で TAM 群と比較して増加が認められている有害事象については、今後も臨床試験データ及び市販後の副作用報告等を収集する必要があると考えている。

以上より、機構は、現時点の本剤の乳癌治療における臨床的位置付けについては、以下のように考える。

本剤は、転移・再発のホルモン受容体陽性の閉経後乳癌患者に対して施行される内分泌療法において、一次治療薬及び TAM 治療後の二次治療薬の標準的治療薬の一つとして位置付けられる。術後内分泌療法については、本剤に関して得られているデータからは手術直後からの投与、あるいは TAM 5 年間投与後の患者に対するオプションの一つと考えられる。安全性については、TAM と比較して増加する副作用が存在し、今後も適切に情報を収集していく必要があるものの、対象疾患の重篤性を考慮すれば、治療のオプションとして許容できるものと考えられる。また、本剤で認められている副作用は、アロマターゼ阻害薬で報告されている安全性情報と比較すると、アロマターゼ阻害薬で一般的に生じる効果（クラス効果）と考えられ、差異はないものと判断する。しかし、本剤の術後内分泌療法に関する公表された臨床試験データの観察期間が約 2 年半程度であり、本剤の長期投与における有効性及び安全性については、他のアロマターゼ阻害薬と同様に現時点では不明である。

現時点まで報告されている臨床試験成績からは、アロマターゼ阻害薬であるアナストロゾール、エキセメスタン及び本剤は、有効性及び安全性における違いが明確になっておらず、有効性及び安全性については同程度と考えられている。したがって、本剤についてもアナストロゾール及びエキセメスタンと同様に用いられるものと考えられる。現時点では、個々の患者に対してどのアロマターゼ阻害薬を用いることが適切かという点は明確になっておらず、現在までに実施されている臨床試験結果のフォローアップデータが公表されることにより明確にされていくものと思われる。

【本剤の臨床推奨用量について】

機構は、今回提出された試験により、

- ・過去に承認されている類薬アナストロゾール及びエキセメスタンと同程度の日本人被験

者数におけるデータが提示され、有効性及び安全性に関する情報が得られたこと、
・CYP2A6の欠損型変異を有する患者における薬物動態（6.1 臨床薬理・臨床薬物動態の項参照）と安全性に関する情報が得られ、安全性についても海外の臨床試験や市販後の副作用報告等の情報から得られている内容と差異はないと考えられる結果であったことから、1日1回2.5mgの用法・用量を設定するにあたって部会で問題とされた要件については満たされたものと判断する。

機構は、①1日1回1mgの用法・用量については奏効率を評価項目とした検討であって、より信頼性が高く、臨床での有用性を担保する指標と考えられている評価項目である無増悪生存期間や治療成功期間、無再発生存期間、全生存期間等の検討が十分行われていないこと、②2.5mgの用量での安全性に大きな問題がないこと、③現在までに海外で得られている複数の臨床試験において2.5mgの用量での有効性が示されていること、④国内の患者においても、2.5mgの用法・用量は海外データと同様の有効性及び安全性であると考えられること（「本剤の有効性について」の項参照）、⑤海外での承認内容や臨床試験の検討は全て2.5mgの用量であること、を踏まえると、用法・用量を1日1回2.5mgと設定することが妥当と判断する。

なお、海外のガイドラインや教科書・総説の記載においては、本剤を含むアロマターゼ阻害薬の使用に関しては、用量の増減については全く触れられていない。臨床試験においても減量した場合の有効性及び安全性の検討は殆どなされていない。

【本剤の有効性について】

追加提出された臨床第Ⅱ相試験（CFEM345F1203試験）においては、有効性の評価に関して、主要評価項目として奏効率（CR+PR症例の全症例数に対する割合）、副次評価項目としてclinical benefit率（CR+PR+長期NC症例の全症例数に対する割合）等が設定され、2005年4月時点でカットオフしたデータに基づいた解析により、奏効率21.1%（12/57例、95%信頼区間：[11.4%, 33.9%]）、clinical benefit率36.8%（21/57例、95%信頼区間：[24.4%, 50.7%]）という成績が報告されている。また、先に提出されていた2.5mgの用量で行われた国内第Ⅱ相試験（CFEM345F1201試験）のフォローアップデータが提出され、奏効率29.0%（9/31例）、clinical benefit率54.8%（17/31例）という成績が報告されている。上記2.5mgでの臨床試験の結果は海外で施行された臨床試験成績（AR/BC2試験における奏効率24.1%、AR/BC3試験における奏効率19.5%）と同等のものと判断する。上記の理由から、機構は、当時の審査センターが行った有効性に関する判断と同様に、2.5mgの用量における有効性については示されており、国内の使用においても海外で報告されている成績と同程度の有効性が期待できるものと判断する。

なお、機構は、追加臨床試験（CFEM345F1203試験）においては、カットオフ時に約半数の患者が治療中であり、観察期間の中央値が168日（範囲：26～364日）であることから、無増悪生存期間の中央値140日という結果についてはフォローアップにより大きく変動する可能性があり、今回の報告においては有効性の判断に用いることは困難と判断した。

【本剤の安全性について】

追加提出された臨床第Ⅱ相試験（CFEM345F1203 試験）における被験者 57 例の安全性に関する検討では、認められた有害事象の種類と頻度及び程度について、国内臨床試験における 1mg 用量での有害事象の発生状況と比較して大きな違いは認められず、用量依存的に頻度が増加する、あるいは程度が増強することはないとしていた審査センターの判断を支持する結果であった。また、機構は、海外における臨床試験結果と対比しても、日本人患者において有害事象や副作用の発現頻度及び程度に差異があることは認められず、当該疾患の重篤性を考慮すると、安全性について大きな問題はないと判断する。

また、CYP2A6 の遺伝子多型と安全性との関連の検討においても、大きな問題は認められていない。少なくとも 2.5mg の用量で使用する状況においては、CYP2A6 の欠損型変異を有する患者において、薬物動態が変化することに起因する問題は臨床的でないとして判断する。

なお、鼻咽頭炎については発生頻度が 31.6%と高くなっているが、いずれも本剤との関連性はなしと判定されている。

機構は、本剤の定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report, PSUR）を提出することを申請者に求めた。提出された PSUR 第 7 版（調査期間：2000 年 8 月～2001 年 7 月及び Addendum Report 2001 年 8 月～2004 年 12 月）について、その内容を確認した結果、「虚血性心疾患、心不全について注目していく必要がある」旨の記載がなされていた。また、2005 年 5 月開催の米国臨床腫瘍学会総会において公表された、術後内分泌療法に関する本剤と TAM を治療群に設定した多国籍多施設共同臨床第Ⅲ相試験（IBCSG 18-98/BIG 1-98 試験）の中間試験成績において、虚血性心疾患、心不全については、本剤との因果関係は現時点で不明であるが、TAM 群と比較して本剤群で多く認められていた。一方、術後 TAM 約 5 年間投与後の乳癌患者を対象とした試験（NCIC CTG MA.17 試験）においては、観察期間の中央値が 2.4 年の段階で、心血管系の有害事象はプラセボ群より少ない結果となっており、本有害事象については一致した傾向を示していない。

機構は、心臓に対する本剤の影響については、①発生頻度が低いこと、②化学療法や放射線療法等の他の治療や基礎疾患の存在の有無等があり一定の傾向を見いだすことは困難であること、③各々の試験のフォローアップ期間が短くデータが成熟していないこと、等の問題はあるものの、心臓に対する有害事象が増加する可能性については、今後もデータを収集し、必要時に臨床現場に情報提供を行う必要があると考える。

機構は、国内臨床試験で報告された心停止に関する注意喚起については（平成 14 年 11 月 7 日衛研発第 3734 号 審査報告書 p49 参照）、海外の最新情報を含めて記載内容を検討するように申請者に指示した。申請者は①海外では MedDRA PT 用語で「心停止」と報告され、本剤との因果関係が否定できない症例が 5 例集積されているが、このうち 3 例は冠動脈狭窄、心筋梗塞、肺塞栓症が主因となりそれに引き続いて心停止を発現したものと考えられ、2 例については心停止に関する情報が十分ではなく、本剤が心停止に関与したか評価することは困難であったこと、②国内臨床試験で報告された心停止の症例は、前治療の塩酸ドキシソルビシンによる心毒性及び全身の癌転移による状態悪化の影響が考えられ、担当医は本剤との関連は多分ないと判断し、申請者も完全に関連性を否定できないものの、関連は薄いと判断していること、③添付文書の重大な副作用の項に「血栓症・塞栓症」の項

を設け、虚血性心疾患等の注意喚起を行うこと、より、その他の注意の項の「本剤との関連性は明確でないが、国内臨床試験において心停止が報告されている」は削除すると回答し、機構は回答を了承した。

【効能・効果について】

機構は、「本剤の臨床的位置付け」の項に記載したように、本剤による治療の対象は「ホルモン受容体陽性の閉経後乳癌」と考えられ、本剤の効能及び効果については、平成14年11月7日付けの審査報告書における設定と同じ「閉経後乳癌」とすることが妥当と判断する。なお、審査センターはホルモン受容体を確認することは日常診療として行われていることから、ホルモン受容体の有無を確認することについて、特に注意喚起を行う必要はないと判断し、専門協議でも審査センターの判断は支持された。機構は、現時点でもその内容に変更はないものと判断する。

また、機構は、効能及び効果に関連する使用上の注意についても検討した。平成14年11月7日付けの審査報告書においては、「術後補助療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない」とすることとし、当時の専門委員からもこの機構の判断は支持されている。しかし、上記「本剤の臨床的位置付けについて」の項に記載したように、当該審査報告書が作成されてから2年10カ月が経過し、その間に公表されている臨床試験結果の内容等を勘案すると、同記載を行う必要はないと考えた。機構は、術後内分泌療法における注意喚起の必要性について、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤は、閉経後早期乳癌女性に対する初期治療（BIG 1-98 試験）並びに TAM による術後補助療法完了後の逐次治療（NCIC CTG MA.17 試験）のいずれにおいても、有効性の観点から標準的治療に比して再発のリスクを有意に低下させ、かつ予後が悪いとされているリンパ節転移陽性の患者群においても再発のリスクを有意に低下させている。また、TAM による術後補助療法完了後の逐次治療では死亡のリスクも改善させており、本剤は閉経後早期乳癌女性に対する術後補助療法として有用であることが公知となっている。本剤の申請時点では、上記の術後内分泌療法における海外試験は進行中であったため、有効性及び安全性は確立していなかったが、現在では、海外での大規模臨床試験結果が公表され、長期投与の有効性と安全性が示されたことにより、海外学会のガイドライン等で本剤の術後内分泌療法に対する使用が推奨されている。こうした状況の中で、本剤が「閉経後乳癌」を適応症として本邦で承認された際に、臨床の場では術後内分泌療法に対する治療選択の機会を多くするためにも、本剤の使用が強く求められるものと考えている。本剤が再発並びに死亡のリスクを低下させ、閉経後早期乳癌女性の治療に大きく貢献できるものと考えている。

機構は、申請者の回答を了承し、現時点においては、「術後補助療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない」旨の記載は不要であると判断した。しかし、機構は、依然として長期投与における安全性については、アロマターゼ阻害薬は TAM と比較して使用経験が少なく、今後も特に副作用情報について適正な情報収集を行い、臨床現場に情報を

提供していくことが必要であると考えている。

【市販後の対応等について】

平成 14 年 11 月 7 日衛研発第 3734 号 審査報告書において、アロマターゼ阻害剤を長期に投与した場合、骨粗鬆症に起因する合併症の頻度が高いことが報告されていることから、機構は、長期投与における安全性を確保するという観点からの市販後における注意喚起の必要性について、申請者に尋ねた。

申請者は、国内での 2.5mg の長期使用例が少ないことから市販後に長期使用の特別調査の実施を考えており、この中で骨折を有害事象の一つとして注視していく予定であり、必要な場合は使用上の注意の改訂等を通して注意喚起をしていく予定であると回答し、審査センターは上記申請者の回答を了承している。

機構は、本報告書作成時点においても、海外でも 3 年を超える長期投与を行ったデータが乏しいこと、国内における長期投与のデータがないことに加え、上記の「効能・効果について」に記載したように術後補助療法に関する記載を行う必要はないと今回判断することから、本剤の適正使用を促すことは重要と考える。上記を踏まえ、機構は、術後内分泌療法も含め、本剤の適正使用を促すための方策について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤をより適正に使用することを促すためには、本剤の臨床試験成績並びに安全性情報を正確に、また的確に医療従事者及び患者に情報伝達することが重要と考えている。そのための方策として、添付文書に現在までに得られている臨床試験成績を記載し、術後内分泌療法に対する大規模臨床試験で報告された副作用も含めて添付文書の「副作用」の項を改訂して本剤を適正に使用するために十分な情報を提供することで、有効性並びに安全性について注意喚起を促すことが可能であると考えている。また、BIG 1-98 試験及び NCIC CTG MA.17 試験について、追加データが公表された段階で添付文書等に適切に反映する予定である。

機構は、申請者の回答を了承するものの、「本剤の安全性について」の項に記載したように、虚血性心疾患や心不全等、臨床第Ⅲ相試験で本剤群に多く認められている有害事象について、引き続き情報を収集し、適切に情報提供を行うよう申請者に指示した。

【製造販売後臨床試験を承認条件とすることについて】

審査センターは当時、本剤の承認にあたり、「閉経後乳癌に対する本剤の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること」という承認条件を付すことが妥当である（平成 14 年 11 月 7 日衛研発第 3734 号 審査報告書 p53～54）として、申請者に臨床試験デザインについて提示を求めている。

機構は、これまでの本剤及び他のアロマターゼ阻害薬に関して公表された海外における臨床試験結果や現時点の臨床試験の実施状況等に変化があることを踏まえ、承認条件を設定する妥当性について再検討を要すると考えた。

機構は、当初検討していた臨床試験計画の実施可能性を含め、現時点で検討される市販

後臨床試験計画について、申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

Novartis 海外本社では予後が悪いと考えられている腋窩リンパ節転移陽性のホルモン受容体陽性閉経後早期乳癌女性を対象としたアナストロゾールとの非盲検下無作為比較試験を世界的に実施することを計画している。本剤の臨床的位置付けをより明確化するため、腋窩リンパ節転移陽性のホルモン受容体陽性閉経後早期乳癌女性を対象として、世界的に汎用されているアナストロゾールと直接比較することは意義があると思われる。製造販売後臨床試験として、今回新たに計画した国際試験の実施計画骨子については、以下のような内容を検討している。

ホルモン受容体陽性で腋窩リンパ節転移陽性の閉経後乳癌患者を対象として、本剤投与群とアナストロゾール投与群を比較する臨床第Ⅲ相試験とし、主要評価項目を無病生存期間（DFS）、副次評価項目を全生存率、乳癌死亡率、遠隔転移発生までの期間、対側乳癌の発生率、安全性、探索的な遺伝情報と効果との相関性の検討と設定する。ATAC 試験及びBIG1-98 試験の結果より、腋窩リンパ節転移陽性症例の5年時点でのDFSをアナストロゾール76.5%、本剤80.0%とした場合、ハザード比は0.83となり、有意水準両側5%、検出力80%として症例数を算出すると、DFSに関するイベントとして症例必要となり、必要症例数は約症例となる。この全世界で実施する予定のアナストロゾールとの術後補助療法での比較試験に日本より参画することを検討している。

また、この試験ではアロマターゼ阻害剤に特徴的な骨に対する影響や脂質代謝に対する影響についても検討する予定であることから、本剤の長期投与時の安全性について国内症例においても検討することが可能となる。なお、本試験を製造販売後臨床試験として実施するにあたり、国内参加症例数を含め、さらに試験計画の詳細について海外本社と議論していく所存である。

機構は、本剤に関しては現時点まで海外で複数の臨床第Ⅲ相試験が実施されており、本剤を含むアロマターゼ阻害薬で得られている臨床試験からの知見を考慮すると、平成14年11月時点で求めていた「閉経後乳癌に対する本剤の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること」とする承認条件を製造販売後の臨床試験として規定しないものの、現在申請者が計画している臨床試験を含め、本剤についての検討を適切に継続するよう指示事項とした。

7. 資料適合性調査結果及び機構の判断

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

平成 年 月 日に追加提出された資料について書面による調査が実施され、申請資料の一部に不備が認められたが、当該部分は適切に改訂され、提出された資料（正誤表を含む）に基づき承認審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

追加提出された資料はGCP実地調査の対象としていないが、審査センターはフェマーラ、フェマーラ錠 1mg、フェマーラ錠 2.5mg の承認申請時に提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断している（平成 14 年 11 月 7 日衛研発第 3734 号 審査報告書 p51 参照）ことを踏まえ、機構は追加提出された資料を含めて提出された承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

8. 総合評価

機構は、追加提出された資料を基に再度検討した結果、提出された申請内容について、申請時の用法・用量を以下のように変更した上で、本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが適当であると判断する。なお、本申請は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間を 6 年とすることが適当であり、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しないと判断する。

なお、当初申請があったフェマーラ錠 1mg については、用法・用量からみて必要性がないことから、原体及び 2.5mg の承認に合わせて申請を取り下げる旨の申し出が申請者からなされており、今回改めて評価は行わなかった。

[効能・効果]

閉経後乳癌

[用法・用量]

通常、成人にはレトロゾールとして 1 日 1 回 2.5mg を経口投与する。

[承認条件]

なし

[警告]

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物実験（ラット）において胎児死亡及び催奇形性（胎児のドーム状頭部及び椎体癒合）が観察されている。〕（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
2. 授乳婦〔動物実験（ラット）において乳汁移行が認められている。また、授乳期に本剤を母動物に投与した場合、雄の出生児の生殖能の低下が認められている。〕（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[重要な基本的注意]

- (1) 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師の下で、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
- (2) 本剤はアロマターゼを阻害することにより治療効果を発揮するものであり、活発な

卵巣機能を有する閉経前の患者ではアロマターゼを阻害する効果は不十分であると予想されること、ならびに閉経前の患者では使用経験がないことを考慮して、閉経前患者に対し使用しないこと。

- (3) 疲労、めまい、まれに傾眠が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

[指示事項]

閉経後乳癌に対する本剤の臨床的位置付けを更に明確にするため、製造販売後に適切な臨床試験を実施すること。