**2025年7月改訂（第4版）
*2024年3月改訂（第3版、用法変更）

抗エストロゲン剤/乳癌治療剤
フルベストラント注射剤

フェソロデックス®筋注250mg
FASLODEX® Intramuscular Injection 250mg

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃にて保存
有効期間：4年

劇薬、処方箋医薬品注)

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22300AMX01209
販売開始	2011年11月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
2.2 授乳婦[9.6参照]
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	フェソロデックス筋注250mg
有効成分	1筒(5mL)中 フルベストラント　250mg
添加剤	1筒(5mL)中 エタノール500mg、ベンジルアルコール500mg、安息香酸ベンジル750mg、 ヒマシ油　適量

3.2 製剤の性状

販売名	フェソロデックス筋注250mg
色・性状	無色～黄色澄明の粘性の液

4. 効能又は効果
乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。
***5.2** 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
5.3 臨床試験に組み入れられた患者のHER2の発現状況等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3-17.1.5参照]

*6. 用法及び用量
通常、成人には本剤2筒（フルベストラントとして500mg含有）を、初回、2週後、4週後、その後4週ごとに1回、左右の臀部に1筒ずつ筋肉内投与する。なお、閉経前乳癌に対しては、LH-RHアゴニスト投与下で他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 1回の投与で本剤2筒を一側の臀部に投与しないこと。
7.2 硬結に至ることがあるので、注射部位を毎回変更するなど十分注意して投与すること。[11.2参照]
***7.3** 併用する他の抗悪性腫瘍剤については、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.4、17.1.5参照]

8. 重要な基本的注意
***8.1** 本剤の特性ならびに使用経験がないことを考慮して、LH-RHアゴニスト投与下での他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を除き、閉経前患者への使用は避けること。
8.2 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・経験を持つ医師のもとで、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎機能障害のある患者
重度の腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 肝機能障害のある患者
血中濃度が上昇するおそれがある。なお、Child-Pugh分類クラスCの肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]
*9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2年間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット及びウサギ）において、胎児における着床後死亡率の高値、胎児体重の低値及び骨格異常、母動物において妊娠維持及び分娩への障害等の生殖毒性が認められている。[2.1、9.4参照]
9.6 授乳婦
授乳婦には投与しないこと。動物実験（ラット）において乳汁移行が認められており、母体の乳汁中薬物濃度が血漿中濃度よりも高く検出されている。また、動物実験（ラット）で授乳期に本剤を投与した場合、出生児において生存率の低値等が認められている。[2.2参照]
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 肝機能障害（4.2%）
AST、ALT、ALP、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。
11.1.2 血栓塞栓症（0.7%）
肺塞栓症（0.4%）、深部静脈血栓症（0.4%）、血栓性静脈炎（頻度不明）等があらわれることがある。
11.1.3 注射部位の壊死、潰瘍（頻度不明）
**11.1.4 アナフィラキシー（0.4%）
11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
注射部位	注射部位反応（硬結、疼痛、出血、血腫、膿瘍等）			坐骨神経痛
消化器		悪心、下痢	おくび、便秘、消化不良、嘔吐	鼓腸放屁、腹部膨満、嚥下障害、流涎過多、腹痛

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、めまい、感覚異常、不眠症	適応障害、気分変調	
血管障害	ほてり			血腫
循環器			高血圧	狭心症
筋骨格系		背部痛、筋肉痛、関節痛、筋骨格痛、骨痛	筋骨格硬直、筋力低下、骨粗鬆症	骨折、重感
皮膚		発疹、そう痒症、脱毛症	多汗症	爪痛
過敏症		過敏反応（蕁麻疹等）		
全身		無力症、浮腫	発熱	
呼吸器			呼吸困難	咳嗽、鼻出血、間質性肺疾患
代謝及び栄養障害		食欲不振	高トリグリセリド血症、高コレステロール血症	高血糖
生殖器			卵巣腫大、乳房不快感、腟出血	乳房痛、外陰腟そう痒症
血液			貧血、血小板数減少	
その他			白内障、耳不快感	尿路感染、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ、腋窩痛、非心臓性胸痛、眼乾燥、腟感染、胆石症

国内第I/II相試験及び内分泌療法未治療の閉経後乳癌患者を対象とした国際共同第III相試験の合算により算出した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は構造的にエストラジオールと類似しており、抗体を用いたエストラジオールの測定に干渉するおそれがあり、見かけ上、エストラジオールの測定値が高値を示すことがあるので注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の使用方法

本剤はディスポーザブル注射針刺との接続を適切に実施するために、使用前に末尾掲載の「使用時の注意」を確認すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 筋肉内注射にのみ使用すること。

14.2.2 1回の投与でシリンジ内の全量を投与すること。

14.2.3 注射は、1-2分かけて緩徐に行うことが望ましい。

14.2.4 坐骨神経等の重要な神経に近接する臀部背側にやむを得ず投与する場合は、神経の損傷に注意すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

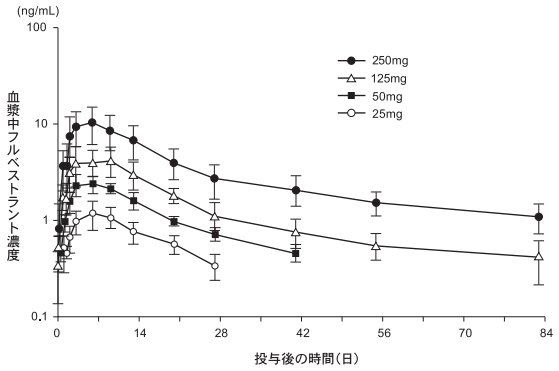
ラットの2年間筋肉内投与がん原性試験で、卵巣の良性顆粒膜細胞腫の発生増加が10mg/body/回（15日ごと）群において認められた。マウスの2年間経口投与がん原性試験では、卵巣の性索間質腫瘍（良性及び悪性）の発生増加が150及び500mg/kg/日投与群において認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

閉経後健康女性に本剤25～250mg[注)]を単回筋肉内投与したときの血漿中フルベストラント濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。単回投与後2～9日にC_{max}が認められ、その後は二相性の消失を示して、半減期は35～38日であった。また、血漿中濃度は投与量にほぼ比例して増加した。



血漿中フルベストラント濃度推移
（算術平均値±標準偏差、n=5）

フルベストラントの薬物動態パラメータ
（算術平均値±標準偏差、n=5）

用量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (日)	$t_{1/2}$[b)] (日)	$AUC_{0\text{-}27d}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)
25	1.26±0.36	6(2～9)	NC[c)]	0.48±0.11	NC[c)]
50	2.58±0.42	6(3～9)	NC[c)]	0.97±0.12	NC[c)]
125	4.56±1.72	6(3～9)	35.4±12.5	1.75±0.48	3.00±0.61
250	10.6±4.32	6(3～6)	38.3±5.12	4.03±1.51	7.85±2.42

a) 中央値（範囲）

b) 投与後27～83日の血漿中濃度推移から算出した半減期

c) NC：算出できず（定量限界：0.25ng/mL）

16.1.2 反復投与

閉経後乳癌患者24例に本剤1回500mgを反復筋肉内投与（初回、2週後、4週後、その後4週ごとに1回）し、得られた140時点の血漿中フルベストラント濃度を基に一次吸収を伴う2-コンパートメントモデルによる母集団薬物動態解析を実施して薬物動態パラメータを推定した（下表）。投与1カ月目のC_{max}、C_{min}及び$AUC_{0\text{-}\tau}$は投与3カ月目と比べて高いか同程度であり、投与1カ月目で定常状態に達していると考えられた[1)]。

閉経後乳癌患者におけるフルベストラントの薬物動態パラメータ
（母集団薬物動態解析による推定値、幾何平均値（変動係数%））

試験	評価時期	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (日)	C_{min}[b)] (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}\tau}$ (μg·h/mL)
第II相試験	1カ月目	24	28.7(27.0)	3.9 (3.6～4.4)	17.8(19.2)	13.0(25.9)
	3カ月目	20	29.4(23.8)	4.2 (3.9～4.5)	11.4(18.2)	13.3(20.6)

a) 中央値（範囲）

b) 投与後28日の血漿中濃度（投与1カ月目は初回投与後28日）

16.3 分布

閉経後健康女性6例にフルベストラント10mg[注)]を静脈内投与したときの分布容積（V_{ss}）は4.1±1.6L/kgであった（外国人のデータ）。フルベストラント（10μg/mL）の*in vitro* 血漿蛋白結合率は98.8%であり、主な結合蛋白はリポ蛋白であった。

16.4 代謝

糞中代謝物の分析結果から、主な代謝経路はスルホン体への酸化、17-酸化、硫酸抱合化及びグルクロン酸抱合化であると考えられた（外国人のデータ）[2)]。*In vitro* 代謝試験において、フルベストラントのスルホン体への代謝に関与する主なP450分子種はCYP3A4であった。

16.5 排泄

健康成人7例（男性4例、閉経後女性3例）に^{14}C-フルベストラント

18mg[注)]を単回筋肉内投与(本剤とは異なる速放性製剤)したところ、投与後21日目までに、放射能の91.1%が糞中に、0.6%が尿中に排泄された(外国人のデータ)[2)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

閉経後乳癌患者において、フルベストラントの全身クリアランス(CL/F)とクレアチニンクリアランス(CL_{CR})との間に明らかな相関関係は認められず、CL_{CR}が30mL/min以上の範囲ではフルベストラントの体内動態は腎機能障害の影響を受けないと考えられた(外国人のデータ)。[9.2参照]

16.6.2 肝機能障害

健康成人、並びにChild-Pugh分類クラスA及びBの肝機能障害患者各7例にフルベストラント100mg(本剤とは異なる速放性製剤)[注)]を単回筋肉内投与したとき、Child-Pugh A群及びB群の$AUC_{0\text{-}t}$は、それぞれ健康成人群の1.2倍及び1.8倍高値であり、肝機能障害の影響によってフルベストラントの全身クリアランス(CL/F)はそれぞれ健康成人群の83%及び60%に低下した。なお、Child-Pugh分類クラスCの肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない(外国人のデータ)。

母集団薬物動態モデルによるシミュレーションの結果、肝機能障害のない患者への500mg投与との比較において、Child-Pugh分類クラスBの肝機能障害患者への本剤500mg反復筋肉内投与6カ月目のC_{max}、C_{min}及び$AUC_{0\text{-}\tau}$は1.3~1.7倍に上昇し、1回投与量を250mgに減量した場合は65~85%に低下した。[9.3参照]

注)本剤の承認用量及び用法は「本剤2筒(フルベストラントとして500mg)を2週ごとに1回、4週以降は4週ごとに1回筋肉内投与」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第II相試験

内分泌療法既治療の、エストロゲン受容体陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者を対象とした第II相試験において[1)]、主要評価項目である奏効率は、SD投与[注1)]群11.1%(5/45例)、LD投与[注2)]群17.6%(9/51例)、HD投与[注3)]群10.6%(5/47例)であった。

注1) SD(Standard dose)投与:本剤250mgを4週ごとに筋肉内投与
注2) LD(Loading dose)投与:本剤500mgを初回、本剤250mgを2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与
注3) HD(High dose)投与:本剤500mgを初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与(本邦における承認用法・用量)

HD投与群で安全性評価対象症例46例中29例(63.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位疼痛13例(28.3%)、注射部位硬結10例(21.7%)及びほてり7例(15.2%)であった。

17.1.2 海外第III相試験

内分泌療法既治療の、エストロゲン受容体陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者を対象とした第III相試験において[3)]、主要評価項目である、RECIST基準に基づく増悪又は増悪を伴わない死亡までの期間(Time to progression:TTP)の中央値は、HD投与群(362例)で6.5カ月、SD投与群(374例)で5.5カ月であり、SD投与群に対するHD投与群の優越性が検証された(ハザード比0.80(95%信頼区間:0.68~0.94)、p=0.006)。

HD投与群で安全性評価対象症例361例中96例(26.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位疼痛27例(7.5%)、ほてり23例(6.4%)及び悪心20例(5.5%)であった。

17.1.3 国際共同第III相試験(FALCON試験)

内分泌療法未治療の、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の閉経後局所進行性又は転移性乳癌患者を対象に、本剤500mg(HD投与)をアナストロゾール1mg/日と比較する第III相試験を実施した(無作為化例数462例、日本人31例を含む)[4)]。その結果、主要評価項目である無増悪生存期間(Progression-free survival:PFS)の中央値は、本剤投与群16.6カ月、アナストロゾール投与群13.8カ月であり、アナストロゾール投与群に対する本剤投与群の優越性が検証された(ハザード比0.797(95%信頼区間:0.637~0.999)、p=0.0486)。

本剤投与群228例中(日本人12例を含む)91例(39.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり26例(11.4%)、関節痛20例(8.8%)、悪心12例(5.3%)及び疲労12例(5.3%)であった。(2016年4月11日カットオフ時点の集計)[5.3参照]

17.1.4 国際共同第III相試験(PALOMA-3試験)

内分泌療法既治療の、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の局所進行性又は転移性乳癌患者(閉経状態を問わない)を対象に、本剤500mg(HD投与)とパルボシクリブ125mgとの併用を本剤500mg(HD投与)とプラセボとの併用と比較する第III相試験が実施された(無作為化例数521例、日本人35例を含む)[5)]。閉経前乳癌患者にはゴセレリン酢酸塩が併用投与された。中間解析時点(2014年12月5日カットオフ)において主要評価項目であるPFSの顕著な延長が認められ、事前に規定した中止基準を満たし、本試験は有効中止となった。PFSの中央値は、本剤とパルボシクリブとの併用群9.2カ月、本剤とプラセボとの併用群3.8カ月であり、本剤とプラセボとの併用群に対する本剤とパルボシクリブとの併用群の優越性が検証された(ハザード比0.422(95%信頼区間:0.318~0.560)、p<0.000001(片側))。

本剤とパルボシクリブが併用投与された345例(日本人27例を含む)中325例(94.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症285例(82.6%)、白血球減少症198例(57.4%)、疲労114例(33.0%)、貧血96例(27.8%)、悪心87例(25.2%)、血小板減少症80例(23.2%)、口内炎70例(20.3%)、脱毛症57例(16.5%)、感染症50例(14.5%)、下痢45例(13.0%)、ほてり45例(13.0%)及び発疹40例(11.6%)等であった。(2016年2月26日カットオフ時点の集計)[5.3、7.3参照]

*17.1.5 国際共同第III相試験(CAPItello-291試験)

アロマターゼ阻害剤を含む内分泌療法後に増悪した、エストロゲン受容体陽性かつHER2陰性の局所進行性(手術不能)又は転移性乳癌患者(閉経状態を問わない)を対象に、本剤500mg(HD投与)とカピバセルチブ1回400mg(1日2回、4日間投与3日間休薬)との併用を本剤500mg(HD投与)とプラセボとの併用と比較する無作為化二重盲検国際共同第III相試験が実施された(無作為化例数708例、日本人78例を含む)[6)]。閉経前乳癌患者にはLH-RHアゴニストが併用投与された。

主要評価項目の一つである*PIK3CA/AKT1/PTEN*遺伝子変異陽性集団(289例、日本人38例を含む)における治験責任(分担)医師評価によるPFSの中央値は、本剤とカピバセルチブとの併用群7.3カ月、本剤とプラセボとの併用群3.1カ月であり、本剤とプラセボとの併用群に対する本剤とカピバセルチブとの併用群の優越性が検証された(ハザード比0.50(95%信頼区間:0.38~0.65)、p<0.001)。

本剤とカピバセルチブが併用投与された355例(日本人37例を含む)中320例(90.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢240例(67.6%)、悪心100例(28.2%)、発疹63例(17.7%)、嘔吐57例(16.1%)及び疲労55例(15.5%)等であった。[5.3、7.3参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フルベストラントは、主にエストロゲン受容体(ER)の分解を促進すること[7)]により、エストロゲンのERへの結合を阻害するステロイド性抗エストロゲン剤であると考えられる。なお、フルベストラントは、ラットで子宮重量増加作用及び骨密度に対する影響を示さなかった[8),9)]等から、アゴニスト様作用を示さずに乳癌細胞の増殖を抑制すると考えられる。

18.2 抗エストロゲン作用

フルベストラントは、ERへのエストラジオールの結合を競合的に阻害した[10)]。また、フルベストラントはエストロゲン又はタモキシフェンによる子宮重量増加作用をマウス、ラット及びサルで抑制した[8),10),11)]。

18.3 細胞増殖阻害作用

閉経後原発性乳癌患者を対象とした臨床試験で、フルベストラント投与により、乳癌組織中のKi67、ER及びプロゲステロン受容体の発現が低下した[12]。

18.4 抗腫瘍効果

フルベストラントは、エストロゲン感受性ヒト乳癌細胞株(MCF-7)の*in vitro*での増殖、及びヌードマウスに移植したヒト乳癌由来腫瘍(MCF-7及びBr10)の増殖を抑制した[10]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

フルベストラント(fulvestrant)(JAN)

化学名

7α-[9-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentylsulphinyl)nonyl]estra-1,3,5(10)-triene-3,17β-diol

分子式

$C_{32}H_{47}F_5O_3S$

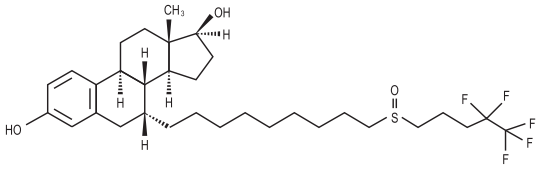
分子量

606.77

性状

本品は白色の粉末である。本品はメタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式



20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.3 本剤は無菌製剤であるため、使用時まで開封しないこと。

20.4 シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

20.5 シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。

20.6 開封後は直ちに使用し、残液は廃棄すること。また、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

20.7 火気に近づけないこと。

22. 包装

5mL[2プレフィルドシリンジ]

*23. 主要文献

1) Ohno S, et al. Ann Oncol. 2010;21(12):2342-2347
2) Robertson JFR, et al. Br J Cancer. 2004;90(Suppl.1):S7-S10
3) Di Leo A, et al. J Clin Oncol. 2010;28(30):4594-4600
4) Robertson JFR, et al. Lancet. 2016;388:2997-3005
5) Turner NC, et al. N Engl J Med. 2015;373(3):209-219
6) Turner NC, et al. N Engl J Med. 2023;388(22):2058-2070
7) Pink JJ, et al. Cancer Res. 1996;56(10):2321-2330
8) Wakeling AE, et al. J Steroid Biochem Mol Biol. 1992;43(1-3):173-177
9) Wakeling AE. Breast Cancer Res Treat. 1993;25(1):1-9
10) Wakeling AE, et al. Cancer Res. 1991;51(15):3867-3873
11) Dukes M, et al. J Endocrinol. 1992;135(2):239-248
12) Kuter I, et al. Breast Cancer Res Treat. 2012;133(1):237

24. 文献請求先及び問い合わせ

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

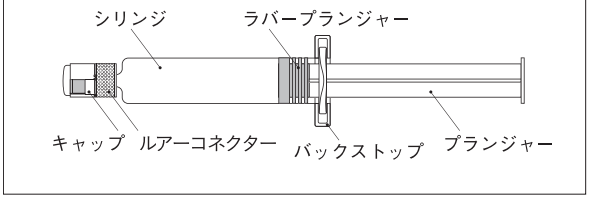
26. 製造販売業者 等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

使用時の注意

製品仕様（構成と各部の名称）



1. ケースからシリンジ本体を取り出す。
   注意：プランジャーを持って引き出さないこと。[ラバープランジャーが変形し、プランジャーが外れたり、薬液が漏出するおそれがある。]

2. シリンジを立てた状態にしてルアーコネクター部分を持ち、もう一方の手で、ルアーコネクターについた白色のキャップを折るようにして前後に動かし(図1参照)、取り外せる状態にした後、ゴム製チップキャップとともに外す(図2参照)。[薬液が飛び散るおそれがある。]
   注意：キャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。

図1

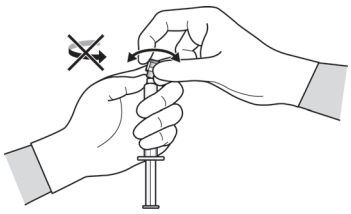
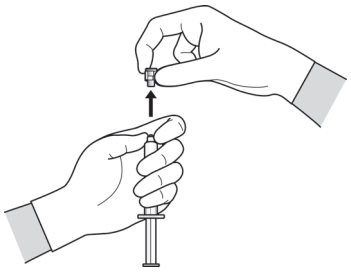


図2



3. シリンジを立てた状態のまま、注射針に接続し、シリンジ内の空気を除去後、薬液を注入する。
   注意：プランジャーは回さないこと。[外れるおそれがある。]