

衛研発 第 3046 号  
平成 12 年 10 月 27 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

## 審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

販売名           アリミデックス錠

一般名           アナストロゾール

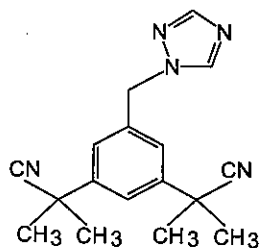
申請者名         アストラゼネカ株式会社

申請年月日       平成 11 年 11 月 19 日（輸入承認申請）

剤型・含量       1 錠中アナストロゾールとして 1mg を含有するフィルムコート錠

申請区分         1 - (1) 新有効成分含有医薬品

化学構造



(C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>; 分子量 293.37)

化学名

(日本名) 2-[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)フェニル]-2-メチルプロパノンニトリル

(英名) 2-[3-(1-cyano-1-methylethyl)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)phenyl]-2-methylpropanenitrile

審査担当部     審査第一部

## 審査結果

平成 12 年 10 月 24 日作成

販売名       アリミデックス錠  
一般名       アナストロゾール  
申請者       アストラゼネカ株式会社  
申請年月日   平成 11 年 11 月 19 日   (輸入承認申請)

### 審査結果

有効性については、今回提出された国内及び海外の臨床試験成績から、日本人と欧米人で本剤の薬物動態及び薬力学的効果（血中エストラジオール（E<sub>2</sub>）濃度の抑制）は同程度であると考えられること、さらに国内で用量設定試験が行われ、本薬の complete clinical data package は成立していると考えられ、閉経後乳癌に対する内分泌治療薬として本薬の有効性は認められる。また、用法・用量に関しては、国内外で実施された臨床試験の成績を考慮した場合、通常臨床用量 1mg を 1 日 1 回投与とすることは妥当であると判断できる。

安全性については、本薬により認められた有害事象のプロファイルが国内と海外で相違がないことが示唆されるため、国内における本薬の安全性は担保可能であると判断できる。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

### 効能・効果

閉経後乳癌

### 用法・用量

通常、成人にはアナストロゾールとして 1mg を 1 日 1 回、経口投与する。

## 審査報告（1）

平成12年8月21日作成

### 1. 申請品目

〔販売名〕 アリミデックス錠

〔一般名〕 アナストロゾール

〔申請者〕 アストラゼネカ株式会社

〔申請年月日〕 平成11年11月19日

〔申請時の効能・効果〕

閉経後乳癌

〔申請時の用法・用量〕

通常、成人にはアナストロゾールとして1mgを1日1回、経口投与する。

### 2. 提出された資料の概略及び審査の概略

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

アナストロゾールは英国アストラゼネカ社（旧社名：英国ICI社）により発見され、開発されたトリアゾール系のアロマターゼ阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤である。アロマターゼ阻害剤は、閉経後女性におけるエストロゲン合成経路である末梢脂肪組織等での副腎由来アンドロゲンのエストロゲンへの変換を司るアロマターゼを阻害し、その結果として血漿中エストロゲン濃度を低下させる薬剤である。乳癌にはその細胞内にエストロゲン受容体（ER）を有し、エストロゲン依存性の増殖を示すものが存在する。本薬は、閉経後乳癌患者において血漿中エストロゲン濃度を低下させることにより、エストロゲン依存性増殖を示す乳癌治療に対して有効であることが期待されたことから、内分泌療法における治療薬としての開発がなされた。

海外において本薬は、2000年7月現在で英国及び米国をはじめ79カ国で閉経後乳癌の二次治療薬（標準的治療で効果が認められない症例を対象）としての承認を受けており、うち欧州を含む18カ国では既に、一次治療薬としての承認も受けている。

国内での本薬の開発は、国内開発開始の時点で既に前期第Ⅱ相試験まで先行していた海外臨床試験成績を参考に実施された。その後、欧米人データが日本人に外挿できることを確認するため、国内で閉経後健常女性を対象とした臨床薬理に関するブリッジング試験、及び欧州において実施されたタモキシフェン（TAM）との二重盲検比較試験と同様の試験を薬効に関するブリッジング試験として実施し、海外試験と併せた評価がなされ、本薬の輸入承認に係る申請がなされたものである。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

アナストロゾールの構造は、元素分析、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル及び質量スペクトルにより決定されている。

原薬には、含量、性状（及び溶解性）、確認試験（）、純度試験及び定量法について規格設定が行われている。

製剤には、含量、性状、確認試験及び定量法について規格設定が行われている。

医薬品医療機器審査センター（以下、「審査センター」という。）は、アナストロゾールのクロマトグラムにおいてカラムの特定ができないので使用したカラムについての記載を申請者に求めた。これに対し申請者は、カラムは内径 mm、長さ cm のステンレス管に、 $\mu\text{m}$  の液体クロマトグラフ用と液体クロマトグラフ用を充填したものである（社製、製品名：）と回答した。この回答に対し審査センターはとの混合比等の情報を盛り込むよう申請者に求めた。申請者はカラム製造メーカーに情報提供の依頼を行ったが、特許に絡む企業秘密であり情報公開に応じられないとの返答を受け、情報が得られなかったことから、以下の様に混合比に替えてカラムのメーカー名及び製品名を記載することで対応したいと考えるとの回答を提出した。

「カラム：内径約 mm、長さ約 cm のステンレス管に  $\mu\text{m}$  の液体クロマトグラフ用と液体クロマトグラフ用を充填する（社製、又は同等なもの。）」

この回答を審査センターは妥当と判断し、回答を了解した。

審査センターは、としてジエチルエーテルを使用していることから、原薬の性状の項の溶解性においてジエチルエーテルへの溶解性について申請者に尋ねた。申請者は本薬のジエチルエーテルに対する溶解性を検討し、その結果、性状の項の溶解性へ「ジエチルエーテルに溶けにくい」を追記すると回答した。この回答を審査センターは了承した。

審査センターは、原薬における及び定量法並びに製剤における、定量法及び室内再現性について検討した項目及び実測データを示すよう申請者に求めた。申請者はそれぞれについて検討項目と実測データを示した。審査センターは、このうち、定量法及びにおける室内再現精度の評価が不十分と考えられたので、試験日、試験者、装置などの要因をランダムな変動の影響を評価できるような実験計画（試験日としては少なくとも6日とすることが望ましい）に基づいて評価することを求めた。これに対し、申請者は試験日を6日、試験者2

名、装置 2 システムの計 24 日の評価結果を提出した。この結果では、変動要因として実験日に偏った評価がなされており、偏りのないように再解析を求め、さらに変動要因として  
が考えうるがこれについて検討しなかった理由について回答を求めた。これに対し、申請者は、実験者 (2 名)、装置 (2 システム) 及び の計 8 日の実験を行い、その評価結果を再提出した。この回答について審査センターは妥当な評価がなされたと考え、了承した。

審査センターは、溶出試験規格がロット間の差、溶出速度の変化を的確に検出できる条件で、その規格が生物学的同等性を保証しうるものでなければならぬと考え、異なるロット、粒径が異なる製剤、開発段階での製剤、経時変化した製剤等を用いて、それらの製剤の溶出挙動を異なる で比較し、 の妥当性、 分間で規格値を定めることの妥当性を生物学的同等性保証の観点から説明するよう申請者に求めた。これに対し申請者は次のような回答をした。

本薬の溶出試験液を選定するため、パドルの回転数を rpm で を用いて試験を実施した結果、すべての で同様な溶出挙動であり、また、パドルの回転数 を変えても試験開始 分後以降では溶出挙動に大きな違いを与えなかった。これらの検討の結果、溶出試験は 溶出試験液 を選択した。また、 と溶出挙動の影響を検討するため、 が異なる原薬を用いた錠剤を製造し、検討したところ、溶出挙動には影響を与えなかった。以上のことを踏まえ、規格値を再考したところ、「本品の 分間の溶出率が %以上のときは適合とする。」を「本品の 分間の溶出率が %以上のときは適合とする。」に変更した。この回答を審査センターは妥当と考え、了承した。

その他、審査センターは構造決定において、赤外吸収スペクトルで水分のコンタミネーションと思われるシグナルのない図に変更させ、<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトルにおいて、2.5ppm 及び 3.4ppm 付近に出現するシグナルが溶媒として使用する重水素化ジメチルスルホキシド及びその水分に由来することを資料概要に明記させた。

#### ハ. 安定性に関する資料

原薬については、 、水分、 及び含量を試験項目として、苛酷試験、加速試験及び長期保存試験が実施されている。その結果、わずかに水分及び含量にばらつきを認めたものの類縁物質及び分解物の増加は認められず、また、その他の測定項目には経時変化は認められなかった。

製剤については、 、水分、硬度、 及び含量を試験項目として、苛酷試験、加速試験及び長期保存試験が実施されている。その結果、硬度においてわずかなばらつきが認められたが、他の測定項目には経時変化は認められず、安定であることがわかった。

以上のデータより、審査センターは安定性試験については問題がないと判断した。

## 二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

単回投与毒性試験はマウス、ラット及びイヌを用いて実施されている。概略の致死量は経口投与ではマウスで 250mg/kg 以上、ラットで 100~250mg/kg、イヌで 45mg/kg 以上、静脈内投与ではマウスで 50mg/kg 以上、腹腔内投与ではラットで 50~250mg/kg と判断されている。主たる所見としては鎮静、呼吸数減少、円背位等であった。

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて経口投与で実施されている。ラットでの 1 及び 6 カ月間試験において、5mg/kg 以上で血液学的検査並びに血液生化学的検査項目の変動が、さらに酵素誘導による肝細胞の肥大が、また雌で生殖器官に本薬の薬理作用に起因する変化（卵巣肥大、グラーフ卵胞及び嚢胞卵胞増加、黄体数増減等）が認められている。無毒性量は両試験ともに 1mg/kg と判断されている。イヌでの 1、6 及び 12 カ月間試験において、酵素誘導に起因すると考えられる小葉中心性の肝細胞肥大を伴う肝肥大、6 カ月間試験の 8mg/kg 群で肝細胞壊死、1 カ月間試験の 12mg/kg 群及び 6 カ月間試験の 8mg/kg 群で心電図検査の R 波振幅の低下が認められている。その他、薬理作用に起因した生殖器の変化、血液学的及び血液生化学的検査項目に変動が認められている。無毒性量は 1、6 及び 12 カ月間試験で 3mg/kg であった。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて経口投与で実施されている。雌ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験では妊娠率の低下、着床数及び生存胎児数の減少、着床前死亡数の増加が認められており、本薬の薬理作用による着床前のエストロゲン低下が着床を阻害した可能性があると考えられている。ラットの器官形成期投与試験では胎児発育の遅延が認められているが、催奇形性作用は認められていない。ウサギの器官形成期試験では妊娠率の低下が認められており、本薬が受精卵に直接作用し着床を阻害した可能性が考えられると考察している。ラットの周産期及び授乳期投与試験では出生率の低下、全出生児死亡母動物数の増加、出生後 3 日生存率の減少が認められている。生殖発生毒性試験における無毒性量は母動物の一般毒性では 0.02mg/kg、生殖能では 0.002mg/kg、胎児では 0.002mg/kg、出生児では 0.02mg/kg 未満であった。

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、並びにラットを用いた小核試験が実施されており、いずれも陰性結果が得られている。

がん原性試験はマウス及びラットを用いて実施されている。マウスでは全被験物質投与群で良性卵巣腫瘍の増加が認められている。この卵巣腫瘍の増加は本薬の薬理作用によるエストロゲン低下によりもたらされた下垂体からの卵胞刺激ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）の分泌増加に起因するものと考えられると考察されている。ラットでは雄の甲状腺腫瘍及び雌の肝腫瘍の増加が認められている。この原因としては、本薬の肝薬物代謝酵素誘導作用により甲状腺ホルモンの代謝が促進され、その結果、下垂体からの甲

甲状腺刺激ホルモン (TSH) 分泌が亢進し、甲状腺濾胞上皮が刺激されたものと考えられると考察されている。また、肝腫瘍増加は本薬の抗アロマトラーゼ作用によるエストロゲン・アンドロゲンバランスの乱れ、あるいは肝薬物代謝酵素誘導作用が肝細胞の増殖変化をもたらした可能性が考えられたと考察されている。

局所刺激性試験はウサギを用いて皮膚及び眼粘膜で実施されており、いずれにおいても刺激性は認められていない。

抗原性試験はモルモットを用いた能動全身アナフィラキシー (ASA) 試験、同種受動全身アナフィラキシー (PCA) 試験、接触感作性試験及びマウス・ラットを用いた異種 PCA 試験が実施されており、いずれの試験においても陰性の結果が得られている。

類縁物質の毒性に関しては実験を実施せずに反復投与試験等の結果から毒性学的に問題ないものと考察している。

審査センターは、毒性試験における毒性量/無毒性量の定義並びに判断基準について、申請者の見解を求めた。申請者は、無毒性量の定義において、やや曖昧な「重篤な毒性変化」という言葉を使用していること、又各試験別に具体的に記述することから無毒性量の定義を概要から削除する旨の回答を提出した。さらに再度毒性試験の成績を見直した所、一部の検査項目において生存性や他の臓器の機能に過度の悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられるが、その値が背景値より大きく逸脱しており、生体に対して有害である可能性が否定できないため毒性所見とすべきであり、無毒性量を変更するとの回答が得られ、これを了承した。なお、イヌ 12 ヶ月試験における血小板、ALP 及び ALT の増加の理由より無毒性量を 6~8mg/kg から 3mg/kg へ、ラット器官形成期試験における母動物の死亡の理由より 0.1mg/kg から 0.02mg/kg へ変更している。

本薬の長期安全性に関連し、肝細胞に対する影響 (発がん性等) について TAM と比較して考察することを求めた。申請者は、肝細胞に対する影響については、本薬の 2 年間がん原性試験で検討され、その結果 25mg/kg (高用量群) において投与の末期で雌のみに肝細胞癌及び肝細胞腺腫の増加が認められた。一方、TAM については投与の早期から低用量で腫瘍の増加が認められている (Cancer Res 53: 3919, 1993)。この原因としては TAM 及びその代謝物がラット肝細胞の DNA に付加体を形成することが知られており、遺伝毒性に起因する機序によると考えられている (IARC Monographs 66: 253, 1996)。これらのことから TAM は遺伝毒性に起因すると考えられる肝腫瘍を投与開始後早期から誘発するのに対し、本薬は肝臓にフェノバルビタール様酵素誘導作用に起因すると考えられる肝腫瘍を投与末期に誘発し、その腫瘍発生機序は明らかに異なると考えられると申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

ラットがん原性試験で認められた甲状腺腫瘍について、申請者は追加試験の結果より、フェノバルビタール (PB) 様作用による甲状腺発がん機構を推測している。PB は肝臓のウリジン-5'-ニリン酸-グルクロン酸転移酵素 (UDPGT) 活性を上昇させ、結果的にチロキシン (T<sub>4</sub>) 代謝を促進させることから、抗甲状腺物質として働くと考えられている。しかし、



追加試験での血中  $T_4$  及びフリー $T_4$  のいずれも有意の増加を示しており、この点について審査センターは申請者の見解を求めた。申請者はこの原因について、PB の反復投与時、TSH や  $T_4$  が投与開始直後から一定のレベルに変動するのではなく、投与開始直後に大きく変動し、4~8 週間後に正常状態と大きく差のない範囲に落ち着くと考えられる。一方、本試験では投与前と 30 日間の投与終了時のみ測定したため、血中 TSH 及び  $T_4$  レベル推移の詳細は明らかではないが、 $T_4$  及びフリー $T_4$  値が安定状態に入る前であったと推察される。30 日目の測定では TSH が上昇しており、この上昇により甲状腺が刺激を受けホルモンの分泌が  $T_4$  クリアランスを上回っていたため  $T_4$  及びフリー $T_4$  の血漿中濃度が上昇していたと考えられるとの回答が得られ、これを了承した。

審査センターは、ラット 6 カ月反復投与毒性試験で認められた慢性進行性糸球体腎炎 (CPGN) について、申請者は飼料過剰摂取に起因する高蛋白摂取をその原因としているが、尿路系通過障害に起因する場合も少なくないと考えられることから、この点についての考察を求めた。さらに CPGN の発生は雌に比べ雄に多いことが知られており、雌で多発した今回の結果について被験物質投与による雌ラットの雄化の影響はないのか説明を求めた。申請者は、再度病理組織学的検査結果を確認したが、尿細管に何ら変化は認められていないこと、また尿量に変動は認められていないことから尿路系通過障害が原因である可能性は低いと推察した。この病変の原因として、摂餌量の増加並びに血漿蛋白濃度の増加を考えていたが、摂餌量との相関が明らかではなく、関与の可能性は低く、エストロゲンの変動に起因する血中総蛋白の増加が原因であった可能性が考えられる。また雌の雄化を示唆する変化として、副腎の組織変化並びに副腎及び下垂体の重量低下が認められている。本薬投与によるエストロゲンの変動が雌ラットの雄化並びに血中総蛋白の増加をもたらし、雄で一般的である CPGN の増加を雌に引き起こした可能性は否定できないとの回答が得られ、これを了承した。

#### ホ. 薬理作用に関する資料

効力を裏付ける薬理試験について検討した結果、本薬はヒト乳癌細胞株 MCF-7 において、テストステロンで誘導された DNA 合成を  $10^{-8}$  M 以上で阻害した。また、7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセン (DMBA) で誘発したラットの乳癌に対して、本薬は 10 mg/kg/日 (1 日 1 回 6 週間経口投与) で顕著な増殖抑制作用を示し、アロマターゼ遺伝子をトランスフェクトした MCF-7<sub>CA</sub> 細胞を移植した卵巣摘除ヌードマウスにおいては、5 µg/マウス/日 (1 日 1 回 6 週間皮下投与) で腫瘍増殖を有意に抑制したとされている。

作用機序について検討した結果、本薬はヒト胎盤アロマターゼを濃度依存的に阻害し、 $IC_{50}$  値は 14.6 nM であった。 $IC_{50}$  値で比較した本薬の作用の強さは、アミノグルテチミドの約 200 倍、フォルメスタンの約 2 倍、ファドロゾールの約 1/3 であった。また、ヒト乳癌細胞株 MCF-7 において  $10^{-8}$  M で有意なアロマターゼ阻害作用を示したとされている。本薬 0.1 mg/kg 以上の単回経口投与では、成熟ラットの排卵が完全に抑制され、本薬

の効力はアミノグルテチミドの約 200 倍であり、ファドロゾールとほぼ同程度であった。また、本薬は未成熟雌ラットにおけるアンドロステンジオンの子宮肥大作用を 0.05 mg/kg/日 以上の経口投与で有意に抑制した。更に、本薬 0.01 mg/kg (1 日 2 回) 以上の経口投与により、成熟雄ブタオザルの血漿中エストラジオール (E<sub>2</sub>) 濃度を用量依存的かつ有意に低下させ、本薬の効力はファドロゾールとほぼ同程度であると判断されている。

作用の選択性について検討した結果、本薬はラットへの 7 あるいは 28 日間 又はイヌへの 28 日間の投与で副腎重量増加作用を示さなかった。なお、コレステロール側鎖切断 (CSCC) を阻害することが知られているアミノグルテチミドは副腎重量を有意に増加させ、ファドロゾールについては副腎重量増加作用を示さなかったとされている。本薬の *in vitro* 試験における 11 $\beta$ -水酸化反応阻害の IC<sub>50</sub> 値は、4.1  $\mu$ M (モルモット)、129.5  $\mu$ M (イヌ)、11.8  $\mu$ M (ウシ) であり、いずれにおいてもファドロゾールより弱い作用であると判断されている。本薬は、有意な E<sub>2</sub> 低下を示す用量の 30 倍量を投与しても雄ブタオザルの血漿中 11-デオキシコルチコステロン (11-DOC) 濃度に有意な影響を及ぼさず、また雄ラットの血漿中アルドステロン濃度に有意な影響を及ぼさないことから、18-水酸化を阻害しないものと考えられており、更に生理食塩液負荷ラットの Na<sup>+</sup> 及び K<sup>+</sup> 排泄に対し有意な作用を示さなかったことから、ラットの 11 $\beta$ - 及び 18-水酸化を阻害しないものと考えられている。本薬は、雄ラットの血漿中テストステロン及び LH 濃度並びに副生殖器重量に有意な影響を及ぼさず、またサル及びイヌにおいては血漿中テストステロン濃度を上昇させたことから、アンドロゲン生合成を阻害しないものと考えられている。本薬は、*in vitro* 試験ではラット及びイヌの肝ミクロソーム画分によるコレステロール及びラノステロール生合成に対し作用を示さず、*in vivo* 試験ではラットの血漿中コレステロールに影響を及ぼさないとされている。本薬のイヌ 1 カ月経口投与毒性試験においては、投与 12 日目に血漿中コレステロール濃度の有意な低下が認められたが、投与 28 日目には部分的に回復したとされている。

ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血漿中主要代謝物である M2 は、*in vitro* 試験におけるラット顆粒膜細胞の E<sub>2</sub> 及びプロゲステロン分泌を阻害せず、また 100 mg/kg までの経口投与では雌ラットの排卵を抑制せず、雄ラットの副腎及び肝重量にも影響を及ぼさなかったとされている。他の代謝物では、尿、胆汁中代謝物である M4 (ラット及びイヌ) 及び M3 (ラット、イヌ及びヒト) がラットの排卵をそれぞれ 1 mg/kg 及び 10 mg/kg で完全に抑制したが、これらの代謝物はラット、イヌ及びヒトでは血漿中からは検出されていないことから、これらの代謝物は本薬投与時の *in vivo* 試験におけるアロマターゼ阻害活性にはほとんど寄与しないものと考えられている。

一般薬理試験は、*in vitro* 試験において本薬 10<sup>-5</sup> または 10<sup>-4</sup> M の濃度で  $\beta_2$  受容体 (モルモット摘出気管鎖及びラット摘出妊娠子宮) 及び 5-HT<sub>1</sub> 受容体 (ラット摘出胃底条片) に対し作動作用を示したとされている。マウスの本薬 10 mg/kg 経口投与では自発運動量の有意な増加が、イヌの本薬 10 mg/kg 経口投与では血圧低下、PR 間隔及び QT 間隔

の短縮が認められたが、1 mg/kg の用量ではこれらの作用は認められず、また、10 mg/kg/日の経口投与によりマウス遅延型過敏反応の軽度の抑制が認められたが、1 mg/kg/日ではこの作用は認められなかったとされている。なお、*in vivo* 試験での用量 1mg/kg は臨床用量の約 50 倍、*in vitro* 試験で用いた濃度  $10^{-5}$  M はヒトでの反復経口投与時の定常状態における最高血漿中濃度 (Cmax) の約 63 倍に相当すると判断されている。その他、一般症状及び行動、体性神経系、呼吸器系、消化器系、水及び電解質代謝、血液凝固・線溶系並びに生殖系に対する作用 (アロマターゼ阻害作用を除く)、抗炎症作用については、特に問題となるようなものは認められていない。

審査センターは、本薬と類薬との抗腫瘍効果を比較した成績の有無について申請者に説明を求めた。本薬の抗腫瘍効果について類薬と比較した試験は実施しておらず、その理由として、ヒト閉経後乳癌に対するアロマターゼ阻害剤の作用を反映できる良いモデルがないこと、本薬のラット及びマウスにおける血漿中濃度の消失半減期 ( $t_{1/2}$ : それぞれ、2.3 ~ 4.9 時間 及び 1 時間以下) はヒト (55.9 時間) よりもかなり短いことから、反復投与による本薬及び類薬の抗腫瘍効果の効力比はヒトと異なることが予想されたためとされ、抗腫瘍効果ではなくアロマターゼ阻害活性及びアロマターゼ以外のステロイドホルモン生合成阻害活性について同種同効品であるファドロゾールとの効力を比較したと申請者は回答した。また、審査センターは本薬と TAM あるいは他の抗エストロゲン剤との抗腫瘍効果について比較を行い、本薬の医療上の位置付けについて薬理作用の観点から説明するよう申請者に求めた。DMBA 誘発ラット乳癌モデルではアロマターゼ阻害剤の抗腫瘍効果は視床下部-下垂体-卵巣系のフィードバックの影響を受けること、通常のヌードマウスに乳癌細胞を移植するモデルでは腫瘍増殖にエストロゲンの投与が必要となり、アロマターゼ阻害剤の効果が過小評価されるものと考えられること、また卵巣摘除ヌードマウスにヒト乳癌細胞 MCF-7<sub>CA</sub> を移植したモデルがあるが、ヒトと異なりアロマターゼが脳及び移植した MCF-7<sub>CA</sub> 細胞に局在していること並びにマウスにアロマターゼの基質であるアンドロステンジオンを投与していることなどから、本モデルにおける抗腫瘍効果は閉経後のヒトにおける乳癌に対する効果を正確に反映したものとはならないとされ、乳癌の動物モデルにおけるアロマターゼ阻害剤と抗エストロゲン剤の抗腫瘍効果の比較では、閉経後乳癌に対する臨床での効力比を正確には反映したものとは言えず、本薬の医療上の位置付けは臨床試験の結果に基づいてなされるべきものと考えられるとの回答が得られ、これらを審査センターは了承した。

審査センターは、作用の選択性に関して、アロマターゼ阻害作用を有する類薬についても臨床用量にてステロイドホルモン生合成経路に対して影響がなければ、本薬の作用選択性を強調する必要はないと考えられたことから、臨床用量を考慮した類薬との比較考察を申請者に求めた。その結果、本薬とファドロゾールとの作用選択性に関する試験成績から、*in vivo* 試験における本薬のアロマターゼ阻害活性 (成熟ラットの排卵に対する抑制及び雄サルの血漿中 E<sub>2</sub> 濃度に対する作用) はファドロゾールと同程度であるが、ファドロゾール

はアロマターゼ阻害作用以外に 11 $\beta$ -水酸化(サル血漿中 11-デオキシコルチコステロン濃度) 及び 18-水酸化 (ラット血漿中アルドステロン濃度) 等に対し作用を示し、特に 11 $\beta$ -水酸化阻害はアロマターゼ阻害の 2.5 倍の用量で認められること、及びフアドロゾールは臨床において血漿中アルドステロン低下作用を示すことが報告 (癌と化学療法 21:465, 1994、癌と化学療法 21:485, 1994) されており、本薬ではこの作用が認められていないことを併せて考慮すると、動物においてアロマターゼの阻害用量と他のステロイドホルモン生合成の阻害用量との間に十分な差を示すことが安全性の観点から重要である旨の回答がなされたことから、これを了承した。更に、審査センターは、本薬の作用機序及び作用の選択性について、本薬及び類薬の各種酵素に対する阻害用量及びアロマターゼ阻害用量に対する用量比を明確にするとともに、各種ホルモン療法剤を含めた本薬の作用機序に係る図表の提出を求め、本薬の特徴を含めた作用点が明確になるように整備することを申請者に指導した。

また、審査センターは、本薬の血漿中 E<sub>2</sub>抑制の効果発現に係る作用機序について申請者に尋ねた。

閉経後の女性では、エストロゲンは主に脂肪組織等の末梢組織中で合成されることが知られている (J Clin Oncol 12:2460, 1994)。アロマターゼは主に脂肪組織のような末梢組織に存在する (Breast Cancer Res Treat 50:63, 1998)。アロマターゼはエストロゲン合成の最終段階に関与する酵素であり、本薬はそれを選択的に阻害する。ヒト乳癌症例の乳腺組織(8例)のアロマターゼ活性( $\times 10^{-14}$  mol/mg protein/h)は、正常組織  $1.1 \pm 0.15$  及び腫瘍部位  $2.51 \pm 0.24$  であった(乳癌の臨床 11:415, 1996)。また、閉経後の正常乳腺(61例)と乳癌組織(65例)の組織中エストロゲン濃度( $\times 10^{-19}$  mol/g 組織)の検討では、正常乳腺組織(エストロン(E<sub>1</sub>) 7.1、E<sub>2</sub> 9.3)、及び乳癌組織 (E<sub>1</sub> 9.0、E<sub>2</sub> 13.4)であった(Int J Cancer 40:305, 1987)。これらの報告よりアロマターゼ活性、及びエストロゲン濃度は正常乳腺組織と比較して腫瘍組織で高い傾向にある。しかし、腫瘍組織内のアロマターゼ活性は、その他のエストロゲン産生に関与する酵素 (エストロンスルファターゼ、17  $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(17  $\beta$ -HSD)) の活性よりも著しく低いことが報告されている(乳癌の臨床 11:415, 1996)。腫瘍組織内アロマターゼが腫瘍組織内のエストロゲン高値の維持にどのように関与しているか現時点では定まった見解はない。

本薬による腫瘍組織内エストロゲン低下作用の検討(Proc Am Soc Clin Oncol 18:82a, 1999)では、閉経後乳癌症例に術前内分泌治療として本薬の臨床推奨用量である 1日 1mg を 15週間(中央値)投与し、投与前後の腫瘍組織内エストロゲン濃度を測定した。評価可能 12例の腫瘍組織中の E<sub>2</sub>、E<sub>1</sub>、及びエストロンサルフェート(E<sub>1</sub>S)濃度は、それぞれ投与直前の 11.1%(4.6-27.2%)、16.7%(7.5-36.9%)、及び 26.6%(14.2-49.7%)に抑制された(平均(95%信頼区間))。これは、本薬のアロマターゼ阻害作用並びにアロマターゼ阻害によるエストロンスルファターゼ及び 17  $\beta$ -HSD の基質(それぞれ、E<sub>1</sub>S 及び E<sub>1</sub>)量の低下によるものと考えられる(プロトコール No.1033IL/0022)。本薬投与前の乳

癌組織中 E2 及び E1 濃度(平均値)は、それぞれ、 $2.2 \times 10^{-10}$  M 及び  $1.7 \times 10^{-10}$  M(組織 1g を 1mL として計算)であり、投与後の濃度は、それぞれ  $2.4 \times 10^{-11}$  M 及び  $2.8 \times 10^{-11}$  M であった。ヒト乳癌細胞株 MCF-7 の *in vitro* 試験での DNA 合成に対する E2 及び E1 による促進作用はそれぞれ、 $10^{-12} \sim 10^{-10}$  M 及び  $10^{-12} \sim 10^{-9}$  M で用量依存的となり、それ以上の濃度ではプラトーに達することが報告されている(J Steroid Biochem Mol Biol 42:267, 1992)。このため、本薬投与による乳癌組織内のエストロゲン抑制効果は、乳癌細胞に対する増殖抑制作用を引き起こしうる範囲にあることが示唆された。

本薬は血漿中 E2 及び E1 濃度を低下させるが、乳癌組織内のエストロゲン濃度の低下に末梢でのアロマターゼ活性阻害及び血漿中エストロゲン濃度がどの程度関与しているか明らかでない。閉経後の乳癌症例(6例)に本薬 1日 1mg を 1週間投与前、後の血漿中 E2 濃度( $\times 10^{-12}$  M)はそれぞれ、 $42.0 \pm 17.1$  及び  $4.0 \pm 2.0$  であった。先に挙げた乳癌の腫瘍組織内エストロゲン濃度の検討を考慮すると、本薬は血漿中及び乳癌組織内のエストロゲンを共に低下させるものと考えられる。これらの結果より血漿中 E2 濃度を測定し低下作用を確認することにより本薬による抗腫瘍効果を推定することが可能であると考えられる。

審査センターは、①本薬の主な作用機序として乳癌の腫瘍組織内のアロマターゼ活性を抑制し、エストロゲン濃度低下により間接的にホルモン依存性の腫瘍に対する増殖抑制効果を示すことが推察されること、②血漿中 E2 濃度の低下は腫瘍組織中の E2 濃度の低下をある程度反映していることが予想されること、③腫瘍細胞のエストロゲン受容体の密度が症例によって異なり、エストロゲン受容体陽性乳癌患者の内分泌療法に対する反応性が症例によって違ふことが考えられる(Br J Cancer 60:223, 1989)ことより、血中 E2 濃度の低下は本薬による薬理作用を反映しているが、乳癌に対する抗腫瘍効果を明確に予測するものではない(Ann Oncol 11:1017, 2000)と判断した。

#### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

ラット及びイヌにおける本薬の吸収は速やかであり、1 mg/kg 経口投与時の吸収率は 83 %以上であった。また、本薬の生物学的利用率は 82 %以上であったが、その値は用量の増加によって増大し、消失の飽和が示唆されたと判断されている。しかしながら、本薬を反復経口投与した場合は、酵素誘導作用によって消失の飽和が打ち消される傾向にあると考えられている。

ラットにおける本薬の消失には性差が認められ、雄における静脈内投与時の全身クリアランスは雌の 4 倍であった。また、ラットにおける本薬の消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は、雄が 2.1 時間であり、雌では 5.6 時間であった。一方、イヌにおける本薬の  $t_{1/2}$  は、雌雄ともに 10 時間程度であった。

ラットに  $^{14}$ C-アナストロゾールを単回経口投与したところ、放射能は全身に広く分布し、大部分の組織において投与後 1 時間に最高濃度を示した。また、雌雄ともに肝臓、副腎及び包皮腺において高い放射能が認められた。各組織からの放射能の消失は比較的速やかで

あり、投与後 168 時間後の放射能は概ね最高濃度の 3%以下であった。さらに、1 日 1 回 10 日間反復経口投与したところ、血漿中放射能は約 3 倍に増加し、各組織における放射能の蓄積は血漿と同程度かそれ以下であったとされている。妊娠ラット及び妊娠ウサギに  $^{14}\text{C}$ -アナストロゾールを経口投与したところ、胎盤通過性が認められ、胎児中放射能は母獣の血漿中放射能の 38-46%であった。

ラット、イヌ、マウス、ウサギ、サル及びヒトの血漿における本薬の血漿蛋白結合率は 16.5-42.1%と低く、本薬の濃度に関係なくほぼ一定であった。また、ラット及びヒトに  $^{14}\text{C}$ -アナストロゾールを投与したところ、放射能の血球分配率はそれぞれ 13.7-30.8%及び 28.6-32.7%であった。

ラット及びイヌにおける薬物代謝酵素系に及ぼす影響を検討したところ、フェノバルビタールと同様の酵素誘導が認められた。また、ラットにおけるペントバルビタール代謝及びイヌのアンチピリン代謝に対する阻害作用が示唆されている。

ラットにおける主代謝物である の排泄経路には性差が認められ、雄では主に胆汁中へ、雌では尿及び胆汁中へほぼ同程度に排泄された。

一方、イヌでは主に尿中に放射能が排泄され、尿糞中放射能排泄率に明らかな性差は認められなかった。

閉経後健常女性に本薬 1mg を単回経口投与したところ、本薬の最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{\max}$ ) は 1.3 時間であり、吸収は速やかであった。また、消失は二相性であり、 $t_{1/2}$  は 56.3 時間であった。さらに、1 日 1 回反復投与した場合には、投与 10 回目までに定常状態に到達し、蓄積率は 3.7 であった。外国人における本薬の血漿中濃度推移から、1-20mg の用量範囲での線形性が示唆されたと判断されている。

閉経後乳癌患者に本薬を 1、5 及び 10mg の用量で 1 日 1 回 8 週間反復経口投与したところ、本薬の血漿中濃度は用量にほぼ比例して増加した。また、1 週間の反復投与によって本薬の血漿中濃度はほぼ定常状態に達するものと推察されている。さらに、蓄積率は概ね 3~4 であり、 $t_{1/2}$  は約 50 時間程度であると予測されている。外国人乳癌患者での定常状態における本薬の最小血漿中濃度と年齢の関係を調べたところ、両者間に明らかな相関関係は認められていないと判断されている。

日本人及び外国人の閉経後健常女性における本薬の血漿中濃度は同様の推移を示し、また臨床薬理に関するブリッジング試験においては、本薬 1mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの本薬の最小血漿中濃度を比較したところ、統計的な有意差は認められなかったとされている。

閉経後健常女性（海外）に  $^{14}\text{C}$ -アナストロゾールを 10mg の用量で単回経口投与し、ヒトにおける本薬の代謝及び排泄を検討した結果、投与後 14 日までの尿及び糞中への放射能排泄率はそれぞれ 71.2~74.6%及び 8.7~13.6%であり、総放射能回収率に対する尿中放

射能排泄率の比から本薬の吸収率は84%以上であると考えられている。

本薬の用量を10mgとして、肝障害及び腎障害の影響を検討した結果、本薬の血漿中濃度は腎障害による影響を受けなかったが、肝障害患者ではC<sub>max</sub>の増加が認められた。しかしながら、肝障害患者のAUC<sub>0-∞</sub>には影響がみられず、臨床推奨用量の10倍量でも良好な忍容性を示したことから、肝障害患者に対する用量調節の必要はないと判断されている。

ヒト肝ミクロソームにおけるチトクローム P450 活性に及ぼす影響を検討したところ、CYP1A2、CYP2C8/9 及び CYP3A4 の活性を阻害したが、ヒト血漿中濃度を考慮すれば、*in vitro* 試験での P450 阻害能は临床上問題となるものではないと予測されている。また、本薬併用投与によるアンチピリン、ワルファリン及び TAM への相互作用を検討したところ、薬物動態学的な観点からの薬物相互作用は認められず、*in vitro* 試験での P450 阻害能は临床上問題となるものではないことが確認されたとしている。また、シメチジン（非特異的 P450 阻害剤）併用による本薬の代謝への影響も認められなかった。

審査センターは、ヒトにおいて本薬投与後の酵素誘導作用はみられないとされているが、ラット及びイヌにおいて本薬の反復投与により自己代謝の酵素誘導がみられていることから、ヒトとラット及びイヌとの間でみられた酵素誘導作用の乖離、ヒトでの長期投与による自己代謝の酵素誘導の可能性及びこれらの情報を添付文書に反映することの必要性について申請者に説明を求めた。その結果、ラット及びイヌにおいて本薬は用量依存的な酵素誘導作用を示したが、ヒトに投与された本薬の用量は10mg以下であり、ヒトの体重を50kg以上と仮定すると、ラット及びイヌで酵素誘導作用がみられた用量はヒトに投与された用量の5倍以上であったことから、ヒトとラット及びイヌとの間にみられた酵素誘導作用の乖離には、試験に用いた用量の差が寄与している可能性があると考えられると申請者は回答した。また、ヒトに長期投与したときの酵素誘導の可能性については、海外での第Ⅲ相試験において、乳癌患者に本薬を1日1回反復経口投与し、投与後4週から60週までの血漿中アナストロゾール濃度を測定した結果から、臨床推奨用量の10倍の用量(10mg)で本薬を長期投与した場合においても血漿中アナストロゾール濃度に明らかな低下は認められず、1mgの用量で臨床使用されるときに自己代謝の酵素誘導が起こる可能性はほとんどないと考えられるが、本薬の代謝に係る情報提供を目的としてラット及びイヌでみられた本薬の酵素誘導作用及び臨床試験における結果を添付文書の薬物動態の項に参考として記載すると申請者は回答し、審査センターはこれらを了承した。

また、審査センターは薬物相互作用に関して、本薬は *in vitro* 試験において CYP1A2、CYP2C8/9 及び CYP3A4 の活性阻害がみられていることから、これらの情報を添付文書に反映する必要性について申請者に説明を求めた。その結果、酵素阻害に起因する薬物相互作用の可能性について、① K<sub>i</sub> 値は 8~10 μM (2.3~2.9 μg/mL) であり、ヒトにおける定常状態での C<sub>max</sub> (約 0.05 μg/mL) のおよそ 50 倍である、②薬物相互作用に関する臨床試験を実施し、アンチピリン（代謝には CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4 が関与）、ワルファリン（R-ワルファリンの代謝には CYP1A2、CYP2C19 及び CYP3A が関与、S-ワルファリンは主に CYP2C9 で代謝）及び TAM（主に CYP3A4 で代謝）の体内動態に対する影響を検討したところ、これらの体内動態はいずれも本薬の影響を受けないことが確認さ

れている、③本薬の体内動態は、非特異的 P450 阻害剤として用いたシメチジンの影響を受けないことが、臨床試験において確認されている、④本薬の国内外で実施した臨床試験において臨床的に意義のある相互作用は報告されていない、⑤海外での市販後副作用報告において、相互作用に関する報告が 4 件認められているが、いずれも本薬と他剤との相互作用の可能性は否定されている。なお、本薬においては、海外での販売から現在までに 25 万患者・年以上の投与経験がある。以上のことから、*in vitro* 試験での P450 阻害能は臨床問題となるものではないと推察され、現時点では使用上の注意に本薬の相互作用について記載する必要はないと判断し、参考データとして添付文書の薬物動態の項に *in vitro* 試験及び相互作用を検討した臨床試験の成績を記載する旨の回答がなされたことから、これを了承した。

また、審査センターは、日本人と外国人の薬物動態の比較に関して、外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針(医薬審 672 号平成 10 年 8 月 11 日)に関する質疑応答を参照とした外挿の可能性について申請者に説明を求めた。その結果、医薬審 672 号通知の補遺 D「医薬品の民族的要因による影響の受けやすさ」に記載されている民族的要因の影響を受けにくいと考えられる化合物の特性について検討したところ、線形性、薬力学的曲線、忍容性(治療域)、代謝、生物学的利用率、蛋白結合率、相互作用及び不適切な使用の可能性に関する特性から、本薬は民族的要因による影響を受けにくい化合物である可能性があるとして推察されたとし、この可能性を検証するために、日本人及び外国人の既存データを比較するとともに、臨床薬理に関するブリッジング試験を実施したとの回答がなされた。なお、閉経後健常女性を対象とした既存データの比較に関しては、

国内	及び海外の試験	で得られた本薬 1mg 単回経口投与
----	---------	--------------------

後の血漿中アナストロゾール濃度推移の比較では、同様の推移を示し、薬物動態パラメータ ( $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び  $t_{1/2}$ ) は同程度であったこと；また、1mg 投与群の比較結果が他の用量にも外挿できることを確認するために、全用量群 (0.5~20mg の用量範囲) の経口クリアランス ( $CL/f$ ) を比較した結果、日本人における  $CL/f$  は 16.8~20.7 mL/min であり、外国人の  $CL/f$  (18.1~19.4 mL/min) と同程度であったこと等から、日本人と外国人における本薬の体内動態は 0.5~20mg の用量範囲で大きな差はないと推察され、この比較結果は本薬が民族的要因による影響を受けにくい化合物である可能性が高いことを支持するものと考えられるとされた。一方、乳癌患者を対象とした既存データの比較(

(プロトコール No.US0003)、	(プロトコール No. IL0004：公表
---------------------	-----------------------

論文 Eur J Cancer 32A:404, 1996))に関しては、日本人あるいは外国人の乳癌患者に本薬を 1 日 1 回反復経口投与して、定常状態の最小血漿中アナストロゾール濃度 ( $C_{min}$ ) を測定した結果、定常状態の  $C_{min}$  は用量にほぼ比例し、用量 1mg 当りの値は日本人で 41.2~42.4 ng/mL であり、外国人では 36.0~39.2 ng/mL であったことから、日本人における  $C_{min}$  は外国人よりもわずかに高い傾向がみられ、この傾向には体重差が寄与している可能性があるとして推測されるものの、本薬の薬力学的曲線は急峻ではなく、臨床推奨用量の 10



倍の用量でも本薬の忍容性は良好であったことから、日本人における C<sub>min</sub> が外国人よりもわずかに高い傾向を示すことは、外国臨床データの受け入れに際して問題となるものではないと考えられる旨の回答が申請者よりなされたことから、これらを審査センターは了承した。

更に、審査センターは、本薬投与後の血漿中アナストロゾール濃度に及ぼす肝障害の影響に関する検討について、肝障害群の患者背景を明確にするよう申請者に説明を求めた。本試験(試験番号 IL0014)の選択基準は、「臨床的あるいは臨床検査値所見で立証され、肝生検で確認されたアルコール性の慢性肝障害を有する被験者」であったこと、年齢・体重等及び臨床検査の基準値並びにスクリーニング検査時の医師の所見が示されたものの、診断名の全例収集はなされておらず、これら肝障害患者を肝性脳症がないと仮定し、肝硬変の重症度を Child-Pugh 分類で表わすと、すべての患者がグレード A で予後が良好な肝硬変患者に分類され、この分類及び肝酵素の値から、肝障害の影響で検討した被験者の重症度は軽度～中等度であるとの回答がなされたことから、これを了承した。また、審査センターは本薬の代謝が主に肝臓であるという情報は、薬物動態の観点から必要と判断されることから、添付文書に反映させる必要性について申請者に尋ね、英国の成績をもとに本薬の約 75%以上が肝代謝を受けて消失するものと考えられること及びこの情報を添付文書の「薬物動態」の項に記載するとの回答を了承している。

#### ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

##### 1) 提出された資料の概略

国内では、以下の試験が行われた。

##### 1) 第 I 相試験 (プロトコール No. A-15-11、 )

前治療歴を有する閉経後進行・再発乳癌症例(原発巣、または転移巣の ER が陽性あるいは不明)を対象に、本薬 1 日 1mg(6 例)、5mg(6 例)、及び 10mg(8 例)を 8 週間以上投与した際の安全性、薬物動態、及び抗腫瘍効果を検討する試験が 1993 年 8 月から行われた。本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、1mg 群 1 例に嘔気、頭痛、及びめまいを認めたが、軽度で一過性であった。抗腫瘍効果は、1 及び 5mg 群で PR が各 2 例、10mg 群で CR、及び PR が各 1 例ずつ認められた。血漿中 E<sub>2</sub> 濃度は、各群ともに投与 24 時間後に低下し、1 週後、及び 8 週後も低下の持続が認められた。

##### 2) 臨床薬理試験(プロトコール No. A-15-12、 )

閉経後健常女性(50～70 歳)に本薬 1 日 0.5mg、1mg(各 6 例)を単回、及び 14 日間反復投与(無作為化割付け、非盲検試験)した際の安全性、薬物動態、及び薬理作用を検討する試験が 1995 年 1 月より行われた。因果関係が否定されなかった有害事象は、単回投与時で 1mg 群 1 例に頭重感、反復投与時で 0.5mg 群 1 例に嘔気、及び右下腹部痛、1mg 群 1 例にのぼせ感、四肢のむくみ感、及び発汗が認められたが、投与中に全て無処置にて消失した。Royal Marsden Hospital で測定された血漿中 E<sub>2</sub> 濃度( $\times 10^{-12}$ mol/L)は、投与前、及び 14 日間投

与 24 時間後で、0.5mg 群：35.2±16.4、及び 6.0±3.5、1mg 群：25.3±13.5、及び 4.6±2.3 で、投与 14 日目に 1mg 群は 0.5mg 群よりも有意に血漿中 E<sub>2</sub> 濃度を低下させることが示唆された(p=0.016)。また、血漿中コルチゾール、アルドステロン、アンドロステンジオン、テストステロン、黄体形成ホルモン、及び卵胞刺激ホルモン濃度の推移を検討したが、本薬投与による明らかな影響は認められなかった。

3) 前期第 II 相試験(プロトコール No.A-15-21、 )

閉経後(51~80 歳)進行・再発乳癌症例(原発巣、または転移巣の ER が陽性あるいは不明)を対象に、本薬 1 日 0.5mg(36 例)、及び 1mg(34 例)を 12 週間投与(無作為化割付け、非盲検試験)した際の抗腫瘍効果、及び安全性を検討した用量設定試験が 1995 年 5 月より行われた。抗腫瘍効果は投与開始 12 週後の時点で 0.5mg 群 2.8%(1/36 例、PR1 例)、1mg 群 20.6%(7/34 例、CR2 例、PR5 例)であった。本薬との因果関係が否定されなかった有害事象のうち主なものは LDH 上昇、白血球減少、GOT、GPT 上昇、ほてりであったが、重篤なものは認められなかった。

4) 長期投与試験(プロトコール No.A-15-24、 )

前期第 II 相試験に引き続き、本薬投与 12 週間の時点で抗腫瘍効果が NC 以上の症例に対して本薬を 24 週間以上の長期投与時の有効性、及び安全性を検討する試験が行われた。本薬 1 日 0.5mg 群 26 例、1mg 群 28 例で継続投与が行われた。最終的な奏効率は、0.5mg 群 27.8%(10/36 例、CR1 例、PR9 例)、1mg 群 41.2%(14/34 例、CR2 例、PR12 例)であった。また、投与期間、及び無増悪期間の中央値はそれぞれ、0.5mg 群 32.6 週間、及び 271 日間、1mg 群 34.4 週間、及び 188.5 日間であった。前期第 II 相試験で認められた以外に新たに認められた有害事象で本薬との因果関係が否定されなかった事象は、1mg 群 頸部痛 1 例、膣部不快感 1 例であった。

閉経後乳癌を対象とした前期第 II 相試験、長期投与試験、及び閉経後健常女性の臨床薬理試験の結果より、本薬 1 日 1mg 投与の方が 0.5mg よりも、抗腫瘍効果が高く、また血中 E<sub>2</sub> 濃度の抑制効果が高かったため、国内の臨床推奨用量は、1 日 1mg、1 回経口投与と判断された。

5) 臨床薬理に関するブリッジング試験(プロトコール No.1033IL/0035、  
公表論文 Cancer Chemother Pharmacol 46:35, 2000)

本薬の国内の第 I 相試験から長期投与試験までの 4 つの試験成績と、海外での臨床試験成績( (プロトコール No. 1033US/0003: 公表論文 J Steroid Biochem Mol Biol 59:439, 1996)、 (プロトコール No.1033IL/0022)、 (プロトコール No.IL0019)、 (プロトコール No.IL0009))を比較検討した結果、本薬の有効性、及び安全性は、日本人と欧米人でほぼ同様であり、適切なブリッジング試験を行うことにより、海外での臨床データを外挿可能であると判断された。

国内と欧米において閉経後健常女性に対して本薬 1 日 1mg を 16 日間投与時の薬物動態、及び薬理作用を比較検討する試験(非対照、非盲検、日本人と欧米人の群間比較)を 年 月から行った。日本人(平均年齢 60.9 歳(50~73))、及び欧米人(平均年齢 61.5 歳(52~75))

各 24 例ずつが試験にエントリーした。本薬 16 日間反復投与時の血清中 E<sub>2</sub> 濃度( x 10<sup>-12</sup>mol/L)の幾何平均値(範囲)は、日本人(22 例)2.7(1.5~4.9)、及び欧米人(23 例)3.3 (1.5~5.3) であり、両群で有意差は認められなかった。また、本薬の定常状態における最小血中濃度も両群間で有意差は認められなかった。この試験結果より本薬による血清中 E<sub>2</sub> 抑制効果及び薬物動態は日本人と欧米人でほぼ同様と考えられた。

6) 後期第 II 相試験(プロトコール No.1033JP/0027、 )

欧州で 年 月より実施されていた閉経後進行・再発乳癌の 1 次内分泌療法に対する本薬と TAM の無作為化比較試験(プロトコール No.1033IL/0027、 (全症例数 668 例))と同様の比較試験を国内で薬効に関するブリッジング試験として 年 月より行った。術後内分泌療法終了後 12 カ月以上経過後の再発例、あるいは進行・再発例に対して内分泌療法が行われていない症例を対象とした。ホルモン受容体について原発巣または転移巣のエストロゲンあるいはプロゲステロン受容体が陽性または不明の症例を対象としていた。本薬群 11 例、TAM 群 20 例が割り付けられた。奏効率は、本薬群 45.5%(5/11 例)、及び TAM 群 35.0%(7/20 例)であった。

## (2) 審査センターにおける審査内容

審査センターは、主として以下の検討を行った。

### 【本薬の臨床的位置づけについて】

#### 1) 閉経後の進行・再発乳癌に対する本薬の位置づけについて

現在、進行・再発乳癌の内分泌療法には抗エストロゲン剤である TAM が 1 次治療に用いられ、1 次治療無効例、あるいは治療終了後の再増悪例に対して合成黄体ホルモン剤が 2 次治療として用いられることが多い(N Engl J Med 339:974, 1998)。本薬をはじめとするアロマターゼ阻害剤の閉経後進行・再発乳癌の内分泌療法における医療上の位置づけについて審査センターは申請者に尋ねた。

アロマターゼ阻害剤は、エストロゲンの生成そのものを遮断することにより、腫瘍の増殖を抑制することを目的に開発され、1980 年代初頭にアミノグルテチミドが臨床現場での使用が開始された(Br J Cancer 47:621, 1983)。しかし、アミノグルテチミドはアロマターゼに対する選択性が低く、副腎皮質ホルモンの補充が必要であることから、より選択的なアロマターゼ阻害剤が検索され、その結果ファドロゾールが開発された(Cancer Res 48:1998)。

臨床推奨用量における血清中エストラジオール抑制の程度は、それぞれ本薬 80%、アミノグルテチミド 63%(Br J Cancer 47:621, 1983)、及びファドロゾール 59%(Cancer Res 50:1381, 1990)であり、本薬の血清 E<sub>2</sub> 抑制効果が高いことが示唆された。

本薬は、まず閉経後乳癌に対する 2 次内分泌療法薬としての有効性及び安全性を確認するため、合成黄体ホルモン剤である酢酸メゲストロールとの無作為化比較試験が海外で行われた( (プロトコール No.1033IL/0004：公表論文 Eur J Cancer

32A:404, 1996)、 (プロトコール No. 1033IL/0005 : 公表論文 Cancer 79:730, 1997)、これら 2 つの試験結果を合わせて解析されたもの : 公表論文 Cancer 83:1142, 1998, Cancer 85:1010, 1999)。6 カ月以上継続した術後内分泌療法中に再発、または終了後 12 カ月以内に再発、あるいは進行・再発例の 1 次内分泌療法に抵抗性の症例が対象とされた。ホルモン受容体について原発巣または転移巣のエストロゲンあるいはプロゲステロン受容体が陽性または不明の症例を対象とした。奏効率、無増悪生存期間中央値、及び生存期間中央値はそれぞれ、本薬 1 日 1mg 群(263 例) 12.5%、4.8 ケ月、及び 26.7 ケ月、本薬 1 日 10mg 群(248 例) 12.5%、5.3 ケ月、及び 25.5 ケ月、酢酸メゲストロール群(253 例) 12.2%、4.6 ケ月、及び 22.5 ケ月であった。奏効率及び無増悪生存期間中央値ともに 3 群間で統計学的な有意差を認めなかったが、本薬 1mg 群の生存期間中央値は酢酸メゲストロール群と比較して有意に長かったが、本薬 10mg 群と酢酸メゲストロール群との間に有意差は認められなかった。また、薬剤投与中及び投与中止 2 週間後までに発現した有害事象の頻度は本薬 1mg 群 78%、本薬 10mg 群 82%、酢酸メゲストロール群 84%であった。この試験の結果より本薬は閉経後乳癌の 2 次内分泌治療として従来薬の酢酸メゲストロールと比較して有効性、及び安全性は劣らないことが検証された。なお、酢酸メゲストロールは国内で未承認である。

次に、閉経後乳癌の 1 次内分泌治療の標準薬である TAM と本薬の無作為化比較試験が海外及び国内で行われた( (1033IL/JP0027)、 (1033IL/0027)、 (1033IL/0030))。術後内分泌療法終了後 12 カ月以上経過後の再発例、あるいは進行・再発例に対して内分泌療法が行われていない症例を対象とした。ホルモン受容体について原発巣または転移巣のエストロゲンあるいはプロゲステロン受容体が陽性または不明の症例を対象としていた。欧州 668 例、及び国内 31 例をあわせた解析結果では、奏効率、及び無増悪生存期間中央値はそれぞれ、本薬 1mg 群(351 例) 33.3%及び 251 日、TAM 群(348 例) 32.8%及び 252 日であり、奏効率及び無増悪生存期間中央値について本薬は少なくとも TAM と同等の有効性を示した。薬剤投与中及び投与中止 2 週間後までに発現した有害事象の頻度は本薬 1mg 群 71.8%、TAM 群 75.6%であった。北米で行われた同様の比較試験の結果( (プロトコール No.1033IL/0030))では、奏効率、及び無増悪生存期間中央値は、本薬 1mg 群(171 例)21.1%、及び 338 日、TAM 群(182 例)17.0%、及び 170 日であり、奏効率については本薬は少なくとも TAM と同等の有効性を示し、無増悪生存期間については本薬群が有意に長かった。有害事象の頻度は、本薬 1mg 群 97.6%、TAM 群 94.0%であった。欧州の試験では 44.6%の症例がホルモン受容体陽性であり、ホルモン受容体の有無の不明が 55.1%であった。一方、北米の試験では 88.7%がホルモン受容体陽性、不明は 11.3%であった。欧州と北米の試験成績に相違があったのはホルモン受容体の有無をはじめとする症例背景の相違のためと考えられている。

以上の試験結果より、本薬は閉経後進行・再発乳癌の内分泌療法における標準治療の一つの選択肢として位置づけることができる有効性及び安全性を持った薬剤であると考えら

れると申請者は回答した。審査センターは、これを了承した。

## 2) 閉経後症例に対する本薬の術後補助内分泌療法への使用について

閉経後乳癌症例に対する術後補助内分泌療法剤としての本薬の使用について審査センターは申請者に尋ねた。

乳癌の術後補助内分泌療法には、閉経後の症例に対しても TAM が広く用いられている (N Engl J Med 339:1609, 1998)。TAM はそのエストロゲン様作用により子宮内膜を刺激し、その結果長期内服により子宮内膜癌の発生頻度が高くなることが報告されている (J Natl Cancer Inst 86:527, 1994)。本薬をはじめとするアロマトラーゼ阻害剤は TAM とは異なった作用機序を有しており子宮内膜に対して影響を及ぼす可能性は低いと考えられ (Drugs 58:233, 1999)、長期間投与を必要とする術後補助内分泌療法に適した薬剤であると考えられる。また、進行・再発例に対して TAM と少なくとも同等の有効性及び安全性を持つことが示唆されている本薬は術後補助内分泌療法に用いる薬剤としてその第一候補となりうるものであると考えられる。本薬の閉経後術後補助療法に関する臨床試験(プロトコール No. IL 0029:本薬、TAM、本薬+TAM の 3 群無作為化比較試験(約 9200 例))が現在海外で進行中である。また、閉経後手術可能症例に対する術前及び術後補助療法に関する本薬と TAM との無作為化比較試験を海外及び国内において共通のプロトコールで行うことを現在計画している。この試験では、国内で本薬の長期投与データの集積が予定されている。現時点で、本薬の閉経後乳癌の術後補助療法に対する有効性及び安全性は確立されていないが、上述の臨床試験の結果により検証されることが考えられると申請者は回答した。

閉経後乳癌の術後内分泌療法において本薬を長期投与した際の有効性及び安全性は現時点で確立されていないと審査センターは判断した。現在、申請者により進行中あるいは計画中の術後補助療法における本薬と TAM の比較試験により本薬の術後補助療法における位置づけが検証されて行くと考えられる。

### 【本薬の臨床推奨用量について】

本薬の臨床推奨用量を 1 日 1mg としたことの妥当性について審査センターは申請者に尋ねた。

海外の閉経後健常女性を対象とした試験( (プロトコール No. IL0009))  
では、本薬 1 日量 0.5mg 及び 1mg 14 日間投与後の血清中 E<sub>2</sub> 濃度が検出限界以下 ( $3 \times 10^{-12}$  mol/L) であった症例は、それぞれ 6 例中 1 例、及び 7 例中 5 例であった。また、海外の閉経後乳癌患者を対象とした試験( (プロトコール No.1033US/0003 : 公表論文 J Steroid Biochem Mol Biol 59:439, 1996)) では、本薬を 14 日間投与した際の血清中 E<sub>2</sub> 濃度低下の程度は 1 日量 5mg と 10mg は 1 日量 1mg とほぼ同程度であった。さらに、海外で行われた本薬と酢酸メゲストロールとの無作為化比較試験( (プロトコール No. 1033IL/0004 : 公表論文 Eur J Cancer 32A:404, 1996)、 (プ

ロトコール No. 1033IL/0005：公表論文 Cancer 79:730, 1997))では、本薬の1日量1mgと10mgでほぼ同様の抗腫瘍効果(1mg群(263例) 12.5%及び10mg群(248例) 12.5%)であったため、本薬を10mgまで増量しても抗腫瘍効果の増強は期待できないと判断された。

国内の閉経後健常女性を対象とした試験( (A-15-12))では、本薬1日量0.5mgと1mgの投与前、及び14日間投与後(各6例)の血清E<sub>2</sub>濃度(平均値、 $\times 10^{-12}$ mol/L)はそれぞれ、0.5mg群 35.2 $\pm$ 16.4及び6.0 $\pm$ 3.5、1mg群 25.3 $\pm$ 13.5及び4.6 $\pm$ 2.3であり、1mg群が統計学的に有意に血清E<sub>2</sub>濃度を低下させた(p=0.016)。また、国内の閉経後乳癌症例に対する前期第II相試験( (A-15-21))では、本薬1日量0.5mg及び1mgの12週間投与時の奏効率はそれぞれ、2.8%(1/36)及び20.6%(7/34)であり、また長期試験終了時の最終評価時の奏効率は0.5mg群 27.8%(10/36)及び1mg群 41.2%(14/34)であった。また、この試験で有害事象は自・他覚随伴症状(Grade:日本癌治療学会の「副作用記載様式」1986年)として0.5mg群 36例中18件(Grade 3:1例(原病の進行に伴うと考えられる胸壁部痛))、1mg群 34例中17件(Grade 3:1例(原疾患のリンパ節転移によると考えられる頸部痛)、Grade 4:1例(新病巣発現によると考えられる呼吸困難))、臨床検査値異常変動(Grade:Japan Clinical Oncology Group(JCOG)の副作用判定基準)として0.5mg群 36例中82件(Grade 3:2件)、1mg群 34例中83件(Grade 3:3件)に認められたが、両投与群間における有害事象の内容、及び重症度は同程度であると考えられた。

以上の試験の結果より血中E<sub>2</sub>濃度を最大限に低下させる最小の用量は1mgであり、それ以上に増量しても抗腫瘍効果の増強は認められなかったことより本薬の臨床推奨用量は1日1mgに設定したと申請者は回答した。審査センターはこれを了承した。

#### 【国内と海外のブリッジング試験について】

国内で海外とのブリッジング試験(閉経後健常女性を対象とした薬理試験(、プロトコール No.1033IL/0035：公表論文 Cancer Chemother Pharmacol 46:35, 2000)、閉経後乳癌患者を対象とした後期第II相試験( (1033JP/0027))を行った経緯とその妥当性について審査センターは申請者に尋ねた。

国内において本薬の臨床開発開始時には、海外で既に酢酸メゲストロールとの比較試験( (1033IL/0004：公表論文 Eur J Cancer 32A:404, 1996)、(1033IL/0005：公表論文 Cancer 79:730, 1997))が実施されていたため、国内の第I相試験( (A-15-11))の開始用量には海外の比較試験の低用量群である1日1mgを選択した。国内第I相試験の結果、本薬の1日量1~10mgの用量でほぼ同様の抗腫瘍効果が認められた(既治療の閉経後進行・再発乳癌患者を対象、奏効例は1mg 2/6例、5mg 2/6例、10mg 2/8例)。しかし、国内で本薬1日量1mg未満を投与した際の抗腫瘍効果、或いはそれを示唆する血中E<sub>2</sub>濃度低下作用に関する情報は得られていなかったため、引き続き閉経後健常女性を対象に本薬1日0.5mg及び1mgの血中E<sub>2</sub>濃度低下作用を検討する試験

(A-15-12))を行った。その結果、1mg 群が 0.5mg 群よりも E2 濃度低下作用が強いことが示唆された。しかし、0.5mg 群における血中 E2 濃度低下作用も抗腫瘍効果を期待できる程度と考えられたため、前期第 II 相試験(A-15-21))で本薬 1 日量 0.5mg と 1mg における抗腫瘍効果を検討した。その結果、本薬の臨床推奨用量は 1 日 1mg であると判断された。国内前期第 II 相試験終了時、本薬は既に 1 日 1mg の臨床推奨用量にて閉経後の進行・再発乳癌の 2 次内分泌治療として欧米で承認されており、本薬の臨床推奨用量は国内と海外で同一であった。

国内の閉経後乳癌患者を対象とした試験(A-15-11)、(A-15-21))、及び閉経後健常女性を対象とした試験(A-15-12))、海外の閉経後乳癌患者を対象とした薬力学効果の検討試験(1033US/0003: 公表論文 J Steroid Biochem Mol Biol 59:439, 1996)、(1033IL/0022)、及び閉経後健常女性を対象とした薬物動態試験(IL0019)、(IL0009))より、レトロスペクティブな検討を行った。①欧米人と日本人ともに薬物動態の線形性が示唆され、薬物動態パラメータが類似していること、②健常人において欧米人と日本人で薬力学的効果(血中 E2 抑制作用)と本薬の用量反応性に差が認められないこと、③欧米及び国内共に本薬の臨床推奨用量は 1 日 1 回 1mg であり、用法・用量が一致していること、④健常人及び乳癌患者において欧米人と日本人で本薬の忍容性に差がないと判断されたこと、の 4 つが示唆され、本薬の薬物動態と有効性及び安全性について人種差は存在しないことが予想された。このため、本薬の国内での開発にあたって International Conference on Harmonization (ICH)の“外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針(E5: 医薬審 672 号平成 10 年 8 月 11 日)”に基づいて、年月、当時米国と欧州で実施されていた閉経後進行・再発乳癌の 1 次内分泌療法に対する本薬と TAM の無作為化比較試験(1033IL/0027、欧州の試験:全症例数 668 例、年月開始、年月症例組み入れ終了)、1033IL/0030、米国の試験:全症例数 353 例、年月開始、))と同様の試験を国内(全症例数 31 例)で行い有効性の検証を行うこととした(国内後期第 II 相試験(1033JP/0027))。国内での症例数について、①乳癌患者において日本人の奏効率の点推定値が 10%以下であった場合には、日本人と欧米人との間で有効性が同程度であると主張することが難しくなると考えられるが、本薬群の真の奏効率が仮に 30%であった場合に、このような試験結果となる確率は症例数が 15 例であれば、0.035 であること、一方、②奏効率の点推定値が 20%以上であれば、乳癌患者において日本人と欧米人との間で有効性が同程度であることを支持する結果と考えられるが、本薬群の真の奏効率が 30%であるときにこのような結果が得られる確率は症例数が 15 例であれば 0.873 であることから、日本人と欧米人間の有効性が同程度であると判断できる可能性が十分高いと考えられたことから、本試験の予定症例数を本薬群 15 例、全症例 30 例とした設定は妥当なものであったと考えられた。実際に国内の試験にエントリーされた症例数は、本薬群 11 例、TAM 群 20 例と偏りがあったが、施設毎に転移の状況に

よって層別割付を行ったために、偶然薬剤群間の症例数の偏りが生じてしまったと考えられる。本治療群の実際の奏効率は 45.5%(5/11 例)であった。仮に症例を 4 例追加して症例数が 15 例になった場合に、それらの 4 例全てが非奏効例であったとしても奏効率は 33.3%(5/15 例)となり、本薬の乳癌に対する奏効率が日本人と欧米人で同程度であるという結論は変わらず、今回の症例数の偏りは結果の評価に関して大きな影響は与えないと考えられた。

国内の比較試験( (1033JP/0027))は少数例での試験であったため、当該比較試験結果を支持するデータとして日本人と欧米人の閉経後健常女性における本薬 1 日 1mg を 16 日間投与した際の薬物動態と薬力学(血中 E2 抑制作用)が同等であることをプロスペクティブに検証する臨床薬理に関するブリッジング試験( 1033IL/0035 : 公表論文 Cancer Chemother Pharmacol 46:35, 2000、日本人及び欧米人共に 24 例)を行うこととした。本試験は、①国内における閉経後健常女性を対象とした試験( (A-15-12))と閉経後乳癌患者を対象とした試験( (A-15-11)、 (A-15-21))では、本薬 1 日 1mg 投与後の血漿中 E2 濃度抑制の程度はほぼ同程度であった。また欧米において閉経後乳癌患者と閉経後健常女性の血清中エストロゲン総濃度はほぼ同程度であることが報告(Lancet 2:1100, 1976)されており、閉経後健常女性と閉経後乳癌患者はほぼ同様の内分泌環境を有すると考えられること、②既に国内で閉経後健常女性、及び乳癌患者を対象とした本薬に関する臨床試験が行われており、閉経後健常女性に本薬を 16 日間投与する際の安全性は特に問題ないと考えられたこと、③本薬投与後の血漿中 E2 濃度は定量限界付近となるため、本薬による薬理作用(血中 E2 濃度抑制)を日本人と欧米人で正確に比較するには、E2 濃度測定のパラッキをできるだけ低く抑える必要があると考えられた。そこで、検体測定を一カ所で行うこととした。また、健常人と比較して被験者の組入れが長期にわたる乳癌患者を対象とした試験では全検体を同時期に一括して入手することが困難であると考えられたことから、患者ではなく閉経後健常女性を臨床薬理に関するブリッジング試験の対象とすることとした。

閉経後健常女性を対象とした日本人と欧米人の試験( (A-15-12)、 (1033IL/0019))では、本薬 1 日 1mg を単回投与した際の本薬の薬物動態パラメータは両対象群でほぼ同程度であった(日本人(6 例)及び欧米人(15 例) : Tmax (h) 1.3±0.2 及び 1.3±0.1、Cmax(ng/mL) 17.8±1.0 及び 18.6±0.8、AUC<sub>0-∞</sub>(µ g.h/mL) 1.04±0.12 及び 0.93±0.06、t<sub>1/2</sub>(h) 56.3±4.5 及び 51.0±3.5)。また、臨床薬理に関するブリッジング試験( 、 1033IL/0035 : 公表論文 Cancer Chemother Pharmacol 46:35, 2000)では、定常状態での本薬の最小血漿中濃度(ng/mL)には統計学的な差を認めなかった(平均値(範囲)日本人(22 例) 30.4(15.9 - 54.0)、欧米人(23 例) 25.7(12.3 - 53.7)、p=0.094)。さらに、本薬を 16 日間投与後の血清中 E2 濃度(x 10<sup>-12</sup>mol/L)及び血清中 E1S 濃度(x 10<sup>-12</sup>mol/L)はそれぞれ、日本人(22 例、平均(範囲)) 2.7 (1.5 - 4.9)及び 39.5 (10.0 - 227.0)、欧米人(23 例、平均(範囲)) 3.3 (1.5 - 5.3)及び 32.0 (10.0 - 85.0)であり、同程度であった。なお、両群間に



において血清中 E2 濃度(p=0.102)及び血清中 E1S 濃度(p=0.475)に統計学的有意差は認められなかった。これらの結果より、日本人と欧米人の閉経後健常女性においては、本薬の薬物動態、及びエストロゲン抑制作用は同程度であることが示唆された。

一方、閉経後進行・再発乳癌症例の初回内分泌治療における本薬(1日 1mg)と TAM の無作為化比較試験の奏効率は、国内( (1033JP/0027))では、本薬群 45.5%(5/11 例)及び TAM 群 35.0%(7/20 例)、海外( (1033IL/0027))では、本薬群 33.5%(105/313 例)及び TAM 群 32.0%(95/297 例)であり、本薬の有効性は日本人と欧米人でほぼ同程度であることが示唆された。

以上の試験結果より、①閉経後健常女性と閉経後乳癌患者はほぼ同様の内分泌環境を有すると考えられること( (A-15-11)、 (A-15-12)、 (A-15-21)、 Lancet 2:1100, 1976)、②日本人と欧米人の閉経後健常女性において、本薬の薬物動態及びエストロゲン抑制作用は同程度であると示唆されたこと、③日本人と欧米人の閉経後乳癌症例においても①と②より、本薬の薬物動態及びエストロゲン抑制作用は同程度であると推察されたこと、④日本人と欧米人の閉経後乳癌症例において本薬の有効性はほぼ同程度であることが示唆された( (1033JP/0027)、 (1033IL/0027)) こと、が考察され、閉経後進行・再発乳癌に対する本薬の有効性が日本人と欧米人で同程度と判断するのは妥当であると考えられると申請者は回答した。なお、ブリッジング可否の判断基準に関して、人種差を特定し得る基準が確定されていないことから、血中 E2 濃度の個体間変動を検討し、人種間の相違が白人乳癌患者における血清 E2 濃度 (3pmol/L) に対し 1.5 倍未満であれば臨床的に意味のある人種差は無いと判断できると考えられたこと、及びこの基準をもとに健常人を対象としたブリッジング試験の症例数設定を行ったと申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

今回提出された資料より、本薬の complete clinical data package は、海外：閉経後健常女性に対する薬物動態試験( (IL0019)、 (IL0009))、閉経後乳癌患者を対象とした薬力学効果検討試験( (1033US/0003：公表論文 J Steroid Biochem Mol Biol 59:439, 1996)、 (1033IL/0022))、閉経後進行・再発乳癌患者に対する 1 次内分泌治療における TAM との無作為化比較試験( (1033IL/0027))、国内：閉経後乳癌患者を対象とした第 I 相試験( (A-15-11))、閉経後健常女性を対象とした臨床薬理試験( (A-15-12))、閉経後乳癌患者を対象とした前期第 II 相試験及び長期投与試験、及びブリッジング試験：白人と日本人閉経後健常女性における臨床薬理試験( 1033IL/0035：公表論文 Cancer Chemother Pharmacol 46:35, 2000)、閉経後乳癌患者を対象とした国内後期第 II 相試験(薬効の確認のための海外での TAM との比較試験 (1033IL/0027)と同様の比較試験 (1033JP/0027))であると審査センターは考えた。これらの試験結果より、①日本人と欧米人の閉経後健常女性において、本薬の薬物動態及びエストロゲン抑制作用は同程度であると示唆されたこと、②日本人と欧米人

の閉経後乳癌症例においても本薬の薬物動態及びエストロゲン抑制作用は同程度であると推察されたこと、③本薬の臨床推奨用量は欧米と日本で同一であったこと、④日本人と欧米人の閉経後乳癌患者において本薬の有効性はほぼ同程度であることが示唆されたこと、⑤本薬により認められた有害事象のプロファイルが海外と国内で相違がないことが示唆されたこと、より本薬の complete clinical data package は成立していると審査センターは判断した。しかし、本薬の薬理効果の指標である血中 E<sub>2</sub> の測定のバラツキを抑えるのに検体を 1 カ所で測定する必要があったことを考慮しても、国内と海外のブリッジングのための本薬の薬物動態及び薬理作用を検証する試験は閉経後健常女性を対象とするよりも閉経後乳癌患者を対象として行うべきであったと審査センターは判断している。

なお、審査センターは、臨床薬理に関するブリッジング試験における本薬の血漿中濃度の比較可能性及び最小血漿中濃度 (C<sub>min</sub>) を適切なパラメータとして比較した理由について、申請者に説明を求めた。

本試験の試験デザイン、用法用量及び血漿中濃度測定に関する試験条件等は同じであること、白人の平均体重は日本人の約 1.2 倍であるが、このような体重の差は両地域を代表する住民集団にみられるものであり、本試験において日本人と白人の血漿中濃度を比較する妥当性を否定するものではないと考えられることから、日本人と白人の本薬の血漿中濃度を比較することは可能であると判断した。さらに、本薬の C<sub>min</sub> を比較した理由については、既存データの比較から、日本人及び外国人における単回経口投与後の血漿中アナストロゾール濃度は同様の推移を示すことが示唆されていたこと、及び反復投与時に認められた血漿中アナストロゾール濃度の蓄積率は単回投与時の結果による予測値とほぼ一致し、反復投与時の血漿中アナストロゾール濃度は単回投与時の結果から予測可能であると考えられ、日本人及び外国人の定常状態における AUC<sub>τ</sub> (τ: 投与間隔) は同程度と推測された。このため、本薬の C<sub>min</sub> に差がないことを確認することによって、定常状態における血漿中アナストロゾール濃度推移が同様であることを推定できると判断したと申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

#### 【本剤の安全性について】

1) 国内と海外の比較試験で認められた本薬による有害事象の頻度、内容、及び重篤度の相違について

国内と海外の閉経後進行・再発乳癌に対する本薬と TAM の無作為化比較試験(1033JP/0027)、(1033IL/0027))において両治療群で認められた有害事象の頻度、内容、及び重篤度について特に目立った差は認められなかったかどうか、審査センターは申請者に尋ねた。

国内及び海外の比較試験で認められた有害事象を、軽度：発現しているが、忍容できコントロール可能な程度、中等度：通常の活動を制限する程度、高度：仕事ができない、あるいは通常の活動ができない程度、によって重症度を分類した。有害事象の発現頻度は、

国内試験：本薬群 11 例中 15 件(うち中等度 1 件)、TAM 群 20 例中 23 件(うち中等度 4 件)、及び海外試験：本薬群 336 例中 948 件(うち中等度 263 件、高度 66 件)、TAM 群 329 例中 983 件(うち中等度 279 件、高度 77 件)であった。国内臨床試験では両治療群ともに大半が軽度の有害事象で高度な事象は認められなかった。また、海外では両治療群ともに中等度及び高度の有害事象が多く認められたが、それらの事象の大半は薬理作用に基づくと考えられるほりであった。また、日本人と欧米人のいずれかで特異的に高い頻度で認められる有害事象及び重篤度が高い事象は認められなかった。これらの結果より、本薬によって認められた有害事象は日本人と欧米人で大きく異なることはないと考えられると申請者は回答した。審査センターは、これを了承した。

## 2) 本薬の子宮内膜に対する影響について

TAM と比較した際の本薬の子宮内膜に対する影響について審査センターは申請者に尋ねた。

幼若雌ラットに対する本薬 3 日間投与(0.02~1mg/kg/日)による子宮重量の検討では、短期間の投与による子宮内膜増殖作用は認められなかった。また、マウス及びラットに対する 2 年間投与ががん原性試験では、マウスには本薬 50mg/kg/日までの投与で子宮の腫瘍の発生頻度増加は認められなかったが、ラットでは本薬 25mg/kg/日投与群で子宮内膜の嚢胞状過形成、間質ポリープの発生頻度の増加が認められた。ラットにおける所見については、本薬のアロマターゼ阻害によりエストロゲン量は低下するが、ラットでは内分泌系のフィードバックの影響を受け、ゴナドトロピンの上昇が認められている。このため、卵巣から分泌される性腺ホルモン動態の変化による子宮内膜増殖作用が生じるものと考えられている。閉経後女性ではこのような性腺ホルモンのフィードバックは認められないため、ラットで認められた子宮の変化は臨床上問題とならないと推察された。

一方、TAM は抗エストロゲン剤であるが子宮内膜に対してエストロゲン様作用を示すと考えられており(J Natl Cancer Inst 87:746, 1995)、TAM は閉経後乳癌症例への長期投与(投与期間 24~47 ヶ月)で子宮に関する有害事象(子宮内膜増殖症、内膜ポリープなど)が増加することが報告されている(Obstet Gynecol 81:660, 1993、Breast Cancer Res Treat 26:101, 1993、Breast Cancer Res Treat 53:255, 1999)。

国内と海外の閉経後乳癌に対する本薬(347 例)と TAM(349 例)の無作為化比較試験(1033JP/0027)、(1033IL/0027))において子宮内膜増殖症が各治療群に 1 例ずつ認められた。

非臨床試験の結果及び作用機序より本薬は長期投与にても TAM と比較して子宮に対する影響は少ないと考えられるが、現時点では本薬による術後補助療法の海外臨床試験において、長期投与時の子宮内膜に対する作用を検討中であると申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

## 3) 本薬の凝固系に対する影響について

国内と海外の閉経後乳癌に対する本薬と TAM の無作為化比較試験(

(1033JP/0027)、 (1033IL/0027)、 (1033IL/0030))において薬剤との因果関係が否定できない血栓症の発症頻度は本薬群 0.77%(4/517 例)、及び TAM 群 1.51%(8/531 例)で両群の発症頻度に統計学的な有意差は認められなかった。本薬群でも血栓症の発症が認められたため、作用機作の観点からヒトにおいて血栓症等の発現する可能性について考察するとともに、添付文書にそれらの情報を反映させる必要性について審査センターは申請者に尋ねた。

ラットに本薬 1 及び 10mg/kg を投与し、血液凝固・線溶系に対する作用(活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間及びユーグロブリン溶解時間)を検討したが影響は認められなかった。また、ラットに対する 1 カ月反復投与試験では、本薬 25mg/kg/日にて軽度のプロトロンビン時間の短縮が認められたが、本薬(1~8mg/kg/日)によるイヌの 12 カ月までの反復投与試験では、凝固系への影響を示唆する所見は得られなかった。

海外の健常男性を対象とした本薬(1 回 0.1~60mg)の単回投与試験(1033HQ/0001))、及び閉経後健常女性を対象とした本薬(1 回 3mg)の 1 日目、4 日目~10 日目までの 7 日間(計 8 回反復投与)の検討 (1033HQ/0002)) では、健常人における血小板数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間は本薬群及びプラセボ群で統計学的に有意差を認めなかった。

国内と海外の閉経後乳癌に対する本薬と TAM の無作為化比較試験(1033JP/0027)、 (1033IL/0027)、 (1033IL/0030))で血栓、塞栓症の有害事象は、本薬群 4.4%(23/517 例)、TAM 群 7.3%(39/531 例)であった。発症時期の中央値(範囲)、及び発症時年齢中央値(範囲)は、本薬群 92 日(18~553)、及び 79 歳(57~89)、TAM 群 85 日(7~774)、及び 71 歳(50~91)であった。両群で血栓症の発症時期、発症時の年齢等に一定の傾向は認められなかった。海外の閉経後乳癌に対する本薬と酢酸メゲストロールの無作為化比較試験(1033 IL/0004 : 公表論文 Eur J Cancer 32A:404, 1996)、 (1033IL/0005 : 公表論文 Cancer 79:730, 1997))では、有害事象とされた血栓症の発症率は本薬 1mg 群 3.4%(9/262 例)、10mg 群 1.6%(4/264 例)及び酢酸メゲストロール群 4.7%(12/253 例)であり、3 群に有意差は認められなかった。

非臨床及び臨床試験の結果より、本薬の凝固系に対する影響は明らかでなく、本薬の投与により血栓症の発症率が増加すると警告するための十分な理由は存在しないと考えられると申請者は回答した。しかしながら、審査センターは、本薬と血栓塞栓症との因果関係は確立されていないものの、臨床試験において実際に血栓塞栓症が認められており、現時点での知見からは本薬が血液凝固・線溶系に影響を及ぼす可能性を完全には否定できないと考え、更なる安全性確保の観点から、使用上の注意の「その他の注意」の項に「本薬との関連性は明確ではないが、臨床試験において血栓塞栓症が報告されている。」と記載するよう指導した。また、本薬を長期投与した際の血栓症の発症については、さらに情報集積を続けると申請者は回答した。審査センターは、これを了承した。

#### 4) 本薬による関節痛について

国内と海外の閉経後乳癌に対する本薬と TAM の無作為化比較試験(1033JP/0027)、(1033IL/0027)、(1033 IL/0030))において、有害事象である関節痛(関節炎、関節症を含む)が、本薬群 10.6%(55 例 61 件)、及び TAM 群 5.5%(29 例 29 件)に認められ、本薬群での関節痛の発症頻度が高かった。このため、本薬により関節痛が引き起こされる機序について審査センターは申請者に尋ねた。

イヌ、及びラットに対する本薬の反復投与試験では、関節の異常を示唆する変化、あるいは関節の炎症を示唆する他の所見は認められなかった。

今回の比較試験では本薬群の関節痛関連の有害事象が TAM 群と比較して増加しており、本薬投与と何らかの関連性が疑われるが、その作用機序は不明である。なお、比較試験において本薬群で認められた関節痛で重篤なものはなかった。閉経後乳癌を対象とし、酢酸メゲストロールを対照とした他のアロマターゼ阻害剤の無作為化比較試験において認められた関節痛関連(例えば arthralgia)の有害事象をみると、レトロゾール(レトロゾール 0.5mg 群 8.5%(16/188 例)、2.5mg 群 13.2%(23/174 例)、酢酸メゲストロール群 7.9%(15/189)、J Clin Oncol 16:453, 1998)、及びボロゾール(ボロゾール群 13.3%(30/195 例)、酢酸メゲストロール群 7.5%(17/198 例)、J Clin Oncol 17:52, 1999)で、アロマターゼ阻害剤による関節痛関連の有害事象の発現率が対照群と比較して高い傾向にあった。また、これらの試験で認められた関節痛で重篤なものはなかった。関節痛は本薬を含むアロマターゼ阻害剤特有の有害事象であることが示唆されると申請者は回答した。

本薬と TAM、及び酢酸メゲストロールとの比較試験では関節痛の発現頻度が対照薬と比較して高い傾向にあり、本薬投与により何らかの関節痛を引き起こす可能性があることが示唆されている。また本薬の市販後の関節に関する症状の自発的な有害事象報告 35 例中評価可能 21 例のうち 7 例が重篤(2 例：入院を要する、5 例：機能不全に至る事象)であった。このため、今後も本薬投与に伴う関節関連の有害事象の頻度、及び程度について現在進行中の術後補助療法の臨床試験等より収集し、本薬の安全性について引き続き検討して行くべきであると審査センターは判断した。

#### 【使用上の注意に関する記載について】

##### 1) 本薬の長期投与について

本薬を術後補助療法として長期投与した際の有効性及び安全性は確立されていないため、審査センターは使用上の注意に記載する必要性について申請者に尋ねた。

申請者は、重要な基本的注意の項に“本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。”の記載を追加すると回答し、審査センターはこれを了承した。

##### 2) 肝、あるいは腎障害を有する症例に対する本薬投与について

本薬によるラット及びイヌに対する毒性試験では、肝臓及び腎臓に対する影響が認められ、臨床試験において肝、腎に関する臨床検査値の異常変動が認められたことより、審査センターは、肝、あるいは腎障害を有する症例に対する本薬の安全性について申請者に尋

ねた。

肝硬変を有する症例(8例)に本薬 1mg を単回投与し、健常人(8例)と薬物動態について比較検討した試験(プロトコール No. IL0014)では、本薬の Cmax 及び AUC は健常人と比較してそれぞれ、25%、及び 29%増加し、Cmax は両群間で統計学的に有意差を認めた。本薬の血中半減期は肝障害例で長い傾向にあったが、両群間で有意差は認められなかった。また、忍容性に問題なく、用量調節の必要はないと判断された。

軽度から中等度の腎障害(クレアチニンクリアランスが 10—30mL/分)を有する症例(7例)に本薬 10mg を単回投与し、健常人(7例)と薬物動態について比較検討した試験(

プロトコール No. IL0018)では、腎障害を有する症例の Cmax 及び AUC は、健常人の 83%、及び 93%であったが、両群間で有意差は認められなかった。本薬の血中半減期は両群でほぼ同様であった。本薬による臨床試験で認められた肝、あるいは腎機能障害は一過性で重篤なものは認められなかった。本薬投与中に 1例で糸球体腎炎を認めた(プロトコール No. IL0027)が、傍腫瘍性症候群によるものと考えられている。

以上より、軽度から中等度の肝、あるいは腎障害を有する症例に対して本薬の投与を禁忌としたり、用量調節を行う必要はないと考えられる。しかし、現時点では、重度の肝、あるいは腎障害を有する症例に対する本薬の安全性は確認されていないため、使用上の注意において重度の肝、腎障害のある症例は慎重投与にしていると申請者は回答した。審査センターはこれを了承した。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

#### (1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合(一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱等)があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査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た。

#### (2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、「適合」とされ、提出された承認審査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た。

### 4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、以下の点より申請の用法・用量、効能・効果にて本剤を承認して差し支えないと判断した。

今回提出された国内、及び海外の臨床試験成績では、日本人と欧米人で本剤の薬物動態、及び薬力学的効果は同様であると考えられること、さらに国内で用量設定試験が行われ、本剤の臨床推奨用量は国内と海外で同一であることより、本薬の complete clinical

data package は成立していると考えられ、

- ① 閉経後乳癌に対する内分泌治療薬として本薬の有効性は認められる、
- ② 申請された用法・用量における本薬の安全性は確保されている、

と判断した。

また、閉経後手術可能症例に対する術前及び術後補助療法に関する本薬と TAM との無作為化比較試験を海外及び国内において共通のプロトコールで行うことが現在計画されており、この試験によって国内における本薬の有効性、及び安全性に関する情報がさらに得られると考えられた。

ただし、本剤を閉経後乳癌に対する術後補助療法として長期投与した際の有効性及び安全性は現時点で確立されていないため、使用上の注意に「本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。」旨の記載を行い、有効性及び安全性に関する情報集積が行われるまで、術後補助療法への本剤の使用に対する注意喚起を行う必要があると審査センターは判断している。

## 審査報告（2）

平成12年10月24日作成

販売名	アリミデックス錠
一般名	アナストロゾール
申請者名	アストラゼネカ株式会社
申請年月日	平成 11 年 11 月 19 日

### 審査内容

審査センターは審査報告（1）をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### ブリッジング試験について

海外の閉経後乳癌患者を対象とした一次内分泌療法における TAM との比較試験(欧州の試験(IL0027)、米国の試験(IL0030))では、ホルモン受容体陽性率の相違によって本剤の TTP に差が認められている。このため、国内の薬効確認のためのブリッジング試験である後期第Ⅱ相試験( (1033JP/0027))において設定された症例数(31 例が試験に登録され、本剤群 11 例、TAM 群 20 例が割り付けられた)より、ホルモン受容体の陽性率をはじめとする症例の背景因子の相違による本剤の有効性の評価可能性について懸念されたとの意見が専門委員より出された。このため、審査センターは、日本人と欧米人との背景因子の相違を考慮した際の国内後期第Ⅱ相試験における症例数設定の妥当性について、申請者に尋ねた。

本剤の開発について、本邦における第Ⅰ相試験( (A-15-11))は、当時海外で得られていた知見をもとに、閉経後乳癌患者を対象とし、1、5、10mg/日の用量における本薬の有効性及び安全性について検討した。組み入れられた症例数は、各群でそれぞれ 6、6 及び 8 例であった。本試験の結果、本薬の忍容性は高く、有効性については 1~10mg/日の用量でほぼ同様であると考えられた。よって、1mg/日以下の用量での検討が必要であると考えられたが、海外においても 1mg/日以下の投与経験はなかったことから、閉経後健常女性における臨床薬理試験( (A-15-12))において 1 及び 0.5mg/日の用量における本薬の薬力学的作用(血中エストロゲン濃度の低下作用)について検討した(各群 6 例)。その結果、最終投与後 24 時間の血中エストロゲン濃度の積算値において 1mg/日のほうが有意に低い値を示したが、0.5mg/日においても十分抗腫瘍効果を期待できる程度の血中エストロゲン濃度の低下作用が認められた。これらの結果をふまえ、前期第Ⅱ相(用量選択)試験( (A-15-21))として 0.5 及び 1mg/日を比較する試験を実施した。適格例はそれぞれ 36 及び 34 例であり、奏効率はそれぞれ 27.8 及び 38.2%であった。得られた奏効率から、選択問題形式により奏効率が数値上高い 1mg/日を本邦における臨床推奨用量とした。以上のように、本薬はブリッジング試験計画時に、国内合計 90 例の閉経後乳癌



患者においてその有効性及び安全性について検討されていた。さらに PK/PD に関しては、閉経後健常女性(単回 12 例、反復 12 例)における試験から得られた薬力学的作用も含めると国内で合計 114 例のデータが得られていた。すなわち、ブリッジング試験計画時には通常の日本単独開発時に集積される症例数と同等の症例数が本薬においても集積されており、これらのデータから国内における安全性及び臨床推奨用量が十分説明可能であると考えられた。また、これらのデータを欧米人におけるデータとレトロスペクティブに比較した結果、差は認められず、本薬は人種差(内的要因)の影響を受けにくい薬剤であると考えられた。以上のことから、本ブリッジングにおいては、欧米での臨床試験の実施方法、抗腫瘍効果の評価方法等(外的要因)が国内の実態に即したものであること及び試験 IL0027 の比較対照薬である TAM を基準とした場合の日本人における本薬の有効性が欧米人におけるそれと同程度であることを示すことが必要であると判断し、本試験の症例数は「TAM との有効性の差の検出や非劣性の証明の観点ではなく、外国試験と日本の試験で本剤の有効性・安全性が同程度であることを確認するという観点で設定する」こととした。

本ブリッジング試験では人種差の有無を検討するため、奏効率を目的変数、人種、治療及び治療一人種間交互作用を説明変数としたロジスティック回帰分析を実施し、有意な交互作用が認められた場合にはブリッジングは不可能であると結論づけることとした。しかしながら、検定の結果として有意な交互作用が認められなかった場合、そのことのみをもってブリッジングが可能であると結論づけることは適切ではない。上述のように、本試験では十分な検出力あるいは信頼区間の精度を得るといった観点からの症例数設定を行うのではなく、本薬の有効性が日本人と白人の間で同程度であると主張するために、実際に得られた奏効率の点推定値がどの程度であれば日本人と白人の間で同程度であるかを厳密に決めることは非常に困難であるが、以下のような検討を行った。すなわち、白人における本薬の奏効率の点推定値が 30% (仮定された本薬の真の奏効率)であった時に、日本人における本薬の奏効率の点推定値が 10%以下であった場合には本薬の有効性が日本人と白人の間で同程度であるという主張は受け入れがたく、一方、日本人における本薬の奏効率の点推定値が 20%以上であった場合には、その結果は本薬の有効性が日本人と白人の間で同程度であることを主張することは可能と考えられる。よって、本試験の症例数は、日本人における本薬の真の奏効率が 30%であると仮定し、得られる奏効率の点推定値が 10%以下および 20%以上である確率がそれぞれ 5%以下および 80%以上となるように 1 群 15 例、合計 30 例と設定した。なお、奏効率の点推定値が 10%以下および 20%以上となる確率はそれぞれ 0.035 および 0.873 である。

以上のように、当該ブリッジング試験の症例数を設定し、試験を実施した結果、奏効率の点推定値が日本人と白人の間で同程度であることが確認された。本試験では、実際に組み入れた症例 31 例のうち本薬群に割り付けられた症例は 11 例であったが、このような症例数の偏りはブリッジングの評価に対して大きな影響は与えないと考えられたことから(審査報告(1):「国内と海外のブリッジング試験について」の項を参照)、追加のブリ

ブリッジング試験も必要ないと判断し、本承認申請に至った。しかしながら、今回実施した31例のブリッジング試験では、本剤の日本人での有効性に関する検討、さらには海外の用量選択試験(IL0004 及び IL0005)と国内の前期第Ⅱ相用量選択試験では患者背景が完全に一致していないことを考慮すれば、有効性に人種間で差を生じさせる可能性が考えられるエストロゲン受容体有無等の種々の要因に関する検討が不十分になってしまったことは否めず、このような検討を実施するとの観点から、より具体的なブリッジング試験の目的を設定し、その基準に基づいた症例数設定をするべきであったと考えられる。

上記の点を考慮し、現在実施中の第Ⅲ相試験（海外と国内同時進行の術前及び術後補助療法における本剤と TAM との無作為化二重盲検比較試験(IL0039)）に加え、追加実施する第Ⅲ相試験について、その実施可能性を申請者は検討した。本邦で実施されていない試験デザインとして考えられるものは以下の通りである。

しかしながら、これらの個々のデザインについて実施可能性を検討した結果、現時点で考え得る全てのデザインについて、その実施が不可能あるいは極めて困難であるとの結論に至った。

そこで、現在実施中の第Ⅲ相試験に組み入れる日本人患者数を増やすことについても検討した。本試験は国際試験の一部として目標症例数 440 例のうち少なくとも 80 例を日本から組み入れる計画で実施している。本試験は日本では第Ⅲ相試験、欧米においては適応追加申請のための試験であることから、施設の選定に当たっては、今回申請に用いた試験と同等の質を確保できるよう、厳密に GCP に対応できる施設を厳選した。

このような背景を考慮すると、 年

月までに目標症例数を達成するという前提では、現施設数での症例数の上乗せは非常に困難であり、また施設の追加についても適当な施設がないことから、不可能であると考えられる。また、日本の症例組み入れ期間だけを延長することについても考慮したが、本試験は組み入れ終了後3ヵ月で術前補助療法の結果が得られることから、海外に遅れること3ヵ月以上の期間延長は実施困難である。以上のように、現在実施中の第Ⅲ相試験での症例数の上乗せについても非常に困難であると考えられ、現在の第Ⅲ相試験計画を変更することは極めて困難である。しかしながら、日本人における有効性及び安全性に関する情報の蓄積は必要であると考え、今後適切な市販後調査を実施し、それらの結果について検討す

ると回答した。

現在国内と海外で同時進行中の閉経後乳癌に対する術前術後補助療法の第Ⅲ相比較試験により、ホルモン受容体の陽性率をはじめとする症例背景の相違による本薬の有効性及び長期投与の安全性等の情報集積がなされることから、審査センターは申請者の回答を了承した。

また、審査センターは、申請者が国内の薬効確認のためのブリッジング試験としている後期第Ⅱ相試験( (1033JP/0027)は、本剤の有効性が海外の試験と同程度であることを確認するための試験とされているが、この試験の complete clinical data package における位置づけやこの試験によって如何なる知見が得られるのかについて申請者側で十分な検討が行われていなかったことは問題であると考え。そのため、本剤の有効性を海外の試験と同程度であることを検証するための症例数の設定を含めた試験計画が明確になされているとは判断できないと考えている。しかしながら、今回申請された本薬の complete clinical data package について、①国内において本剤の用量設定試験が行われ、国内での用量は妥当と判断でき、また国内と海外の臨床推奨用量は同一であったこと、②海外の臨床試験(閉経後健常女性に対する薬物動態試験( (IL0019)、(IL0009))、閉経後乳癌患者に対する薬力学試験( (1033US/0003)、

(1033IL/0022))の結果より、閉経後の健常女性及び乳癌患者において、本薬の主要な薬効である血中 E<sub>2</sub>濃度の抑制は両者で同程度であることが推察されたこと、③日本人と欧米人の閉経後健常女性を対象とした本薬の薬物動態及び薬力学を検討したブリッジング試験では、本薬の血中 E<sub>2</sub>濃度の抑制効果は同程度であることが示唆されたこと、④国内後期第Ⅱ相試験( (1033JP/0027))の結果より、閉経後乳癌患者に対する本薬の有効性は海外と国内でほぼ同程度であることが示唆されたこと、⑤有害事象のプロファイルが海外と国内で相違ないことが示唆されたこと、⑥本薬は用量依存的に頻度が増加したり、重症度が高くなる有害事象は認められていないこと、より審査センターは、国内における本薬の complete clinical data package は成立していると判断した。なお、審査センターが評価した complete clinical data package の構成を別添に示す。

また、日本人と白人の閉経後健常女性を対象に実施した臨床薬理に関するブリッジング試験( (IL0035 : 公表論文 Cancer Chemother Pharmacol 46:35, 2000)に関して、ブリッジング試験の妥当性に関わる要因のひとつは、本薬のアロマターゼ阻害作用が人種差を示さないことであり、この検証には女性ホルモンのホルモン環境が人種によって変わることがないという前提が必要である。しかし、その証拠はなく、これに関しては人種間で血中 E<sub>2</sub>濃度の相違が 1.5 倍未満であれば臨床的に意味のある人種差は無いと判断できると考えられることが示されているものの(資料概要;「目標被験者数の設定根拠」の項)、ホルモン環境等の相違を考慮した場合には、国内と海外のブリッジングのための本薬の薬物動態及び薬理作用を検証する試験は閉経後乳癌患者を対象として実施することが適切であったとの審査センターの判断に専門委員も同意した。

なお、添付文書に関して、ブリッジング試験の成績をもって承認申請がなされたこと及び国内において実施された試験における症例数が明確になるよう整備する必要があるとの意見が専門委員より出されたことから、本薬の申請の経緯等が明確になるよう添付文書の「臨床成績」の項について記載整備を行うこととした。

#### 安全性について

今回提出された臨床試験成績等から、日本人における本薬の安全性がどの程度担保可能か再検討する必要があるとの意見が専門委員より出された。このため、審査センターは、本薬の日本人に対する安全性について申請者に再度考察するように求めた。これに対して申請者は以下のような考察を行った。

国内臨床試験により得られた日本人における安全性の成績に関して、国内で閉経後乳癌患者を対象に実施した臨床試験は、第Ⅰ相試験( (A-15-11))、前期第Ⅱ相試験( (A-15-21))、長期投与試験( (A-15-24))及び後期第Ⅱ相試験( (1033JP/0027))の4試験で、のべ104例の患者が治験に組み入れられ(そのうちの103例が本薬を1回以上服用)、前期第Ⅱ相試験で不適格と判断された3例を除く101例について安全性の評価が行われた。本薬の投与量は1日1回0.5mgから10mgまでで、0.5mg群では最長123週間の投与が行われ、1mg群では最長97週間、臨床推奨用量の10倍量である10mg群においても最長33週間の投与経験がある。副作用の発現率は、0%から56%であり、重篤な副作用やGrade3(日本癌治療学会「副作用の記載様式」1986年)以上の副作用は認められず、副作用による中止例も0.5mg投与例及び1mg投与例で各々1例ずつみられたのみであった。これらのことから、本薬は閉経後日本人乳癌女性において良好な忍容性を有すると考えられる。主な副作用はほてり、嘔気、めまい、白血球減少、肝機能検査値の上昇(GOT上昇、GPT上昇)であり、本薬の血中エストロゲン濃度の低下作用から予測可能な事象や、原疾患である乳癌(の悪化)との関連性が示唆される事象であった。また、重症度もGrade1またはGrade2であった。以上、国内臨床試験において日本人101例の評価対象例に対して、0.5mg~10mgの用量範囲で22~52週間(中央値)の継続投与が実施されており、上市後の本薬の使用状況を反映した安全性の情報が得られていると考えられる。

また、外国臨床試験により得られた安全性に関する情報に関して、本承認申請では、閉経後乳癌の一次治療薬としての有効性と安全性を検討した欧州で実施された試験IL0027を、国内後期第Ⅱ相試験のデータの一部として利用している。試験IL0027における本薬1mg群(336例)の投与期間の中央値(範囲)は、28.1週間(2.7-52.6週間)であった。有害事象発現率は71.8%(249/347例)、発現件数は966件であった。治験担当医師により高度と判断された有害事象は6.6%(66/996件)であり、ほとんどが軽度または中等度の事象であった。主な有害事象はほてり、嘔気、無力症、疼痛などであった。また、重篤な有害事象は14.9%(50/336例)にみられたが、対照薬であるTAM群の発現頻度(17.3%、57/329例)とほぼ同程度であった。これらの結果から、本薬はTAM

と同様に良好な忍容性を有すると考えられた。さらに、試験 1033JP/0027 の本薬投与例と試験 IL0027 の本薬投与例における有害事象の比較について、この 2 つの試験を併せた安全性のプロファイルは、日本人における本薬の安全性を検討する上で、日本人投与例のデータと同等に扱えるものであると考えられる。なお、試験 IL0027 と同じ試験方法で実施した試験 IL0030 の結果においても、主な有害事象はほてり、嘔気、無力症、疼痛などであり、有害事象のプロファイルは試験 IL0027、1033JP/0027 と類似していた。また、閉経後乳癌の二次治療薬としての有効性及び安全性を検討した試験 IL0004 及び試験 IL0005 では、本薬の 1 日 1 回 1mg 投与 (262 例) 及び 10mg 投与 (246 例) が検討された。投与期間の中央値 (範囲) は 1mg 群で 20.3 週間 (1-73.3 週間)、10mg 群で 20.3 週間 (1-76.3 週間) であった。主な有害事象は嘔気、頭痛、疼痛、無力症、呼吸困難であった。有害事象の多くは本薬の薬理作用である血中エストロゲン濃度の低下に起因するものや原疾患である乳癌に関連するものであった。また、副作用の発現頻度は 1mg 群で 40% (104/262 例)、10mg 群で 42% (103/246 例) であった。このような有害事象のプロファイルや副作用の発現頻度は、閉経後日本人乳癌患者と類似していた。

以上より、本邦における申請データパッケージに含まれる安全性の評価対象例数は、後期第Ⅱ相試験としてブリッジングにより外挿した外国臨床試験(IL0027)を含めると、全体として 437 例となり、本薬の閉経後日本人乳癌女性における安全性を担保できる情報が収集されていると考えられる。申請データパッケージに含まれる安全性のデータ及び外国臨床試験から得られた安全性の情報を総合すると、本薬の 1 日 1 回 1mg 投与は忍容性が良好であり、主な副作用は本剤の薬理作用である血中エストロゲン濃度の低下に基づくほてり、嘔気等であり、重症度もほとんどが軽度あるいは中等度であった。また、重篤な有害事象や副作用のために投与中止した症例も少数認められたが、比較試験で対照薬として用いられた酢酸メゲストロールや TAM と比較して、安全性において劣るものではなく、高い忍容性を有すると考えられた。以上、日本人における本薬の安全性は、申請データパッケージに含まれる情報から担保できていると考える。さらに、本薬は比較的長期間投与される薬剤であること、国内前期第Ⅱ相試験における本薬の効果発現時期は、最長 24 週時であり、有効性に関する情報を蓄積するためには 6 ヶ月とすべきであると考えられること、国内における臨床試験において投与 24 週以降に認められた副作用の種類、程度(すべて Grade2 以下)及び発現頻度は投与 24 週以前に認められた副作用の種類、程度及び発現頻度と変わらなかったこと等を考慮した市販後調査を実施すると申請者は回答した。

これを審査センターは了承した。なお、国内及び海外の副作用発現に関して、特異的に高率となる有害事象は認められていないこと、現時点で本薬投与による肝臓及び腎臓等への影響も認められていないこと等から、本剤の安全域は高いと考えられるとの意見が専門委員より出された。しかしながら、血栓症に関しては、検査パラメータとして APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間)、PT (プロトロンビン時間)、血小板数のみで判断して

おり、抗血栓物質（protein C、protein S等）の検査がなされていないことを考慮すると、本剤と血栓症との因果関係を否定するには不十分と思われること、今後本剤の安全性に関する情報集積を行う場合、血栓症が発症した場合にはこれらの抗血栓物質の検査も含んで精査する必要があると考えられること、また子宮内膜に対する影響及び関節痛についても市販後に引き続き検討すべきであるとの意見が専門委員より出され、審査センターも専門委員と同様に考え、市販後調査の実施に際してはこれらの項目についても検討するよう申請者に指導することとした。

#### 用法・用量について

本薬 0.5mg と 1mg 投与における血中 E<sub>2</sub>濃度低下には、この用量範囲内で用量依存性があることが確認されており、乳癌細胞増殖抑制に十分なアロマターゼ阻害作用を求めるとするのであれば、1mg の用量は適切と考えられ、その妥当性を前期第Ⅱ相試験の成績が示唆している。また、国内で実施された第Ⅰ相試験、前期第Ⅱ相試験、長期投与試験の成績からみても 1mg/日の投与量は妥当であるとされ、審査センターの判断に専門委員も同意した。

#### 使用上の注意に関する記載について

術後補助療法としての本薬の長期投与に関する対応について、本薬を術後補助療法として長期投与した際の有効性及び安全性は確立されていないことから、重要な基本的注意の項に「本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。」と記載することは妥当であるとされ、審査センターの判断に専門委員も同意した。また、肝障害あるいは腎障害を有する症例の対応に関して、現時点では、重度の肝障害あるいは腎障害を有する症例に対する本薬の安全性は確認されていないため、使用上の注意において重度の肝障害、腎障害のある症例は慎重投与としたことについては、審査センターの判断に専門委員も同意したが、安全性保持の観点から今後も国内外を問わず十分に副作用モニターを行い、適宜患者への情報提供を心掛けるべきであり、特に長期投与時の肝障害や腎障害の発現には注意を払う必要があるとの意見が専門委員より出されたことから、申請者にその旨を伝達し指導することとした。

## 2. 総合評価

審査センターは、今回提出された国内及び海外の臨床試験成績から、日本人と欧米人で本剤の薬物動態及び薬力学的効果（血中 E<sub>2</sub>濃度の抑制）は同程度であると考えられること、さらに国内で用量設定試験が行われ、本薬の complete clinical data package は成立していると考えられることから、閉経後乳癌に対する内分泌治療薬として本薬の有効性は認められると判断した。また、用法・用量に関しては、国内外で実施された臨床試験の成績を考慮した場合、通常臨床用量 1mg を 1日 1回投与とすることは妥当であると判断した。

安全性については、本薬により認められた有害事象のプロファイルが国内と海外で相違がないことが示唆されるため、国内における本薬の安全性は担保可能であると判断できる。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二特別部会において審議されることが適当であると判断した。

### 3. 再審査期間等

本薬は、新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は6年、また、毒薬及び劇薬の指定の要否については、急性毒性試験成績等から、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断した。







販 売 名	申 請 会 社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備 考
アリミデックス錠	アストラゼネカ(株)	<p>2-[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾル-4-イル)-1-イミダゾールフェニル]-2-メチルプロパニトリール</p> <p>2-[3-(1-cyano-1-methylethyl)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)phenyl]-2-methylpropanenitrile</p> <p>(一般的名称：アナストロゾール anastrozole)</p> <p>1錠中、アナストロゾールを1mg含有する錠剤</p> <p>効能・効果は「閉経後乳癌」</p> <p>(その他の腫瘍用薬：429)</p>	<p>6 年</p> <p>規制区分</p> <p>劇薬 指定医薬品 要指示医薬品</p>	(注2)

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第111号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の( )内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。