

衛研発第 3734 号
平成 14 年 11 月 7 日

厚生労働省医薬局長 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】 フェマール、フェマール錠 1mg、フェマール錠 2.5mg

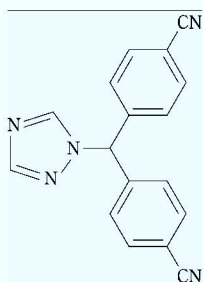
【一般名】 レトロゾール

【申請者名】 日本チバガイギー株式会社

【申請年月日】 平成 12 年 7 月 11 日（フェマール、フェマール錠 1mg）
平成 14 年 5 月 28 日（フェマール錠 2.5mg）
（輸入承認申請）

【申請区分】 1－(1)新有効成分含有医薬品

【化学構造式】



分子式：C₁₇H₁₁N₅

分子量：285.30

【化学名】

英 名：4,4'-[(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)methylene]dibenzonitrile

日本名：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】 特になし

【審査担当部】 審査第一部

審査結果

平成 14 年 11 月 7 日作成

[販 売 名] フェマーラ、フェマーラ錠 1mg、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] 平成 12 年 7 月 11 日（フェマーラ、フェマーラ錠 1mg）
平成 14 年 5 月 28 日（フェマーラ錠 2.5mg）
（輸入承認申請）

[審査結果]

閉経後乳癌の効能・効果に対して提出された資料から有効性・安全性が認められると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は下記の条件を付した上で下記の効能・効果、用法・用量のもとで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妥当と判断した。

<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 1～2.5mg を経口投与する。

<承認条件> 閉経後乳癌に対する本薬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。

審査報告 (1)

平成 14 年 10 月 23 日

1. 申請品目

[販 売 名]	フェマーラ、フェマーラ錠 1mg、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]	平成 12 年 7 月 11 日 (フェマーラ、フェマーラ錠 1mg) 平成 14 年 5 月 28 日 (フェマーラ錠 2.5mg)
[剤型・含量]	錠剤 1 錠中レトロゾールとして 1mg 又は 2.5mg を含有する。
[申請時効能・効果]	閉経後乳癌
[申請時用法・用量]	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 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。
[特 記 事 項]	特になし

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

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

レトロゾールは、スイスのノバルティス・ファーマ社により合成・開発されたアロマターゼ阻害剤である。アロマターゼ阻害剤は、閉経後女性の脂肪組織等におけるエストロゲン合成経路中のアロマターゼを阻害し、血漿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の増殖を示す乳癌に効果を示すとされている。

海外において本薬は、2002 年 7 月現在米国をはじめとする 71 か国で閉経後乳癌の第一次治療薬として承認されている。また、英国をはじめとする 32 か国で術前ホルモン療法の効能が承認されている。

なお、海外における用法用量はすべて 1 日 1 回 2.5mg を経口投与とされている。

本邦では、当初 1 日 1 回 1mg として 1mg 錠が申請されたが、その後、海外の用法・用量である 1 日 1 回 2.5mg についても臨床試験を実施し、申請用法用量を「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。」と変更した上で 2.5mg 錠の追加申請がなされた。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

原薬であるレトロゾールは [] と [] より [] 工程の反応により合成され、その化学構造は元素分析、質量分析、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル及び核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$) により支持されている。物理的・化学的性質等として、性状、融点及び熱分析、溶解度、解離定数 (pKa)、分配係数、吸湿性、各種溶媒中での紫外可視吸収スペクトル、結晶多形並びに強制分解生成物について検討がなされている。本薬は白色の結晶性の粉末で、有機溶媒には溶けやすいが、水に

はほとんど溶けず、分配係数は 1-オクタノール/水で 34.36 であり、吸湿性を認めず、結晶多形は存在しない。

原薬の規格及び試験方法としては、性状（外観、溶解性）、確認試験（紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル）、示性値（吸光度）、純度試験（重金属、類縁物質）、強熱残分及び定量法が設定されている。

経口固形製剤としての製剤化にあたっては、患者のコンプライアンスを考慮して小型で服用しやすい錠剤としている。製造方法としては、製造中の作業者のレトロゾールとの接触を最小限に避けるために閉鎖系で作業が行える ████████ 法を採用し、更に、包装工程、及びその後の流通、調剤過程においてもレトロゾールとの接触をさけるためにフィルムコーティング錠とされている。製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（薄層クロマトグラフ法）、含量均一性試験、溶出試験及び定量法が設定されている。

なお、国内 1mg 錠申請後の追加臨床試験は 2.5mg 錠を用いて実施されたため、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の D 水準に基づき、両製剤の製剤学的な同等性についての検討がなされ、すべての溶出試験条件で判断基準に適合したことから生物学的に同等であると判断されている。

医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）は、本薬の合成法が開発途中で変更されていることから、新旧合成法で不純物プロファイル及び物理的・化学的性質に違いがなかったか説明を求めた。これに対し、申請者は、新旧合成法における不純物プロファイルを比較し、「新旧合成法の違いは第 ■ 工程で用いる原料であり、反応機構、試薬、溶媒等は同じで、合成法の違いにより異なった不純物が生成されることはなく、最終工程での再結晶により同じ純度の原薬が得られている」と説明したことから、審査センターはこれを了承した。

また、審査センターは、各試験において分析法バリデーションの室内再現精度の評価が不十分であったことから、試験者、装置、カラムなどの要因についてランダムな変動の影響を評価するよう求めた。申請者は、主な変動要因の影響について検討を行い、室内再現精度が良好であることを示したことから、審査センターはこれを了承した。

更に、審査センターは、標準品の確認試験として、赤外吸収スペクトルの他に $^1\text{H-NMR}$ を設定するよう求めたところ、追加設定され、審査センターはこれを了承した。

これらの他、原薬においては残留溶媒の規格設定の必要性並びに重金属及び類縁物質の設定根拠の妥当性について、製剤については類縁物質の設定の必要性、溶出試験における試験条件及び規格値の設定根拠の妥当性（経変品が識別できるか否か）並びに含量の規格値の設定根拠の妥当性について尋ねたところ、いずれについても適切な回答が得られたことから、審査センターはこれらを了承した。

ハ. 安定性に関する資料

原薬については、長期保存試験（25℃/ポリエチレン袋スチール缶/36 カ月）、加速試験（40℃/75%RH/ポリエチレン袋スチール缶/6 カ月）及び苛酷試験（温度：60℃/無色透明ガラス瓶（密栓）/3 カ月、湿度：25℃/75%RH あるいは 90%RH/シャーレ開放/3 カ月、光：白色蛍光灯下（1,000lux）/無色透明ガラス瓶（密栓）/120 万 lux・hr）が実施された。苛酷試験のいずれの条件においても変化は認められず、長期保存試験及び加速試験においても、すべての試験

項目について変化は認められなかった。以上の結果から、原薬は3年間安定であるとされ、審査センターはこれを了承した。

製剤（1mg錠）については、長期保存試験（25℃/PTP包装あるいは無色透明ガラス瓶（密栓）/36カ月）、加速試験（40℃/75%RH/PTP包装あるいは無色透明ガラス瓶（密栓）/6カ月）及び苛酷試験（温度：60℃/無色透明ガラス瓶（密栓）/3カ月、湿度：25℃/75%RHあるいは90%RH/シャーレ開放/3カ月、光：白色蛍光灯下（1,000lux）/シャーレ開放/120万lux・hr）が実施された。苛酷試験では、温度により硬度の低下が、湿度により硬度の低下及び質量の増加が認められた。光に対して硬度の低下が認められたが、未包装であったことから、光によるものではなく開放系の包装に起因するものと考えられている。長期保存試験及び加速試験において、PTP包装では硬度の低下及び質量の増加が認められたが、無色透明ガラス瓶では変化が認められなかったことから、吸湿によるものと考察されている。PTP包装、無色透明ガラス瓶共に、ばらつきの範囲と考えられる定量値の変化が認められたが、その他の試験項目については変化は認められなかった。

また、2.5mg錠については、長期保存試験（25℃/60%RH/PTP包装/36カ月）、加速試験（40℃/75%RH/PTP包装/6カ月）及び苛酷試験（温度：50℃/PTP包装/6カ月、湿度：25℃/75%RH/PTP包装/6カ月、光：キセノンランプ/PTP包装/720万lux・hr）が実施された。苛酷試験では、温度及び湿度により硬度の低下が認められたが、光に対しては安定であった。長期保存試験では、硬度の低下が認められたが、その他の試験項目についてはほとんど変化は認められなかった。また、加速試験においては、硬度の低下に加え、定量値の低下が認められたが、規格の範囲内であり、その他の試験項目についても変化は認められなかった。以上の結果から、製剤はPTP包装で3年間安定であるとされ、審査センターはこれを了承した。

ニ、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

単回投与毒性は経口投与においてマウス（200、2000mg/kg、雌雄）、ラット（2000mg/kg、雌雄）及びイヌ（100、200mg/kg、雄）で検討されており、概略の致死量はマウスで2000mg/kg、ラットで2000mg/kg以上、イヌでは200mg/kgと判断されている。ラットにおいては腹腔内投与（50、500mg/kg、雌雄）でも検討されており、概略の致死量は500mg/kgと判断されている。

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて、それぞれ3カ月及び12カ月の経口投与毒性試験が実施されている（投与量はラットで0.3、3、30mg/kg/日、イヌで0.03、0.3、3mg/kg/日）。ラット3カ月及び12カ月投与試験においては、3mg/kg/日以上で肝細胞の小葉中心性肥大及び脂肪化が認められている。12カ月投与試験では、0.3mg/kg/日以上で甲状腺濾胞上皮細胞の肥大が認められている。甲状腺濾胞上皮細胞の肥大は肝臓の薬物代謝酵素活性の上昇により、甲状腺ホルモン排泄が亢進し、その結果、甲状腺刺激ホルモンが分泌亢進したことによる変化であると考察されている。ラットの甲状腺は甲状腺刺激ホルモンに対する感受性が高いことが知られており（Toxicologic Pathology 22: 179-186, 1994）、イヌにおいては本所見が認められなかったことから、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大はラットに特異的な毒性所見と考えられている。また、12カ月投与試験の30mg/kg/日投与群で大腿骨若しくは上腕骨の骨折が認められている。その他、主に内分泌系及び生殖器系に、本薬の薬理作用であるエストロゲン産生抑制作用に起因した変化が認められている。イヌの3カ月投与試験では、3mg/kg/日投与群で赤血球系パラメータの低値が、12カ月投与試験の3mg/kg/日投与群で肝細胞の小葉中心性肥大が認められて

いる。その他、本薬の薬理作用に関連した変化が主に内分泌系、生殖器系、皮膚に観察されている。無毒性量はラット及びイヌのいずれの試験においても 0.3mg/kg/日と判断されている。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて検討されている。雄ラットにおける授胎能に関する試験（0.03、0.3、3mg/kg/日）では、授胎率の低下が 0.03mg/kg/日から認められたため、授胎能に対する無毒性量は得られていない。雌ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験（0.003、0.03、0.3mg/kg/日）においても、受胎率の低下、着床数の減少、着床前死亡率の増加が 0.003mg/kg/日から認められ、受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は得られていない。ラットの胚・胎児発生に関する試験（0.003、0.01、0.03mg/kg/日）では、0.03mg/kg/日で胎児に浮腫、ドーム状頭部及び椎体癒合が低頻度ながら観察され、本薬における催奇形性が示唆されている。母動物及び胎児に対する無毒性量は得られていない。ウサギの胚・胎児発生に関する試験（0.002、0.006、0.02mg/kg/日）では、催奇形性は認められず、母動物及び胎児に対する無毒性量は共に 0.002mg/kg/日と判断されている。ラットの出生前及び出生後の発生に関する予備試験（0.003、0.01、0.03mg/kg/日）では、本薬のエストロゲン産生抑制作用のため、低用量の 0.003mg/kg/日でも生存児を分娩できない状態であったことから、出生後の発生に関する試験（0.003、0.03、0.3mg/kg/日、分娩後 0～20 日投与）が実施されている。その結果、親動物及び雌の出生児に対する無毒性量は 0.3mg/kg/日と判断されているが、雄の出生児では生殖機能に対する影響が 0.003mg/kg/日から認められたため、無毒性量は得られていない。

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類の培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験、ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施されており、いずれも陰性の結果が得られている。

がん原性試験は、ラット、マウス共に 24 カ月の経口投与試験で検討されている（ラット：0.1、1、10mg/kg/日、マウス：0.6、6、60mg/kg/日）。ラットにおいては 0.1mg/kg/日以上で雌で膀胱の乳頭腫、10mg/kg/日で良性の卵巣間質腫瘍の発現頻度の増加が認められ、マウスにおいては 0.6mg/kg/日以上で雌で用量依存的に良性の卵巣顆粒膜夾膜細胞腫の発現頻度の増加が認められている。またラットでは、0.1mg/kg/日以上で雌で乳腺腫瘍及び子宮ポリープの発現頻度の低下が認められた。これらの所見はいずれも本薬の薬理作用に起因した変化であると考察されている。

抗原性試験は、モルモットを用いて経口感作又は皮下感作により ASA 反応及び PCA 反応について検討されており、いずれも陰性の結果が得られている。

本薬の不純物である CGS 20268 及び CGP 72744 のうち、CGS 20268 については原薬の非臨床試験に用いられたロット中に十分量が含まれることが示されており、新たな試験は実施されていない。CGP 72744 については単回投与毒性試験、14 日間反復投与試験及び遺伝毒性試験が実施されており、原薬と同様の結果が得られている。

審査センターは、本薬の反復投与毒性試験の無毒性量が 0.3mg/kg/日であり、ヒトでの臨床予定用量（0.02mg/kg、体重を 50kg として換算）と比較して安全域が 15 倍、生殖毒性の無毒性量についてはほとんどの項目で得られなかったことより、本薬の臨床使用における安全性について申請者に考察を求めた。申請者より、本薬の安全域は投与量ベースでも、曝露量（AUC₀₋₂₄）ベースでも 15 倍であるが、より高用量（臨床予定用量の 150 倍）で認められた毒性所見はいずれも軽度なものであり、臨床使用上大きな問題となる変化ではないと考える。生殖毒性に関しては、出生後の発生に関する試験の母動物及び雌出生児における安全域が 15 倍

であったが、他の試験の安全域は 1.5 倍未満であった。しかしながら、本薬は閉経後の乳癌患者を対象としていることから、このような安全域が本薬の臨床使用において問題にならないと判断した。また、使用上の注意には妊娠又は妊娠している可能性のある婦人への投与を禁忌としている、との回答を得た。審査センターはこの回答について了承した。

審査センターは、ラットの 12 カ月投与試験で認められた骨折について、本薬の適応となる患者にも高齢者が多いと考えられることから、臨床使用における安全性について申請者に考察を求めた。申請者より、ラット 12 カ月投与試験において、本薬のエストロゲン産生抑制作用による骨折が 30mg/kg/日投与の雌動物で認められた。本薬は閉経後の乳癌患者を対象としていることから、閉経後女性で見られるエストロゲン低下による骨への影響が本薬のエストロゲン産生抑制作用により高まる可能性は否定できない。しかし、ラット 12 カ月投与試験の 3mg/kg/日投与及び 10mg/kg/日を 2 年間投与したラットがん原性試験では骨折は認められていない。曝露量ベースで臨床予定用量と比較した場合、骨折が認められなかった用量（3 及び 10mg/kg/日）における安全域はそれぞれ 117 及び 354 倍となり、骨折に関しては本薬の安全域は広いものと考えられる。また、国内及び海外の臨床試験で認められた骨折の所見については、本薬の関与ではなく、むしろ対象が閉経後乳癌患者であることによる自然発生的なものであると考えており、骨折の発現頻度も本薬投与による増加は認められていない。以上の観点より、本薬がヒトの骨折を誘引する可能性は低いと考える、との回答を得た。審査センターはこの回答について了承した。

審査センターは、がん原性試験において認められた腫瘍性変化（卵巣腫瘍、膀胱腫瘍、肝腫瘍、甲状腺腫瘍）について、臨床使用における安全性の考察を申請者に求めた。申請者より、卵巣腫瘍については高ゴナドトロピン状態が卵巣腫瘍の発達に寄与していることが報告されており（Biology of Reproduction 53: 775-779, 1995）、ラット 12 カ月投与試験においては本薬のエストロゲン産生抑制作用により、エストロゲンのネガティブフィードバックが欠如し、黄体形成ホルモンの増加が認められている。このように動物で認められた卵巣腫瘍の発現頻度の増加は、本薬のエストロゲン産生抑制作用に基づくものと考えられる。本薬の適用となる閉経後女性においては、すでに低エストロゲン、高ゴナドトロピン状態にあり、卵巣はゴナドトロピンに対する反応性が低下していると考えられており、本薬投与により更なる低エストロゲン、高ゴナドトロピン状態を引起し、反応性の低下している卵巣に増殖性の変化を引き起こす可能性は低いと考えられる。膀胱腫瘍については、ラットにおいて膀胱乳頭腫の発現頻度の増加が認められたが、ラットにおいては尿路結石が認められており、これが膀胱上皮の増殖を促進し、結果として腫瘍を形成したと考えられる（Food and Chemical Toxicology 33: 771-784, 1995）。ラットの尿はヒトと比較して浸透圧及びタンパク濃度が高く、尿中蛋白の性質も異なることから、結石を形成しやすいと考えられており（Food and Chemical Toxicology 33: 715-730, 1995、Food and Chemical Toxicology 33: 731-746, 1995）、また、解剖学的な見地からも、ラットにおいてはヒトに比べて結晶や析出物が尿路系に留まりやすいことが報告されている（Food and Chemical Toxicology 33: 705-714, 1995）。以上より、ラットで認められた膀胱腫瘍がヒトで起こる可能性は低いと考えられる。肝腫瘍については、ラットで認められた肝細胞腺腫の発現頻度の増加は偶発的な変化であると判断した。マウスでは肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計発現頻度の増加が認められたが、前癌病変の発現頻度に増加が認められないこと、遺伝毒性試験の結果が陰性であること、また、マウスの肝腫瘍は非遺伝毒性物質に対し高い感受性を示し、マウスにおける腫

瘍は必ずしもヒトの発癌リスクに関連していないことがガイドライン（平成 10 年 7 月 9 日 医薬審第 548 号）にも示されていること等より、毒性学的に意義のある変化ではなくヒトにおける肝腫瘍の発現の可能性を示唆するものではないと考えられた。甲状腺腫瘍については、マウスで甲状腺濾胞腺腫が認められたが、発現頻度は施設の背景データと差が見られず、甲状腺濾胞過形成及び甲状腺濾胞腺癌の発現頻度が増加していないこと及びラットでは同様の変化が認められないことから、本薬との関連はなく、ヒトにおける発現の可能性を示唆するものではないと考えられた、との回答を得た。審査センターはこの回答について了承した。

本薬の反復投与毒性試験において皮膚病変が認められており、マウスがん原性試験においては皮膚病変に伴った感染症の増加により生存率の低下が認められている。皮膚病変はヒトの臨床試験においても認められていることから、これらの関連性及び臨床使用における安全性について申請者に考察を求めた。申請者より、皮膚及び毛根濾胞にもアロマターゼ・エストロゲン系が発現しており、アロマターゼの欠損は皮膚の肥厚及び皮下脂肪の減少を生じさせること（日薬理誌 112：51-58, 1998）から、反復投与毒性試験でみられた皮膚病変は本薬のアロマターゼ阻害作用が関連していると考えられた。臨床試験においてはそう痒、皮疹等の皮膚及び皮下組織障害が観察されており、非臨床試験で観察された皮膚病変との関連性は否定できない。しかしながらマウスがん原性試験で認められた皮膚病変は連日の強制経口投与によるハンドリングの影響や飼育環境が要因となっていることが推察され、ヒトにおいてマウスで見られたような炎症性皮膚病変や感染症が起こる可能性は低いと判断されている。添付文書には使用上の注意のその他の副作用の項に発現頻度を記載し、注意喚起を行っている、との回答を得た。審査センターはこの回答について了承した。

なお、2.5mg 錠の追加申請に際し、反復投与毒性、生殖発生毒性並びに骨折に関する安全域の数値が見直されており、安全性に関わる考察に変更がないことが確認されている。

以上、審査センターでは本薬の毒性に関する申請資料については、①本薬の安全域の狭さ、②エストロゲン産生抑制作用によると考えられる骨折、③がん原性試験において認められた腫瘍性変化、④皮膚病変の発現、について懸念しているが、申請者が適切な考察を行い、必要な措置を講じていることから了承した。しかしながら臨床適用にあたっては、これらについて十分に観察し、注意することが必要であるとする。

ホ. 薬理作用に関する資料

1. 提出された資料の概要

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vivo* における抗腫瘍効果

本薬のエストロゲン依存性乳腺腫瘍に対する抗腫瘍効果は、雌性ラット（SD 系）に N-nitroso-N-methylurea（NMU、50mg/kg、2 回）を静脈内投与又は 7,12- dimethylbenzanthracene（DMBA、15mg、1 回）を経口投与してエストロゲン依存性の乳腺腫瘍ラットを作成し（Lab Invest 62 :244-278, 1990）、腫瘍形成を確認後に本薬（0.003、0.01、0.03、0.1 及び 0.3mg/kg/日）を 42 日間経口投与した。

その結果、NMU 誘発エストロゲン依存性乳腺腫瘍に対しては、0.01mg/kg/日以上用量群で投与開始 2 週間後には腫瘍増殖（複数の腫瘍が形成されるため腫瘍体積の総量を指標）が対照群（溶媒投与群）に比べ有意に抑制され、最終観察時点の投与終了 2 週間後まで抑制作用が

観察された。なお、0.03 及び 0.3mg/kg/日投与群では投与開始 1 週間後に有意な抑制作用を示した。また、すべての本薬投与群で投与終了時点において対照群と比較して腫瘍数が有意に少なかったことから、新たな腫瘍形成を抑制したとされている。

また、DMBA 誘発エストロゲン依存性乳腺腫瘍に対しては、0.03mg/kg/日以上投与群で投与開始 1 週間後から対照群に比べ有意な腫瘍増殖抑制作用が認められ、作用は投与終了 2 週間後の時点まで観察された (ED_{50} 値: 0.03mg/kg/日)。なお、0.01mg/kg/日投与群では投与 4 週間後から有意な増殖抑制作用が見られたが、投与 7 週間後で有意差は見られなくなった。また、投与終了時において本薬投与群すべてにおいて対照群と比較して腫瘍数が有意に少なかった。更に、本薬の投与終了後に一部のラットを屠殺し、子宮重量を測定し、血漿中のエストラジオール (E2) 及び黄体形成ホルモン (LH) 濃度をラジオイムノアッセイ法により測定したところ、本薬のすべての投与群で子宮重量の有意な減少、E2 濃度の有意な低下及び 0.010mg/kg/日以上の用量群では最大効果 (約 15%に低下) を示し、0.03mg/kg/日以上投与群において有意な LH 濃度の増加が観察されている。

以上から、本薬のエストロゲン産生抑制作用がエストロゲン依存性乳腺腫瘍の増殖及び新規腫瘍形成抑制作用に関与していることが示唆されたと申請者は考察している。

2) 作用機序

①アロマターゼ阻害作用

本薬のアロマターゼ活性に対する作用が、ヒト胎盤から調製したマイクロゾーム画分に[4-¹⁴C]アンドロステンジオンを基質として加え、生成するエストロン及び E2 濃度を測定して検討された。本薬はいずれの生成も抑制し (IC_{50} 値: 11.5nM=3.3ng/mL)、二重逆数 (Lineweaver-Burk) プロットから本薬はアロマターゼ活性を競合的に阻害し、 K_i 値は 2.1nM とされた。以上から、本薬はアロマターゼのアンドロステンジオン結合部位に結合することにより、アロマターゼ活性を競合的に阻害すると申請者は考察している。

卵巣アロマターゼにより産生されるエストロゲンに依存して肥大することが報告されている未成熟ラットにおけるアンドロステンジオン誘発子宮肥大 (Endocrinol 97: 458-468, 1975) に対する本薬の作用は、SD 系幼若雌性ラットにアンドロステンジオン (30mg/kg、1 日 1 回、4 日間) を皮下投与した系を用いて検討された。本薬 (0.03、0.1、0.3、1.0 及び 3.0µg/kg、1 日 1 回、4 日間経口投与) は、アンドロステンジオンによる子宮湿重量の増加を 0.3µg/kg/日以上用量群で対照群 (溶媒投与群) に比べて有意に抑制し、 ED_{50} 値は 1.0~3.0µg/kg/日の範囲内とされている。

成熟雌性ラットの子宮重量への本薬の影響は、SD 系雌性ラットを用いて検討され、本薬 (0.03、0.1 及び 1.0mg/kg、1 日 1 回、14 日間経口投与) は、子宮湿重量増加をすべての投与群で対照群 (溶媒投与群) に比べ有意に減少させ、1.0mg/kg/日投与群においては卵巣摘出群 (陽性対照群) と同程度の減少が観察された。

以上から、本薬は *in vivo* においてもアロマターゼ活性を阻害し、アンドロステンジオンから E2 の産生を抑制することが示唆されたと申請者は考察している。

②ステロイド産生に対する作用

卵巣のステロイド産生に対する作用は、雌性ゴールデンハムスターの卵巣切片標本を用い、本薬の存在下又は非存在下で LH (0.1µg/mL) とインキュベーション後、切片から遊離した E2 及びプロゲステロン濃度 (ラジオイムノアッセイ法) を指標として検討された。LH 刺激によ

る E2 産生に対する IC₅₀ 値は 0.015μM であり、プロゲステロン産生に対しては 350μM まで顕著な作用を示さなかった。参考資料として塩酸ファドロゾールの結果が提出されており、それぞれ 0.03 及び 160μM であった。

副腎のステロイドホルモン産生に対する作用は、SD 系雄性ラットの副腎切片標本を用い、本薬の存在下又は非存在下で ACTH (0.1μg/mL) とインキュベーション後、切片から遊離したコルチコステロン及びアルドステロン濃度を指標として検討された。本薬はコルチコステロン産生に対しては 350μM まで顕著な作用を示さず、アルドステロン産生に対する IC₅₀ 値は 210μM であった。参考資料として、塩酸ファドロゾールの結果が提出されており、コルチコステロン及びアルドステロン産生に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 100 及び 1μM であったとされている。

ACTH (1mg/kg、皮下投与) 刺激した SD 系雄性ラットの血漿ステロイドホルモン濃度に対する本薬の作用 (ACTH 投与後 16 時間に 0.04、0.4 及び 4mg/kg を経口投与) が、ACTH 投与後 18 時間後に採血されて検討された。その結果、本薬はコルチコステロン及びアルドステロン濃度に有意な作用を示さなかった。参考資料として同様に検討された塩酸ファドロゾールの場合、アルドステロン濃度を 0.04mg/kg 以上で、コルチコステロン濃度を 4mg/kg で有意に低下させたとしている。

以上から、本薬は *in vitro* 及び *in vivo* において、エストロゲン産生を特異的に抑制したことから、アロマターゼに高い選択性を有することが示唆されたと申請者は考察している。

3) 代謝物の作用

ヒト胎盤ミクロゾーム画分を用いた本薬のカルビノール体 (M-1) のアロマターゼ活性阻害作用が検討され、IC₅₀ 値は 1μM 以上であり、本薬の IC₅₀ 値 11.5nM と比べ 1/80 以下とされた。M-1 は本薬のオキシ体と同様ヒト血漿中においては検出限界以下であるが、ヒト血漿中に認められる本薬のカルビノール体の β-O-グルクロン酸抱合体である M-2 は M-1 のグルクロン酸抱合体であることから、M-1 より高い活性を有する可能性は低く、脂溶性も M-1 及び本薬に比べ低いことから細胞内への移行性も低いと考えられ、ヒトにおいて代謝物の薬効への寄与は少ないと申請者は考察している。

4) 本薬のアロマターゼ活性阻害作用と臨床血漿中有効濃度に関する考察

閉経後乳癌患者に 1mg/日を経口投与した場合の血漿中未変化体のトラフ濃度は 49.9～81.6ng/mL (前期第Ⅱ相試験及び長期投与試験) 及び 48.6～62.8ng/mL (後期第Ⅱ相試験) であり、蛋白非結合型 (血清蛋白との平均結合率は 58.3%、ト項参照) の血漿中未変化体濃度のトラフ濃度は、それぞれ 20.8～34.0ng/mL (72.9～119.2nM) 及び 20.3～26.2ng/mL (71.2～91.8nM) と計算される。ヒト胎盤ミクロゾーム画分のアロマターゼに対する IC₅₀ 値は 11.5nM であり、蛋白非結合型の患者の血漿中未変化体濃度はそれぞれ 6.3～10.4 倍及び 6.2～8.0 倍である。更に、閉経後乳癌患者に 2.5mg/日を経口投与した場合の血漿中未変化体のトラフ濃度及び蛋白非結合型の血漿中未変化体濃度のトラフ濃度は、それぞれ 156.3～165.0ng/mL (国内追加臨床試験 ト項参照) 及び 65.2～68.8ng/mL (228.5～241.1nM) であり、上記 IC₅₀ 値と比較して 19.9～21 倍の濃度である。以上から、臨床用量においては本薬の薬効は十分期待できると申請者は考察している。

(2) 一般薬理作用

一般薬理試験として、一般症状及び中枢神経系に及ぼす作用（マウス又はラット、0.3、1、3 及び 10mg/kg、経口投与）、呼吸・循環系に及ぼす作用（麻酔ネコ、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 及び 30mg/kg、静脈内累積投与、モルモット摘出心房、0.035～350 μ mol/L）、自律神経系に及ぼす作用（モルモットの摘出回腸、0.035～350 μ mol/L 又は 1×10^{-4} ～ 1×10^{-6} mol/L）、消化器系及び水・電解質に及ぼす作用（マウス又はラット 0.3、1、3 又は 10mg/kg、経口投与）、更に血糖に対する作用（ラット、0.1、0.3 及び 3mg/kg、経口投与）が検討された。

一般症状及び中枢症状に関しては、本薬 0.3～3mg/kg 経口投与でマウスにおいてごくわずかな自発運動量の亢進（～30 分）、0.3～10mg/kg 投与で投与 120 分後にわずか（-0.4～-0.6℃）かつ一過性の体温低下が観察された。

循環器系に関しては、麻酔ネコ（雄）において本薬 0.01～1mg/kg では作用を示さなかったが、10 及び 30mg/kg（静脈内累積投与）で一過性の血圧低下（それぞれ最大変化-37 及び-73mmHg、10 分以内に消失）、心拍数（3mg/kg で軽微、10mg/kg で中等度、30mg/kg で顕著な低下作用、投与期間中持続）及び呼吸数の減少が観察され、さらに、30mg/kg（静脈内累積投与）で1回換気量の一過性の減少及びその後の増加傾向、毎分換気量の顕著な減少が観察された。心電図異常は7例全例で観察され、1例は10mg/kg（静脈内累積投与）から心室性期外収縮を来とし、30mg/kg では心室粗動がみられ、他の5例は30mg/kg（静脈内累積投与）で心室性期外収縮を来とし、内4例に心室粗動がみられ、1例が死亡した。その他に、本薬投与前から異常な心電図を示した1例は、3mg/kg（静脈内累積投与）で不整脈がみられ10mg/kg 静脈内累積投与後に死亡したとされている。生存した5例の累積投与量は44.44mg/kg であり、致死量に近かった。モルモットの摘出心房に対しては本薬 35 μ mol/L で収縮力の軽度増加、350 μ mol/L で拍動数の増加及び収縮力の増大が認められ、プロプラノロール（1 μ mol/L）の前処置によりこれらの作用は抑制された。

申請者は麻酔ネコにおいて本薬 3mg/kg（静脈内累積投与）以上でみられた心電図変化は、高用量であること及び経口投与で実施されたイヌの毒性試験では変化がみられていないことから、臨床試験を行う上で問題はないと考察している。

2. 審査センターにおける審査内容

審査センターは、本薬のヒト乳癌細胞株に対する作用が検討されていない妥当性について説明を求めた。申請者は、以下のように回答した。本薬のヒト乳癌細胞株の増殖に対する作用を検討した *in vitro* 試験はなく、また、*in vivo* 試験も承認申請資料として提出していない。その理由は、通常 *in vitro* 試験に用いられるヒト乳癌細胞株 MCF-7 細胞（J Steroid Biochem Mol Biol 44:667-670, 1993）は、アロマトーゼ含量が低く、増殖速度が遅いこと、さらに増殖維持にエストロゲン添加が必要であることから（J Steroid Biochem Mol Biol 44:671-673, 1993）、抗腫瘍効果評価系として不適切であると考えたためである。同様に、*in vivo* 試験は MCF-7 細胞をヌードマウスに移植した系が用いられるが、ヌードマウスでは内分泌系の機能低下のため卵巣からのエストロゲン産生が少ないこと及び MCF-7 細胞の増殖が遅いこと（Cancer Res 57:3071-3078, 1997、J Steroid Biochem Mol Biol 44: 671-673, 1993）から、外来性のエストロゲンを添加する必要がある、これも抗腫瘍効果評価系として不適切と考えたためである。その他、MCF-7 細胞をマトリゲルと共にヌードマウスに接種し細胞増殖を促進する系（J Steroid Biochem Mol Biol 44: 671-673, 1993）やヒトアロマトーゼ遺伝子を MCF-7 細胞に導入した細胞

を用いる系（J Steroid Biochem Mol Biol 44: 671-673, 1993、Cancer Res 54:5092-5095, 1994）があるが、これも卵巣摘出やアンドロステンジオンを投与する必要があることから不適切と考え、アロマターゼ阻害剤や抗エストロゲン薬の抗腫瘍効果を評価するために広く用いられている NMU 及び DMBA 誘発乳腺腫瘍ラットモデルが人工的な修飾がないことから適切と考え、これらのモデルにおける抗腫瘍効果を検討した。

さらに、審査センターは、NMU 及び DMBA 誘発乳腺腫瘍ラットモデルを閉経後乳癌モデルとして用いることの妥当性の説明、また、これらのモデルにおいて認められた抗腫瘍効果がヒトでの閉経後乳癌に対する効果として期待できるとする根拠の説明を申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。本薬の薬効・薬理試験は、「ヒトの乳癌治療において血中エストロゲン濃度を低下させることが有効である」という概念を、動物モデルで確認することを目的として実施された。このため、アロマターゼ活性阻害作用については、*in vitro* 試験でヒトミクロソーム画分を用い、*in vivo* 試験では、幼若ラットにおいて本薬が卵巣摘出と同様な作用を有すること及び成熟ラットの子宮重量を低下させることを確認した上で、NMU 及び DMBA 誘発乳腺腫瘍ラットモデルにおける抗腫瘍効果を検討した。DMBA 誘発乳腺腫瘍ラットモデルでは、抗腫瘍効果と共に血漿中 E2 濃度の有意な低下も観察されている。閉経後の血中エストロゲン濃度は、閉経前と比較してかなり低下している（生殖系の発達と機能、医科生理学展望（原著 19 版）、丸善株式会社、東京、432-473, 2000）と考えられる。しかし、モデルに用いたラットは成熟雌ラットであり、正常な卵巣機能を有していることから、血中エストロゲン濃度も高いと考えられ、しかも、視床下部-下垂体-卵巣系からフィードバックを受けるため、アロマターゼ阻害薬の効果が減弱している可能性もあるが、本薬は低用量からこれらの成熟雌ラットモデルに対する抗腫瘍効果が認められている。以上から、これらの成熟雌ラットモデルは閉経後乳癌モデルとして妥当ではないと考えるが、エストロゲン濃度の低い閉経後乳癌患者での本薬の有効性を予見することが可能と考えられる。

審査センターは、閉経後乳癌のモデルは現時点では適切なものはないことは了解する。ただし、①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（J Clin Oncol 12: 2460-2470, 1994）、②正常組織と比較して腫瘍組織でのアロマターゼ活性及びエストロゲン濃度は高い傾向にあること（J Steroid Biochem Mol Biol 61: 281-186, 1997）、③腫瘍細胞のエストロゲン受容体の発現量が症例により異なり、エストロゲン受容体陽性乳癌患者のホルモン療法に対する反応性が症例によって異なると考えられること（Br J Cancer 60: 223-226, 1989）等が報告されており、アロマターゼ阻害剤の乳癌に対する臨床効果は阻害剤による血漿中エストロゲン濃度の低下作用のみによるものではないと考えられる（Ann Oncol 11: 1017-1022, 2000）。以上から、血中エストロゲン濃度を低下させることのみの資料では不十分であると考え。そこで、審査センターは、本薬のヒト乳癌患者の乳癌組織や乳房脂肪由来の線維芽細胞のアロマターゼ活性阻害作用について検討した成績の有無について申請者に尋ねた。申請者は、承認申請資料及び数多くの公表論文の薬理試験成績から、本薬が選択性の高いアロマターゼ阻害剤であることは明らかになっており、ヒト正常乳房脂肪由来線維芽細胞を用いた検討（J Steroid Biochem Mol Biol 76: 199-202, 2001）及び乳癌患者の乳房脂肪由来の線維芽細胞を用いた検討（ibid 79: 93-102, 2001）等が報告されており、本薬はそれらの細胞において類薬と同程度か強いアロマターゼ活性阻害作用を示すことが明らかにされていると回答した。審査センターは以上の回答を了承した。

審査センターは、本薬の抗腫瘍効果及び作用機序について類薬との比較説明を求めた。申請者は以下のように回答した。本薬は塩酸フアドロゾール等と同様な可逆的なアロマターゼ阻害剤であり、アロマターゼのアンドロステンジオン結合部位に結合することによりアロマターゼ活性を競合的に阻害する。一方、タモキシフェンはエストロゲン受容体のエストロゲン結合部位でエストロゲンと競合する。アロマターゼ活性の阻害はエストロゲン受容体の拮抗よりも上流に位置するため、選択的なアロマターゼ阻害薬はエストロゲン受容体に対する完全なアンタゴニストよりも抗エストロゲン作用が強力である可能性がある。非臨床試験において抗腫瘍効果を直接比較した試験は実施していないため、文献を基に回答する。①DMBA 誘発ラットモデルにおける抗腫瘍効果については、本薬及び塩酸フアドロゾールの ED₅₀ 値（経口投与）はそれぞれ、10～30µg/kg 及び 500µg/kg であった（Hormone-dependent Cancer eds by Pasqailini J R & Katzenellenbogen B S, Marcel Dekker Inc., NY, 155-168, 1996）。②本薬及び塩酸フアドロゾールの抗腫瘍効果については、ヒト胎盤由来のアロマターゼ遺伝子を導入したヒト乳癌細胞（MCF-7_{CA}）を用い検討され、本薬が塩酸フアドロゾールより強い抗腫瘍効果を示し、また、同系において塩酸フアドロゾールはタモキシフェンより強い抗腫瘍効果を示した（Cancer Res 55:3073-3077, 1995）。①及び②と同様な成績が他にも報告されている。以上から、本薬は、類薬の塩酸フアドロゾールより強い抗腫瘍効果を示し、タモキシフェンより強い抗腫瘍効果を有することが示唆された。ヒトにおいても本薬がタモキシフェンよりも抗腫瘍効果が優れているとする報告もあり（Endocrine-Related Cancer 6: 226-230, 1999, Eur J Cancer 36 (Supl 5) : S76, 2000, ibid 36 (Supl 5) : S88, 2000, ibid 11 (Supl 4) : 16, 2000, ibid 11 (Supl 4) : 155, 2000）、本薬がタモキシフェンに代わり、閉経後乳癌の第一選択のホルモン療法となる可能性を示唆している。ただし、本薬の臨床的位置付けは、臨床試験の結果に基づいてなされるべきであると考ええる。

審査センターは、抗腫瘍効果の検討に用いられた実験系は、いずれも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ではないと考えられ、本薬の医療的位置付けは臨床試験の結果に基づいてなされるべきであるとの申請者の回答は妥当と考える。

審査センターは、本薬の呼吸・循環器系に及ぼす検討で認められた事象に関連し、ヒトで発現する可能性について具体的に数値を示した上での説明を求めた。申請者は以下のような理由から、本薬の呼吸・循環器系に及ぼす検討で認められた事象がヒトで発現する可能性は低いと説明した。本薬の呼吸・循環器系に及ぼす検討で認められた作用は、麻酔ネコにおいて静脈内累積投与 3mg/kg でみられており、その濃度は臨床用量（経口投与 1mg、50kg 体重の場合は 0.02mg/kg）に比べると 150 倍以上であり、加えて麻酔下投与で静脈内投与を行っていることから、血中濃度は更に大きな差になると考えられる。また、公表論文を調査した結果、本薬に関連した呼吸・循環器系への影響はほとんど認められなかった。しかし、有害事象として1例の心停止があり因果関係は完全に否定されていないが、当該症例はアドリアマイシン投与歴があり、更に乳癌の全身転移が確認されており、本薬との関連性は低いと考えられる。この症例については、添付文書のその他の注意に記載した。

さらに、審査センターは、本薬投与前から心電図異常のあった1例について健康ネコに比べ低用量で死亡していることから、心障害がある場合はより低用量で心毒性の発現の可能性があると考えられることについて、説明を求めた。申請者は以下のように説明した。心障害の程度と心毒性の発現率の相関性を調べた成績はない。当該麻酔ネコでは累積静脈内投与 3mg/kg で

心電図異常が観察されたが、前述したように臨床用量に比べ高用量である。また、麻酔イヌに対する本薬の呼吸・循環器系に対する作用が報告されており（参考資料ホ-2）、本薬（0.3、1 及び 3mg/kg）の累積静脈内投与で投与直後に一過性の心拍数の減少、血圧下降、血液量の増加が観察されたが、速やかに回復し 15 分後には投与前のレベルに回復し、この作用は溶媒単独でも観察されており、1 及び 3mg/kg 投与では溶媒よりも強い作用が観察されている。なお、イヌの反復投与毒性試験（3 及び 12 ヶ月）においては、0.03、0.3 及び 3mg/kg の経口投与で心電図異常は認められていない。

審査センターは、本薬の循環器系への影響は雄ネコを用いた試験成績から明らかであるが、投与量が臨床用量より遙かに高いことから、臨床用量で影響する可能性は少ないとされていることに関して、雌雄差及び種差等により、より低用量で循環器系への影響が発現する可能性を全く否定することはできないが、非臨床試験成績からは本薬の循環器系への影響の可能性は低いと考えている。しかし、臨床試験において、心血管系の副作用が報告されていることから、添付文書等に何らかの情報提供を行うことは妥当と考える。

審査センターは、海外の臨床試験において静脈血栓症が発現していることから、本薬の血液凝固・線溶系に対する影響についての説明及びヒトにおける発現の可能性についての考察を求めた。申請者は以下のように回答した。ラット（3 ヶ月及び 12 ヶ月、0.3、3 及び 30mg/kg、経口投与）及びイヌ（3 ヶ月及び 2 ヶ月、0.03、0.3 及び 3mg/kg、経口投与）の反復投与毒性試験において、ラット 3 ヶ月の 30mg/kg 投与群において雌雄ともにリンパ球数の増加を伴う白血球数の増加、ラット 12 ヶ月の 3mg/kg 投与群において雌のリンパ球増加に伴う白血球数の増加が認められ、また、イヌ 3 ヶ月の 3mg/kg 投与群の雌雄でフィブリノーゲン及び血小板数の増加が認められたが凝固時間への影響はなく、イヌ 12 ヶ月の 3mg/kg 投与群の雌で好中球の減少が認められたが、いずれの試験においても血液凝固・線溶系に対する重篤な副作用を示唆するような事象は観察されていない。

審査センターは、イヌ 12 ヶ月の 3mg/kg 投与群（雌雄）で認められたフィブリノーゲン及び血小板数の増加は凝固時間への影響がみられない程度の増加であり、また、投与量は臨床用量（1 日 1 回、1～2.5mg）に比べ高用量であることから、以上の回答を了承した。また、海外臨床試験で発現した静脈血栓症については、本薬投与前から血栓症が見られており、必ずしも因果関係が明らかではないこと、添付文書の使用上の注意に副作用として血栓性静脈炎血栓症が起こる可能性がある旨が記載されていることから、現時点でこれ以上の措置をとる必要はないと判断した。また、審査センターは、本薬の耐性発現の可能性と機序について、閉経後乳癌に有効性を示す薬剤との交差耐性を含めた説明を求め、照会中である。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 提出された資料の概要

(1) 吸収

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg（溶液）を絶食下に単回経口投与した時、血液中放射能濃度は投与後 5.3 時間で最高値（ $C_{\max}$ ） $0.490 \mu\text{g eq./mL}$ に達した後、26 時間の半減期（ $t_{1/2}$ ）で消失し、投与後無限大時間までの推定血液中濃度－時間曲線下面積（ $\text{AUC}_{0-\infty}$ ）は $24.1 \mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1mg/kg（溶液）を単回静脈内投与した時の血液中放射能濃度の $t_{1/2}$ は 26 時間、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は $23.9 \mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であり、全身ク

リアランス (Cl_{tot}) 及び分布容積 (V_d) は、それぞれ 0.70mL/min/kg 及び 1.64L/kg であった。経口投与時及び静脈内投与時の AUC_{0-inf} をもとに算出された吸収率は 101%であった。一方、非絶食下に経口投与した時の血液中放射能濃度の最高値到達時間 (t_{max}) は絶食下投与時に比べ遅延する傾向が認められ、 C_{max} 及び $t_{1/2}$ は変化しないものの、平均滞留時間 (MRT) の延長が認められた。なお、雄ラットに $[^{14}C]$ 標識した本薬 1 mg/kg (溶液) を絶食下に単回経口投与した時、血液中放射能濃度の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は雌に比べて低く、 $t_{1/2}$ 及び MRT が短かった。

雄ラットに本薬 1mg/kg (溶液) を絶食下に単回経口投与した時、血漿中未変化体濃度は投与後 6.0 時間で C_{max} ($0.427 \mu\text{g/mL}$) に達した後、8 時間の半減期で消失し、 AUC_{0-inf} は $8.59 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。雄ラットに本薬 1 mg/kg (溶液) を単回静脈内投与した時、血漿中未変化体濃度の $t_{1/2}$ は 10 時間、 AUC_{0-inf} は $8.79 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、 Cl_{pl} 及び V_d はそれぞれ 1.92mL/min/kg 及び 1.40L/kg であった。経口投与時及び静脈内投与時の AUC_{0-inf} をもとに算出された生物学的利用率は 97.7%であった。

雌ラットに $[^{14}C]$ 標識した本薬 0.3、1、3 及び 30mg/kg (懸濁液) を絶食下で単回経口投与した時、血液中放射能濃度の t_{max} は 3.3~8.0 時間であり、 $t_{1/2}$ は 23~29 時間であった。 C_{max} 及び AUC_{0-inf} は 0.3~30mg/kg の範囲でほぼ線形に増加した。

雄ラットに本薬 0.3、3 及び 30mg/kg (懸濁液) を絶食下で単回経口投与した時、血漿中未変化体濃度の t_{max} は 2.7~6.7 時間であり、 $t_{1/2}$ は 7~11 時間であった。 C_{max} 及び AUC_{0-inf} は 0.3~30mg/kg の範囲でほぼ線形に増加した。

雄イヌに $[^{14}C]$ 標識した本薬 3 mg/kg (カプセル) を絶食下に単回経口投与した時、血液中放射能濃度は投与後 24 時間で C_{max} ($1.10 \mu\text{g eq./mL}$) に達した後、74 時間の半減期で消失し、 AUC_{0-inf} は $137 \mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、血漿中未変化体濃度は投与後 24 時間で C_{max} ($1.13 \mu\text{g/mL}$) に達した後、72 時間の半減期で消失し、 AUC_{0-inf} は $142 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。同じ動物に $[^{14}C]$ 標識した本薬 0.1mg/kg (溶液) を単回静脈内投与した時、血液中放射能濃度の $t_{1/2}$ は 86 時間、 AUC_{0-inf} は $6.14 \mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であり、 Cl_{tot} 及び V_d はそれぞれ 0.27mL/min/kg 及び 2.06L/kg であった。また、血漿中未変化体濃度の $t_{1/2}$ は 79 時間、 AUC_{0-inf} は $6.90 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、 Cl_{tot} 及び V_d はそれぞれ 0.24mL/min/kg 及び 1.64L/kg であった。経口投与時及び静脈内投与時の血液中放射能濃度の AUC_{0-inf} をもとに算出された吸収率は 74.4%であり、血漿中未変化体濃度の AUC_{0-inf} をもとに算出された生物学的利用率は 68.6%であった。

雌イヌに本薬 1mg 錠 (0.11mg/kg) を絶食下に単回経口投与した時、血漿中未変化体濃度は投与後 1.5 時間で C_{max} ($0.061 \mu\text{g/mL}$) に達した後、72 時間の半減期で消失し、 AUC_{0-inf} は $5.13 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。雌イヌに本薬 0.1mg/kg (溶液) を絶食下に単回静脈内投与した時、血漿中未変化体濃度の $t_{1/2}$ は 85 時間、 AUC_{0-inf} は $6.49 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、 Cl_{pl} 及び V_d はそれぞれ 0.27mL/min/kg 及び 1.87L/kg であった。経口投与時及び静脈内投与時の AUC_{0-inf} をもとに算出された生物学的利用率は 70.1%であった。

雄マウスに $[^{14}C]$ 標識した本薬 1 mg/kg (懸濁液) を非絶食下に単回経口投与した時、血液中放射能濃度は投与後 6 時間に C_{max} ($0.271 \mu\text{g eq./mL}$) に達した後、5 時間の半減期で消失し、 AUC_{0-inf} は $3.14 \mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であった。雄マウスに $[^{14}C]$ 標識した本薬 1 mg/kg (溶液) を単回静脈内投与した時、血液中放射能濃度の $t_{1/2}$ は 4 時間、 AUC_{0-inf} は $4.33 \mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であり、 Cl_{pl} 及び V_d はそれぞれ 3.85mL/min/kg 及び 1.30L/kg であった。経口投与時及び静脈内投与時の AUC_{0-inf} をもとに算出された吸収率は 72.5%であった。

雌ラットに $[^{14}\text{C}]$ 標識した本薬 1 mg/kg (溶液) を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時、各投与前の血漿中放射能濃度 ($C_{24\text{h}}$) は、反復投与開始 5 回投与以降ほぼ一定 ($0.808\sim 0.896\ \mu\text{g eq./mL}$) で推移した。最終投与後 120 時間の血漿中放射能濃度 ($0.074\ \mu\text{g eq./mL}$) は、 C_{max} ($1.13\ \mu\text{g eq./mL}$) の 1/15 以下まで低下していた。1 回目投与後と比較し、14 回投与後の血漿中放射能濃度の C_{max} は 2.4 倍に増加した。申請者は雌ラットに $[^{14}\text{C}]$ 標識した本薬 1 mg/kg (溶液) を絶食下に単回経口投与した試験結果と比較し、14 回投与後の $t_{1/2}$ (25 時間) は単回投与試験の結果 (26 時間) と比較して変化は認められなく、14 回投与後の血漿中放射能濃度の AUC_{0-24} ($24.0\ \mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$) からヘマトクリット値及び血球への移行率 (約 40~50%) をもとに算出した血液中放射能濃度の AUC_{0-24} ($21.6\sim 25.9\ \mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$) は、単回投与試験結果の $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 値 ($24.1\sim 30.2\ \mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$) に近いと説明している。

胃噴門部及び幽門部を結紮、又は腸に結紮ループを作製した雌雄ラットに $[^{14}\text{C}]$ 標識した本薬を 0.167mg/匹 (胃部結紮群) あるいは 0.042mg/匹 (腸管結紮群) の用量で胃内又はループ内へ投与し、組織及び内容物中の残存放射エネルギーをもとに、本薬の各消化管部位からの吸収性を評価した時、投与後 0.5 時間での各消化管部位の吸収率は、雌雄ラットいずれも空腸が最も高く (雌 : 85.5%, 雄 : 91.3%)、次いで十二指腸、回腸の順であった。投与後 3 時間では、胃以外の各部位では投与量の 78% 以上が吸収されていた。以上の結果より、申請者は、本薬は雌雄ラットにおいて主として小腸上部より吸収されるものの、それ以外の消化管の広範な部位においても吸収されると考察している。

(2) 分布

雌ラットに $[^{14}\text{C}]$ 標識した本薬 1 mg/kg を絶食下に単回経口投与した時、投与後 4 時間 (t_{max} 付近) においては、全身に広範な放射能の分布が認められ、いずれの臓器・組織も血液中濃度と同程度又はそれ以上の濃度を示した。最も高い放射能が副腎に認められ ($6.378\ \mu\text{g eq./g}$)、血液中濃度 ($0.445\ \mu\text{g eq./g}$) の 14 倍であった。次いで肝臓、白色脂肪、ハーパー腺に血液の 4.1~4.3 倍の濃度の放射能が認められた。脳、子宮、卵巣への放射能の移行は血液の 1.5~2.4 倍であった。その後、消化管を除く各臓器・組織内の放射能濃度は血液中濃度とほぼ並行して緩やかに低下し、10 日後では、ほとんどの臓器・組織中の放射能は投与後 4 時間の濃度の 1 % 以下になった。副腎及び腺胃には比較的高濃度の放射能が認められ、血液中濃度のそれぞれ 11 倍及び 37 倍であった。投与後 40 日では腺胃に放射能の残存が認められた ($0.144\ \mu\text{g eq./g}$) が、他の臓器・組織中の放射能は検出限界付近又はそれ以下であった。

雄マウスに $[^{14}\text{C}]$ 標識した本薬 1 mg/kg を非絶食下に単回経口投与した時、投与後 6 時間 (t_{max} 付近) では、多くの臓器・組織中の放射能は血液中濃度とほぼ同程度又はそれ以上の濃度であった。最も高い放射能が肝臓 ($4.453\ \mu\text{g eq./g}$) に、次いで副腎 ($1.189\ \mu\text{g eq./g}$) に認められ、血液中濃度のそれぞれ 17 倍及び 4.6 倍であった。

7,12-ジメチルベンツアントラセン (DMBA) で乳腺腫瘍を誘発した雌性ラットに $[^{14}\text{C}]$ 標識した本薬 1 mg/kg を絶食下に単回経口投与した時、投与後 4 時間における放射能の分布パターンは正常雌ラットでの結果と類似しており、ほとんどの臓器・組織は血液中濃度と同程度又は

それ以上の濃度であった。最も高い放射能が副腎に認められ ($3.577 \mu\text{g eq./g}$; 血液中濃度の 8.4 倍)、次いで肝臓、白色脂肪、ハーダー腺に高い放射能の移行 (血液中濃度の 3.7~4.5 倍) が認められた。腫瘍中の放射能は血液中濃度の 1.3~1.8 倍の濃度で推移した。その後消化管を除く各臓器・組織内の放射能濃度は血液中濃度とほぼ並行して緩やかに低下し、10 日後では、腺胃を除く臓器・組織中の放射能は投与後 4 時間の濃度の 5 % 以下になった。腺胃には、他の臓器・組織と比較して高い放射能が認められ ($0.237 \mu\text{g eq./g}$)、血液中濃度の 15 倍であった。

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を 1 日 1 回 30 日間反復経口投与した時、10 回投与後 24 時間においては、いずれの臓器及び組織の放射能濃度も血液と同等又はそれ以上であった。最も高い放射能は副腎に認められ、血液中濃度の 12 倍であり、次いでハーダー腺、肝臓、白色脂肪に血液の 4.4~4.7 倍の放射能濃度が認められた。20 回投与後 24 時間、及び 30 回投与後 24 時間の分布パターンは 10 回投与後とほぼ同様であった。30 回投与後 4 時間の放射能の分布は、単回投与後 4 時間の分布パターンと類似しており、最も高い放射能が副腎に認められ ($11.056 \mu\text{g eq./g}$)、血液中濃度 ($1.009 \mu\text{g eq./g}$) の 11 倍であった。次いで肝臓、ハーダー腺、白色脂肪に血液の 4.0~4.9 倍の濃度の放射能が認められた。30 回投与後 10 日目では、多くの臓器・組織中濃度は血液と同程度又はそれ以下になったが、皮膚、腺胃、眼、副腎及び腎臓の放射能は血液の 4 倍以上であった。30 回投与後 40 日目では、皮膚、腺胃、眼及び大動脈に放射能の残存が認められたが、他の臓器・組織中の放射能濃度は、30 回投与後 4 時間の濃度の 1/50 以下となった。

DMBA で乳腺腫瘍を誘発した雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を絶食下に単回経口投与した時の全身オートラジオグラムについては、投与後 0.5~4 時間で、放射能の広範な分布が認められ、特に消化管、肝臓、副腎のほか、ハーダー腺、腎臓、褐色脂肪に高い放射能の分布が認められた。その後消化管を除く各臓器・組織内の放射能は経時的に減衰したが、投与 10 日後においても多くの臓器・組織中に放射能の残存が認められ、特に胃の内壁、下部消化管及び眼に比較的高い放射能が認められた。また、投与後 0.5、4 及び 24 時間の腫瘍中には明らかな放射能の分布が認められた。

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を 1 日 1 回 30 日間反復経口投与した時の全身オートラジオグラムについては、最終投与後 4 時間で、最も高い放射能が消化管に認められ、次いで肝臓、副腎皮質、皮膚及び体毛に高い放射能の分布が認められた。骨格筋、白色脂肪、脳及び脊髄への放射能の移行は他の臓器・組織に比べて低かった。最終投与後 24 時間での放射能の分布パターンは投与後 4 時間の結果とほぼ同様であった。最終投与後 10 日目では多くの臓器・組織中に放射能は認められなかったが、体毛、胃壁、眼、腸内容物、副腎皮質及び腎臓に放射能の残存が認められた。最終投与後 20 日目では、放射能は体毛、胃壁及び副腎皮質に認められた。

妊娠 13 又は 18 日目のラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を非絶食下に単回経口投与した時の全身オートラジオグラムについて、放射能の母動物への臓器・組織内分布パターンは非妊娠時とほぼ同様であった。一方、妊娠 13 日目のラットの投与後 4 時間での母動物の臓器・組織内放射能濃度は副腎で最も高く ($4.327 \mu\text{g eq./g}$)、血液中濃度の 12 倍であった。次いで胃、肝臓、卵巣に血液中濃度の 4.8~5.8 倍の放射能濃度が認められた。その後消化管を除く各臓器・組織内の放射能濃度は血液中濃度とほぼ並行して緩やかに低下し、48 時間後では、多くの臓器・組織中の放射能は投与後 4 時間の濃度の約 1/2 になった。胎盤、胎児への放射能の移行は、

母動物の血液中濃度の 0.9～1.5 倍の濃度で推移した。妊娠 18 日目のラットの投与後の母動物の臓器・組織内放射能濃度推移及び全身オートラジオグラムの経時変化は、妊娠 13 日目の母動物のものとほぼ同様であった。胎児の各臓器への放射能濃度は、母動物の血液中濃度の 0.8～2.1 倍で推移した。

In vitro で限外濾過法又は平衡透析法により測定した ^{14}C 標識した本薬の血清蛋白結合率は本薬の濃度 (0.01～2.5 $\mu\text{g/mL}$) に依存せず、ヒトで 55.4～60.2%、動物 (ラット、イヌ、マウス、ヒヒ、ウサギ) で 43.7～53.8%であった。ヒト血清アルブミンへの結合率は 53.3～57.5% (0.01～0.5 $\mu\text{g/mL}$) であり、 α_1 -酸性糖蛋白及び γ -グロブリンへの結合率は 10%以下 (0.025～0.5 $\mu\text{g/mL}$) であった。

In vitro でヒト血球 1 mL に ^{14}C 標識した本薬を添加後 (終濃度 : 0.05、0.25 $\mu\text{g/mL}$)、同容量の血漿を加えて検討した血球への放射能の移行率は 39.7～47.4%であった。また、本薬と血球との結合は可逆的であった。

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回経口投与後、血液及び血漿中の放射能濃度、並びにヘマトクリット値より算出した放射能の血球への移行率は約 40～50%であった。

(3) 代謝

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1mg/kg を絶食下で単回経口投与した時、投与後 4 時間の血漿中には未変化体が全放射能の 98.2%を占め、投与 24 時間後の血漿においても未変化体が 94.7%を占めた。投与後 4 時間の肝臓、腎臓及び胃では未変化体が 95%以上を占めた。腎臓にはカルビノール体の β -O-グルクロン酸抱合体 (M-2) が 1.1%認められたが、肝臓及び胃に代謝物は検出されなかった。副腎には未変化体が 84.2%認められた他、カルビノール体 (M-1) が 7.3%認められた。投与 24 時間後の肝臓、腎臓及び胃には未変化体が 92%以上を占めた。胃には代謝物は認められなかったが、肝臓及び腎臓には M-2 がそれぞれ 1.5%及び 0.5%認められた。副腎には未変化体 (84.8%) の他、M-1 及びオキシ体 (M-3) がそれぞれ 5.2%及び 3.4%認められた。

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を 1 日 1 回 30 日間反復経口投与した時、最終投与後 24 時間の血漿には未変化体が 88.0%を占め、他に M-1 及び M-2 がそれぞれ 1.0%及び 6.1%認められた。肝臓及び胃においては未変化体 (84.8～90.8%) の他、M-1 及び M-2 がそれぞれ 5.4～7.6%及び 1.0～4.2%認められた。腎臓では未変化体 (83.3%)、M-1 (0.7%)、M-2 (1.7%) のほか、1 種の未知代謝物が 0.8%認められた。副腎では未変化体 (85.3%) の他、M-3 が 2.7%認められた。

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回経口投与後 168 時間まで採取した尿中には、未変化体が投与量の 16.1% (尿中放射能の 45.1%)、M-1 が投与量の 1.5% (尿中放射能の 4.1%)、M-2 が投与量の 6.3% (尿中放射能の 17.3%) 認められた。他に 3 種の未知代謝物が認められたが、いずれも投与量の 5%以下であった。投与後 96 時間までの糞中には、未変化体が投与量の 16.3% (糞中放射能の 31.7%)、M-1 が投与量の 10.9% (糞中放射能の 21.3%) 認められ、他の代謝物は検出されなかった。68 時間までの胆汁中には、未変化体が投与量の 8.9% (胆汁中放射能の 32.5%)、M-1 が投与量の 0.1% (胆汁中放射能の 0.4%)、M-2 が投与量の 12.8% (胆汁中放射能の 44.5%) 認められた。他に 3 種の未知代謝物が認められたが、いずれも投与

量の2%以下であった。

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1mg/kg を 14 日間反復経口投与後 24 時間まで採取した尿中には、未変化体が尿中放射能の 47.0%、M-1 が尿中放射能の 12.4%、M-2 が尿中放射能の 24.8% 認められた。

雄ラットに ^{14}C 標識した本薬 1mg/kg を単回経口投与後 72 時間まで採取した尿中の未変化体の割合は投与量の 3.3% (尿中放射能の 6.0%)、M-1 は 2.5% (尿中放射能の 4.3%)、M-2 は 46.1% (尿中放射能の 78.6%) であった。他に 2 種の未知代謝物が認められたが、いずれも投与量の 3% 以下であった。96 時間までの糞中には未変化体が 4.2% (糞中放射能の 10.4%)、M-1 が 23.2% (糞中放射能の 60.9%) 認められたが、M-2 及び M-3 は検出されなかった。

雌イヌに本薬 3mg/kg を単回経口投与後 0~336 時間での尿中には、未変化体、M-1 及び M-2 がそれぞれ投与量の 6.7%、0.1% 及び 21.8% 認められた。

雄性マウスに ^{14}C 標識した本薬 1mg/kg を単回経口投与後 24 時間まで採取した尿中には、未変化体が投与量の 47.9% (尿中放射能の 67.2%) を占め、M-1 及び M-2 がそれぞれ 3.6% (尿中放射能の 5.0%) 及び 13.6% (尿中放射能の 19.4%) を占めた。他に 1 種の未知代謝物が認められたが、投与量の 2% 以下であった。

雌ラットに本薬 0.5、5 及び 50mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した時、最終投与後 24 時間において、体重はいずれの用量群でも溶媒投与対照群と比べ有意な増大が認められ (1.14~1.24 倍)、肝臓重量/体重は 50mg/kg 投与群で有意に増大した (1.38 倍)。ミクロソーム蛋白量及びチトクローム P450 量は用量の増大に伴って増加し、ミクロソーム蛋白量は、50mg/kg 投与群で溶媒投与対照群と比べ有意な差が (1.23 倍)、チトクローム P450 量は 5 及び 50mg/kg 投与群で有意な差が認められた (1.35~1.96 倍)。薬物代謝酵素活性 (チロキシニンウリジン 5'-ニリン酸グルクロン酸転移化活性、エトキシレゾルフィン O-脱アルキル化活性、ペントキシレゾルフィン O-脱アルキル化活性、ベンジルオキシレゾルフィン O-脱アルキル化活性及びテストステロン 6- β 水酸化活性) については、測定したいずれの酵素活性も用量の増大に伴って上昇した。50mg/kg 投与群でのペントキシレゾルフィン O-脱アルキル化活性、ベンジルオキシレゾルフィン O-脱アルキル化活性及びテストステロン 6- β 水酸化活性の上昇は、溶媒投与対照群と比べてそれぞれ 8.41 倍、139 倍及び 9.45 倍であった。肝臓中の CYP2B1 及び CYP3A1 の含量を測定した結果、CYP2B1 は 5 及び 50mg/kg 投与群で溶媒投与対照群の 4 倍以上、CYP3A1 は 50mg/kg 投与群で 6 倍以上増大した。

雌イヌに本薬 0.3 及び 3mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時、最終投与後 24 時間において、体重、肝臓重量/体重、ミクロソーム蛋白量及びチトクローム P450 量は、いずれの用量群でも溶媒投与対照群と比べ明らかな変化は認められなかった。また、薬物代謝酵素活性 (チロキシニンウリジン 5'-ニリン酸グルクロン酸転移化活性、エトキシレゾルフィン O-脱アルキル化活性、ペントキシレゾルフィン O-脱アルキル化活性、ベンジルオキシレゾルフィン O-脱アルキル化活性及びテストステロン 6- β 水酸化活性) についても、いずれの用量でも明らかな影響は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームによる ^{14}C 標識した本薬の *in vitro* 代謝で、M-1 の生成に及ぼす各種チトクローム P450 (CYP) 又はアルデヒドオキシダーゼの阻害物質 (5 $\mu\text{mol/L}$ 及び 50 $\mu\text{mol/L}$) の影響について検討した結果、ケトコナゾール (CYP3A4 活性を阻害) 及びトロレアンドマイシン (CYP3A 活性を阻害) を添加した場合、M-1 の生成に阻害が認められた。

4種類のヒト CYP 分子種（CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4）を発現させたミクロソームと^{[14]C}標識した本薬を *in vitro* で3時間反応後、代謝物の生成について検討した結果、代謝物の生成速度は CYP2A6 及び CYP3A4 発現系ミクロソームとの反応時に高く、また、ケトコナゾール又はクマリンを添加時に代謝物の生成は低下した。また、ヒトの CYP3A4 及び CYP2A6 を発現したミクロソームを用いて、本薬 6.25~100 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、代謝物の生成速度について検討した結果、CYP3A4 による代謝物生成速度に飽和は認められなかったが、CYP2A6 による代謝物の生成速度には飽和が認められた。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬を各 CYP 分子種活性に対する代表的な基質の代謝反応系に添加した時、本薬による CYP2A6 及び CYP2C19 に対する阻害が認められ、阻害定数（ K_i ）はそれぞれ 0.12 $\mu\text{mol/L}$ 並びに 8.5 $\mu\text{mol/L}$ であった。それ以外の CYP については、10 $\mu\text{mol/L}$ においても阻害されなかった。

CYP2A6 又は CYP2C19 で代謝される薬物のうち、併用投与によって血中濃度が上昇し、重篤な副作用が予想されるジアゼパムについて、*in vitro* でヒト肝ミクロソームと反応させ、代謝物（テマゼパム及びノルダゼパム）の生成量に及ぼす本薬 3~50 $\mu\text{mol/L}$ 添加時の影響について検討した（ジアゼパムの終濃度：100 $\mu\text{mol/L}$ ）ところ、ジアゼパムの代謝物の生成には明らかな影響は認められなかった。申請者は、CYP2C19 に対する本薬の K_i 値 8.5 $\mu\text{mol/L}$ は、閉経後健常女性に本薬の 2.5mg を 28 日間反復投与した時の平均最高血漿中濃度（ C_{max} : 151.9 ng/mL=532.4nmol/L）の 16 倍以上であり、本薬が CYP2C19 で代謝される薬物の体内動態を変化させる可能性は低いと考察している。

（4）排泄

雌ラットに^{[14]C}標識した本薬 1 mg/kg を絶食下に単回経口投与した時、168 時間までに尿中に投与放射量の 35.7%、糞中には 56.8%が排泄された。投与後 24 時間までは、投与放射量の 26.2%が尿糞中へ排泄された。なお、48 時間までの呼気中には放射能は検出されなかった。雌ラットに^{[14]C}標識した本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与した時、投与後 168 時間の尿糞中への累積排泄率は、それぞれ 41.8%及び 46.0%であった。

雄ラットに^{[14]C}標識した本薬 1 mg/kg を絶食下に単回経口投与した時、尿糞中への排泄は雌に比べて速やかであり、投与後 24 時間までに投与放射量の 63.0%が尿糞中へ排泄された。投与後 168 時間までの尿糞中への累積排泄率は、それぞれ 58.8%及び 38.2%であった。

雄イヌに^{[14]C}標識した本薬 3mg/kg を絶食下で単回経口投与した時、投与後 168 時間までに尿中に投与量の 39.3%が、また、糞中に 29.7%が排泄された。また、雄イヌに^{[14]C}標識した本薬 0.1mg/kg を静脈内投与した時、尿及び糞中への累積排泄率はそれぞれ 41.3%及び 18.3%であった。

雄マウスに^{[14]C}標識した本薬 1 mg/kg を非絶食下で経口投与した時、168 時間までに尿中に投与量の 79.1%、糞中に 17.6%が排泄された。雄マウスに^{[14]C}標識した本薬 1 mg/kg を静脈内投与した時、尿及び糞中への放射量の累積排泄率は、それぞれ 82.5%及び 10.8%であった。

雌ラットに^{[14]C}標識した本薬 1 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時、最終投与後 168 時間までに尿中には総投与放射量の 34.0%が、糞中には 58.2%が排泄され、総回収率は 94.4%であった。

胆管カニュレーションを施した雌ラットに^{[14]C}標識した本薬 1mg/kg を絶食下に単回経口投与した投与時、164 時間までに胆汁中には投与量の 33.3%が排泄された。尿及び糞中の累積排

泄率は、それぞれ 37.2%及び 20.9%であり、総回収率は 92.6%であった。一方、雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を絶食下に単回経口投与し、投与後 44 時間まで採取した胆汁を、胆管カニュレーションを施した別の雌ラットの十二指腸内に投与した時、投与後 96 時間までに投与放射エネルギーの 23.4%が胆汁中に、36.1%が尿中に排泄された。これより、申請者は、胆汁中に排泄された放射エネルギーの 59.5%（投与量の 19.8%に相当）は再吸収されると考察している。

分娩後 13 日目の授乳期のラットに ^{14}C 標識した本薬 1mg/kg を非絶食下に単回経口投与した時、乳汁中の放射エネルギー濃度は血漿中濃度とほぼ並行して推移し、投与後 8 時間で $C_{\max}$ （0.991 $\mu\text{g eq/mL}$ ）に達し、血漿中における $C_{\max}$ の 2.5 倍であった。 $t_{1/2}$ は 20 時間で、血漿中濃度推移と同等であった。 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ は血漿の 2.6 倍であった。投与後 96 時間の乳汁中放射エネルギーは、 $C_{\max}$ の 1/15 以下まで低下した。

（５）ヒトにおける薬物動態

日本人閉経後健康女性 15 例に本薬 0.25 mg（5 例）、1mg（5 例）及び 4mg（5 例）を単回経口投与した試験（ARI001 試験；添付資料ト-1）において、血漿中未変化体濃度は投与後 0.5～2 時間で $C_{\max}$ に達した後、33～223 時間の半減期で緩やかに消失した。 $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ は用量に比例して増加し、本薬 0.25 mg、1mg 及び 4mg を投与後の $C_{\max}$ はそれぞれ 4.5、16.1 及び 65.8ng/mL、 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ はそれぞれ 202.8、1057.5 及び 4075.2ng・h/mL であり、いずれも用量との間に良好な直線関係が認められた。また、 $t_{1/2}$ は各用量群での平均値として 63.3～93.8 時間であり、個体毎の値をみると比較的大きな個体間変動が認められたが、用量間で有意な差は認められなかった。1mg 及び 4mg 投与群における未変化体の尿中累積排泄率は、投与後 96 時間まででそれぞれ 2.4%及び 3.3%、投与後 336 時間まででそれぞれ 2.4%及び 5.2%であった。なお、0.25 mg 投与群の尿中未変化体濃度は、いずれの被験者においてもすべての測定時点において定量限界未満であった。代謝物 M-2 の投与後 336 時間までの尿中累積排泄率は、0.25 mg、1mg 及び 4mg 投与群においてそれぞれ 26.0%、35.7%及び 46.3%と用量の増加に伴い増加する傾向がみられた。尿中に代謝物 M-3 は検出されなかった。代謝物 M-1 については、4mg 投与群の 1 例でのみ投与後 4 時間～264 時間にわたり尿中に検出された。

欧米人閉経後健康女性 12 例に本薬 0.1 mg（6 例）、0.5mg（6 例）及び 2.5mg（6 例）を単回経口投与した試験（AR/HW1 試験；添付資料ヘ-30）において、血漿中未変化体濃度は投与後 1～4 時間で $C_{\max}$ に達した後、25～87 時間の半減期で緩やかに消失した。 $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ は用量に比例して増加し、本薬 0.1 mg、0.5mg 及び 2.5mg を投与後の $C_{\max}$ はそれぞれ 1.3、6.8 及び 37.0ng/mL、 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ はそれぞれ 45.8、309.5 及び 1782.4ng・h/mL であった。また、 $t_{1/2}$ は各用量群での平均値として 40.5～58.7 時間であり、用量間で有意な差は認められなかった。

欧米人閉経後健康女性 6 例に ^{14}C 標識した本薬 2.5 mg を単回経口投与した試験（018 試験；添付資料ヘ-31）において、血漿中放射エネルギー濃度は投与後 2 時間に $C_{\max}$ （31.3ng eq/mL）に達し、その後、血漿中放射エネルギー濃度は緩やかに消失し $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ は 1707.7ng eq・h/mL であった。投与後 336 時間までに測定された消失相の $t_{1/2}$ は 56.2 時間であった。血漿中未変化体濃度は、血漿中放射エネルギー濃度とほぼ同様に推移し、 $C_{\max}$ は 25.3 ng eq/mL、 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ は 1403.5 ng eq・h/mL であり、投与後 336 時間までの消失相の $t_{1/2}$ は 50.8 時間であった。投与後 2 及び 24 時間の血漿中放射エネルギー濃度の内訳は 76～88%が未変化体、8～22%が代謝物 M-2 であった。放射エネルギーの尿及び糞中への排泄については、投与後 96 時間（4 日目）までに約 70%、投与後 336 時間（14 日目）までに約 92%が排泄された。放射エネルギーはほとんどが尿中に排泄され、投与量の約 63%が代謝物 M-

2 で、約 5% が未変化体であった。

欧米人閉経後健常女性 12 例に、本薬 2.5 mg を 2×2 クロスオーバー法により経口及び静脈内に単回投与した試験（011 試験；添付資料へ-32、公表論文は Biopharm Drug Dispos 18: 779-789, 1997）において、算出された絶対生物学的利用率は 99.9% であり、投与経路による $t_{1/2}$ の差も認められなかった。

欧米人健常男性 12 例に、本薬 2.5 mg を 2×2 クロスオーバー法により食後及び空腹時に単回経口投与した試験（005 試験；添付資料へ-33、公表論文は Biopharm Drug Dispos. 18: 489-497, 1997）において、空腹時投与に比べ食後投与では C_{max} が若干低く、 t_{max} がやや遅延したが、 AUC_{0-inf} の比の 90% 信頼区間は 0.92~1.05 で、 AUC_{0-inf} は両投与条件下で同等と判断されている。

日本人閉経後健常女性 10 例に、本薬 0.25 mg（5 例）及び 1mg（5 例）を 1 日 1 回 1 週間、毎朝食後経口投与した試験（ARI002 試験；添付資料ト-2）において、0.25 mg 及び 1mg の最終投与後の C_{max} はそれぞれ 9.0 ng/mL 及び 38.5 ng/mL を示し、第 1 回投与後の C_{max} のそれぞれ 2.9 倍及び 2.6 倍であった。0.25 mg 及び 1mg の最終投与後の平均血漿中濃度推移は、投与後 1.3~5.2 時間後に C_{max} を示した後、投与後 8~24 時間にも再びピーク値となる 2 峰性のプロファイルを示した。この原因に関して、申請者は、非臨床試験において認められた本剤の腸肝循環をその一因として考察している。投与第 1 日目から最終投与後 336 時間（第 20 日目）までに尿中に排泄された未変化体の尿中累積排泄率は、0.25 mg 及び 1mg 投与群においてそれぞれ 2.7% 及び 5.0% であり、代謝物 M-2 の尿中累積排泄率はそれぞれ 48.9% 及び 45.8% であった。代謝物 M-3 は尿中に検出されなかった。M-1 については、1mg 投与群の 1 例でのみ第 8 日目及び 20 日目の尿中に検出された。

日本人閉経後健常女性 12 例に、本薬 2.5 mg を単回経口投与し、5 週間の休薬期間を経た後に同一被験者に対して本薬 2.5 mg を 1 日 1 回 14 日間、毎朝食後経口投与した試験（CFEM345F1101 試験；添付資料ト-7）において、単回投与時の血漿中薬物濃度は投与後 1.5 時間で C_{max} （43.2ng/mL）に達した後緩やかに消失したが（ AUC_{0-24} ：559 ng・h/mL）、 $t_{1/2}$ は 19.3~149.3 時間と大きな個体差が認められた。反復投与時の血漿中濃度は投与回数の増加に伴い上昇し、2 週間反復投与後の C_{max} は単回投与後に比べ 5.1 倍高かった。その後血漿中濃度は 36.9~226.6 時間の半減期で消失したが、 AUC_{0-24} は単回投与後に比べ 7.7 倍高く、 $t_{1/2}$ は単回投与後に比べて 1.4 倍長い傾向がみられた。反復投与期間中の血漿中トラフ値は上昇し、累積が認められたが、14 日間の反復投与では定常状態は確認できなかった。投与後の尿中には主として未変化体と代謝物 M-2 が排泄され、測定された未変化体及び代謝物の総和は、単回投与後 120 時間までに投与量の 50.3%、反復最終投与後 24 時間以内に投与量の 63.5% が排泄された。未変化体の累積排泄率については単回投与後 120 時間までに投与量の 3.6%、反復最終投与後 24 時間以内に投与量の 9.3% が排泄された。

日本人閉経後健常女性 10 例に、本薬 2.5 mg を 1 日 1 回 28 日間、毎朝食後経口投与した試験（CFEM345F1102 試験；添付資料ト-8）において、単回投与時の血漿中薬物濃度は投与後 2.7 時間で C_{max} （32.4ng/mL）に達した後緩やかに消失し、 AUC_{0-24} は 465 ng・h/mL であった。反復投与時の血漿中濃度は投与回数の増加に伴い上昇し、4 週間の反復投与で定常状態付近に到達することが示唆され、最終投与後の C_{max} は 151.9ng/mL で、この値は初回投与後の 4.7 倍であった。また AUC_{0-24} から算出された累積率は 7.2 であり、最終投与後のトラフ値（投与後

24 時間の血漿中薬物濃度) は 134.2ng/mL であった。

欧米人閉経後乳癌患者 21 例に本薬 0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg (各群 7 例) を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した試験 (AR/BC1 試験; 添付資料へ-34) において、いずれの用量においても、平均血漿中薬物濃度は国内 4 週間反復投与試験 (CFEM345F1102 試験) と類似した時間推移を示し、4 週間の反復投与で定常状態付近に到達することが示唆された。投与 1 日目の C_{max} は用量の増加にほぼ比例して増加し、用量で補正した C_{max} ($C_{max}/Dose$) は用量にかかわらず一定 (12.48~13.05ng/mL/mg) であったが、用量で補正した AUC_{0-24} ($AUC_{0-24}/Dose$) は 2.5 mg 投与群の値が 0.1 及び 0.5 mg 投与群の値に比べて大きい傾向を示した。

欧米人閉経後乳癌患者 16 例に本薬 2.5 mg を単回経口投与し、その 10 日後より同一被験者に対して本薬 2.5 mg を 1 日 1 回 8 週間反復経口投与した試験 (AR/PK1 試験; 添付資料ト-15、公表論文は Biopharm Drug Dispos 22: 191-197, 2001) において、単回投与後の血漿中薬物濃度は 2.2 時間で C_{max} (30.3ng/mL) に達し、その後緩やかに消失したが、 $t_{1/2}$ は 30~168 時間と大きな個体差が認められた。8 週間反復投与後の C_{max} は単回投与に比べ 4.1 倍高く、その後は 36~180 時間の $t_{1/2}$ と単回投与時より緩やかに消失した。また、最終投与後の AUC_{0-24} から算出された累積率は 6.5 であり、トラフ値は反復投与 28 日以降大きな変動はなく、平均値として 96.4 ng/mL~105.8 ng/mL の間を推移した。最終投与後 24 時間までの尿中排泄率は未変化体は投与量の 6.4%、M-2 は 62.3% であった。

日本人閉経後乳癌患者 64 例を対象に実施された前期第Ⅱ相試験 (ARI003 試験; 添付資料ト-3) 及び 15 例を対象に引き続いて実施された長期投与試験 (ARI031 試験; 添付資料ト-6) において、0.5 mg 及び 1mg を 1 日 1 回経口投与した本薬投与患者のうち、39 例 (0.5 mg 投与群 21 例、1 mg 投与群 18 例) について試験期間中の来院時に血漿中薬物濃度 (トラフ値) が測定されている。各測定時点での血液試料提供患者集団は必ずしも同じではないが、0.5 mg 投与群では、投与後 4 週目から投与後 56 週目までのトラフ値に大きな経時的な変動はなく、平均トラフ値の推移は 13.7 ng/mL~26.6 ng/mL の間にあった。1 mg 投与群のトラフ値の経時の変動は大きかったが、平均トラフ値は 49.9 ng/mL~81.6 ng/mL の範囲で推移した。

日本人閉経後乳癌患者 71 例を対象とした後期第Ⅱ相試験 (ARI004 試験; 添付資料ト-4) において、本薬 0.5 mg あるいは 1mg を 1 日 1 回経口投与した 58 例 (0.5 mg 投与群 17 例、1mg 投与群 41 例) について前期第Ⅱ相試験と同様に血漿中薬物濃度 (トラフ値) が測定されている。0.5 mg 及び 1mg 投与群における投与後 4 週目から投与後 56 週目までのトラフ値に大きな変動はなく、平均値としてそれぞれ 20.2 ng/mL~37.1 ng/mL 及び 48.6 ng/mL~62.8 ng/mL の間を推移した。

日本人閉経後乳癌患者 31 例を対象に本薬 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与した試験 (CFEM345F1201 試験; 添付資料ト-9) において、経時的に血漿中薬物濃度 (トラフ値) が測定されている。トラフ値は、投与後 4 週目で 156.3ng/mL、投与 8 週目で 155.6ng/mL、投与 12 週目で 165.0ng/mL であった。個々の症例についてもトラフ値は投与 4 週目以降 12 週まで安定していたことから、申請者は、2.5 mg を反復投与した時の薬物動態は投与後 4 週間でほぼ定常状態に達し、その後薬物動態は大きく変動しないと考えている。なお、投与 4 週目以降 12 週までのすべての測定値は 17.8~269.3 ng/mL の範囲にあった。

日本人閉経後乳癌患者を対象として実施した 2 つの臨床第Ⅱ相試験 (ARI003 及び 004 試験) 並びに 2.5 mg 用量での追加臨床試験 (CFEM345F1201 試験) で測定された定常状態 (投

与 12 週目) のトラフ値について、2.5 mg を反復投与した時の用量補正トラフ値 (用量 1 mg あたりのトラフ値) は、0.5 mg 及び 1 mg を反復投与した時の用量補正トラフ値とほぼ同レベルであり、血漿中濃度がこの用量範囲にて用量-比例関係にあったことから、申請者は、日本人における本剤の薬物動態は 0.5 mg~2.5 mg の反復投与用量範囲でほぼ線形領域にあると考えている。

欧米人閉経後乳癌患者 551 例を対象に実施した第Ⅱ/Ⅲ相試験 (AR/BC2 試験; 添付資料ト-10) において、本薬 0.5 mg 投与群 (188 例) 及び 2.5 mg 投与群 (174 例) のうち、トラフ値が測定できた症例について、0.5 mg 投与群では大部分が投与後 1 ヶ月に定常状態に達し、18 ヶ月までの平均トラフ値は 11.1 ng/mL~15.9 ng/mL の間を推移した。一方、2.5 mg 投与群では投与後 1~2 ヶ月に定常状態に達し、15 ヶ月までの平均トラフ値は 74.5~115.1 ng/mL の間を推移したが、各時点での個体差は大きく、投与 3 ヶ月目のトラフ値 (125 例) の範囲は、定量限界 (2.5 ng/mL) 未満~243.6 ng/mL であった。

70 歳以上の欧米人閉経後乳癌患者 (平均 72 歳, 70~76 歳) 12 例に本薬 2.5 mg を単回経口投与し、その 10 日後より同一被験者に対して本薬 2.5 mg を 1 日 1 回 8 週間、毎朝食後経口投与し、血漿中薬物動態を 70 歳未満の閉経後乳癌患者 (平均 61 歳, 52~66 歳) における結果と比較した試験 (AR/PK1 試験; 添付資料ト-15、公表論文は Biopharm Drug Dispos 22: 191-197, 2001) において、70 歳以上の高齢者の単回及び反復投与時の血漿中薬物濃度推移は、いずれも 70 歳未満の患者と同様であった。また、70 歳以上の高齢者の単回投与時及び反復投与時の AUC_{0-24} は、70 歳未満の患者とほぼ同等で、有意な差は認められなかった。単回投与時及び反復投与時の $t_{1/2}$ についても、両群に有意な差は認められなかった。

欧米人閉経後健康女性 11 例を対象に、Child-Pugh 分類により肝機能正常 (4 例)、軽度肝機能障害 (グレード A; 4 例) 及び中等度肝機能障害 (グレード B; 3 例) の 3 群に分類し、本薬 2.5 mg を単回経口投与した時の薬物動態を比較した試験 (添付資料ト-35) において、肝機能障害により $t_{1/2}$ が延長し、本薬の腎外クリアランス (CL_{NR}) が低下する傾向が認められた。また、肝機能正常群と軽度肝機能障害群の AUC の平均値はほぼ同じであったが、中等度肝機能障害群では高い値を示した。ただし、いずれのパラメータも群間に有意な差は認められなかった。

Child-Pugh 分類により高度肝機能障害 (グレード C) に分類される欧米人閉経後患者 8 例と、対照として年齢、体重が同様であった欧米人閉経後健康女性 8 例に本薬 2.5 mg を単回経口投与し、薬物動態を比較した試験 (添付資料ト-36、公表論文は Proc Amerc Assoc Cancer Res 42: 544, 2001) において、高度肝機能障害患者では、健康人に比較して AUC_{0-inf} は約 2 倍高く、消失半減期は 2 倍以上長かった。また、高度肝機能障害患者における本薬の全身クリアランス (CL/f) 及び CL_{NR} は、健康人のそれぞれ 52.8% 及び 47% であった。一方、 C_{max} と T_{max} においては高度肝機能障害患者が若干低値を示したが、有意な差は認められなかった。また、高度肝機能障害患者における代謝物 M-2 の尿中累積排泄量及び尿中累積未変化体排泄量に対する尿中累積 M-2 排泄量の比は、健康人のそれぞれ 47% 及び 62% であった。

腎機能の程度が異なる欧米人閉経後女性 19 例に本薬 2.5 mg を単回経口投与した試験 (添付資料ト-37) において、腎機能正常群 3 例 (C_{cr} の平均値: 111.0 mL/min)、軽度腎機能障害群 2 例 (C_{cr} の平均値: 72.0 mL/min)、中等度腎機能障害群 11 例 (C_{cr} の平均値: 49.7 mL/min) 及び高度腎機能障害群 3 例 (C_{cr} の平均値: 11.0 mL/min) 間で、 C_{cr} と AUC_{0-inf}

の間には有意な相関は認められず、C_{cr} と腎クリアランス (CL_R) との間にも有意な相関は認められなかった。また、本薬の AUC_{0-inf}、t_{1/2}、CL_R 及び代謝物M-2 の尿中累積排泄率は腎機能 (C_{cr}) により大きな差はなく、影響は認められなかった。申請者は、本薬の主たる消失経路は代謝であり、全身クリアランスに対する腎クリアランスの寄与率は低いことから、腎機能障害患者において腎機能の程度を考慮した用量調節は必要としないと考えている。

欧米人健常男性 (10 例) 及び閉経後健常女性 (6 例) を対象として、第 1 日目に本薬 2.5 mg を単回投与し、その後 6 日間、シメチジン 400 mg を 12 時間毎に投与した後、シメチジン 400 mg とともに本薬 2.5 mg を単回投与した試験 (添付資料へ-38) において、本薬単独投与とシメチジン併用下での未変化体の薬物動態パラメータの比の 90%信頼区間は、AUC₀₋₃₃₆ については 0.88~0.94、AUC_{0-inf} については 0.89~0.96、C_{max} については 1.00~1.15 で、それぞれ設定された同等性の判定基準の範囲内であった。

欧米人健常男性 13 例にクロスオーバー法により、本薬 2.5 mg を 1 日 1 回 20 日間反復経口投与後、第 15 日目にワルファリン 2.5 mg と併用投与した場合及びワルファリン 2.5 mg を単独投与した場合で比較した試験 (添付資料へ-39) において、(R) -ワルファリンにおける各薬物動態パラメータの比の 90%信頼区間は、C_{max} については 0.990~1.190、AUC_{0-inf} については 0.934~1.112、(S) -ワルファリンにおける各薬物動態パラメータの比の 90%信頼区間は、C_{max} については 1.003~1.223、AUC_{0-inf} については 0.986~1.118 であり、いずれも設定された同等性の判定基準の範囲内であった。

欧米人閉経後乳癌患者 17 例を対象として、本薬 2.5 mg を 6 週間単独投与した後に、本薬 2.5 mg 及びタモキシフェン 20 mg の併用投与を継続し、本薬単独投与とタモキシフェン併用時の薬物動態を比較した試験 (添付資料へ-40、公表論文は Clin Cancer Res 5: 2338-2343, 1999) において、未変化体の AUC₀₋₂₄ は単独投与時で 2676ng・h/mL、タモキシフェンとの併用投与では併用投与開始後 42 日目で 1638ng・h/mL 及び併用投与開始後 4~8 ヶ月で 1621ng・h/mL であり、タモキシフェンとの併用時に約 40%低下した。申請者は、本薬の代謝には CYP2A6 及び CYP3A4 が関与していること、アカゲザルでタモキシフェンによる CYP3A4 mRNA の著明な誘導が報告されている (Biochem Pharmacol 45: 21-30, 1993, Arch Toxicol 72: 763-768, 1998, Clin Cancer Res 5: 1642-1689, 1999) ことから、タモキシフェンとの併用投与による未変化体の血漿中濃度の低下は、タモキシフェンによる代謝酵素 CYP3A4 の誘導による可能性があると考えられている。一方、閉経後乳癌患者において、本薬はタモキシフェンの薬物動態に影響を与えなかったとの報告がある (Cancer Res 55: 1780-1786, 1995)。

後期第Ⅱ相試験及び長期投与試験では、試験途中で 0.5 mg 錠の処方を変更したため、結果的に 2 種類の 0.5 mg 錠 (F2 処方及び F4 処方) を使用して実施している。そこで、日本人閉経後健常女性にクロスオーバー法により、28 例に F2 処方 0.5 mg 錠 2 錠及び申請製剤 1mg 錠 1 錠を経口投与した試験 (添付資料へ-27) 及び 24 例に F4 処方 0.5 mg 錠 2 錠及び申請製剤 1mg 錠 1 錠を経口投与した試験 (添付資料へ-28) において、未変化体の C_{max} 及び AUC₀₋₃₃₆ が比較され、いずれの試験においても同等性の基準を満たし、両処方とも申請製剤である 1mg 錠と生物学的に同等であることが示された。また、国内で追加臨床試験を実施した 2.5 mg 錠と 1mg 錠との生物学的同等性については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」により、含量間の処方変更の程度は D 水準と判定され、ガイドラインで要求される溶出試験にて生物学的に同等であることが確認された。

2. 審査センターにおける審査内容

1) 薬物動態の民族差に関して

審査センターは、本薬の薬物動態について、日本人と欧米人での民族差に関して比較考察を求め、申請者は以下のように回答した。

閉経後健常女性における単回経口投与後の薬物動態は、国内試験（0.25～4mg 用量：ARI001 試験）及び国外試験（0.1～2.5 mg 用量：AR/HW1 試験）にて検討され、いずれの試験においても用量一線形性が認められた。両試験の用量が異なることから、日本人と外国人の比較は薬物動態パラメータ（ C_{max} 及び AUC）を用量当たり（ $C_{max}/Dose$ 及び $AUC/Dose$ ）に変換し、すべての用量群の成績をプール（国内及び国外試験でそれぞれ 15 例及び 18 例）して行った。 C_{max} 及び AUC の平均値は国外試験に比べ国内試験で若干大きい傾向がみられたが、各試験でのパラメータの変動範囲は大きく、それぞれのパラメータの範囲は両試験間で大部分が重複していた。各パラメータを比較すると、国内試験での平均 C_{max} 値は国外試験より約 20%高く、試験に参加した被験者の平均体重の差と同程度であったが、平均 AUC 値にはこれを上回る差（1.6 倍）が認められた。また、平均 $t_{1/2}$ 値も国外試験に比べ国内試験でやや長かった（1.6 倍）が、これは国外試験 18 例中の最高 $t_{1/2}$ 値が 86.7 時間だったのに対し、国内試験 15 例中 3 例の $t_{1/2}$ 値は 100 時間を上回ったためと考えられた。以上の結果から、本薬の単回投与後の薬物動態は日本人、外国人間でほぼ類似するものの、日本人の一部で体内からの薬物の消失が比較的遅いため、平均の AUC 値は体重差を上回る差となったと考えられる。

詳細な血漿中濃度推移を測定した 4 週間反復投与試験としては国内では 1 日用量 2.5 mg にて国内 CFEM345F1102 試験（閉経後健常女性対象）が、国外では 1 日用量 0.25、1 及び 2.5 mg にて AR/BC1 試験（閉経後乳癌患者対象）が実施された。それぞれの 2.5 mg 用量での成績を比較すると、両者とも 4 週間にわたり徐々に定常状態に近づくという同様な経時推移を示し、投与開始 4 週間後の平均トラフ値は国内 1102 試験で 134.2 ng/mL（範囲：64.8～232.8 ng/mL）、国外 AR/BC1 試験で 87.2 ng/mL（範囲：57.2～112.6 ng/mL）であった。前述した単回投与後の薬物動態の比較と同様、平均トラフ値としては国外に比べ国内 CFEM345F1102 試験で若干高いが 60～110 ng/mL の濃度範囲は両試験で共通しており、国内 CFEM345F1102 試験に参加した一部の被験者がこの範囲を超える高いトラフ値を示した。また、投与後 24 時間の AUC から算出した累積率は国内 CFEM345F1102 試験では平均 7.2（範囲 3.4～13.9）、国外 AR/BC1 試験で平均 5.3（範囲 3.7～6.2）と、国内試験の一部の被験者が高い累積率を示すことにより平均値として若干の差がみられた。これは単回投与試験において日本人被験者の一部が比較的長い $t_{1/2}$ を示したことと一致している。閉経後乳癌患者を対象とした国内外で実施された臨床試験で測定されたトラフ値の比較をすると、国内では 0.5、1 及び 2.5 mg、国外では 0.5 及び 2.5 mg の 1 日用量が検討されており、共通の用量である 0.5 及び 2.5 mg においても測定されたトラフ値の範囲は国内及び国外試験でほぼ一致したが、平均値として比較すると 0.5 mg 用量では国内試験は国外試験の 2.1 倍、2.5 mg 用量では 1.6 倍であった。これらの結果は上記の

臨床薬物動態試験結果と良く一致するものであり、個体差を考慮すると人種間での顕著な差は認められないが、平均トラフ値の比較では日本人は外国人に比べ若干高い傾向がみられ、これは高いトラフ濃度を示す患者の比率が日本人で高いためと考えられた。

この差の一因としては、本薬の代謝に関与する代謝酵素 CYP2A6 及び CYP3A4 の活性における個人差が考えられる。ごく近年の報文によれば、CYP2A6 の遺伝子の変異には少なくとも 10 種類以上が存在することが報告され、なかでも全欠損型 (CYP2A6*4) の頻度は日本人で約 20%、白人種で 1 % であり、CYP2A6 全欠損型をホモ接合体でもつ頻度は日本人では 3~5% であるのに対し、外国人では 0.5% しか存在しないことが報告されている (日本臨床 60: 58-63, 2002)。一方、CYP3A4 については、CYP3A4 遺伝子の変異と活性との相関については明確でなく、遺伝子の変異に基づく人種差は殆ど知られていない。以上の代謝酵素に関する遺伝子多型の情報は、日本人の一部が比較的長い $t_{1/2}$ を示したこと及び定常状態において高いトラフ値を示す患者の比率が外国人に比べ日本人で高かったことと関連する可能性が考えられる。

2) 薬物相互作用に関して

審査センターは、本薬が *in vitro* 試験において、CYP2A6 及び CYP3A4 により代謝され、CYP2A6 及び CYP2C19 の活性を阻害することが示されていること、また臨床試験においてタモキシフェンの併用による本薬の血漿中濃度低下が示されていることから、本薬との併用による薬物相互作用の可能性についてまとめて考察するとともに、医療現場にどのような情報提供を行うのか説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CYP2A6 は本薬の代謝酵素であると同時に本薬がその活性を阻害する。本薬の CYP2A6 の阻害定数 (K_i) は $0.12 \mu\text{mol/L}$ であり、本薬 2.5mg を日本人閉経後健常女性に 4 週間反復投与した時の C_{max} ($0.53 \mu\text{mol/L}$) と同程度であることから、CYP2A6 で代謝される薬物を本薬と併用投与した場合、併用薬物の体内動態を変化させる可能性がある。また、CYP2A6 活性を阻害する薬物と併用した場合、本薬の体内動態が変化する可能性は否定できない。

CYP3A4 により代謝される薬物は多数知られているが、本薬は CYP3A4/5 活性を殆ど阻害しないので、併用した場合に、併用薬の体内動態を変化させる可能性は殆どない。また、弱いながら CYP3A4 活性を阻害するシメチジンを併用した臨床試験においては、本薬の体内動態を変動させないことが明らかになっている。しかし、ケトコナゾールのように CYP3A4 活性を強く阻害する薬物との併用については、注意が必要と考える。なお、代謝の一部に CYP3A4 が関与し、また CYP3A4 を誘導することが報告されているタモキシフェンを併用した臨床試験において、本薬の血漿中濃度が低下することが示されている。

CYP2C19 に関しては、本薬の CYP2C19 の阻害定数 (K_i) は $8.5 \mu\text{mol/L}$ であり、本薬 2.5mg を日本人閉経後健常女性に 4 週間反復投与した時の C_{max} ($0.53 \mu\text{mol/L}$) の 16 倍以上であり、臨床用量で CYP2C19 を阻害する可能性は低い。ヒト肝ミクロソームでジアゼパムの代謝物生成に本薬はほとんど影響を及ぼさなかったことはこれを支持していると思われる。

以上のように、本薬と併用することにより相互作用がおこる可能性のある薬物は多岐にわたるが、臨床においてはタモキシフェンの併用以外に報告はされていない。そこで、添付文書上

において、本薬が薬物代謝酵素 CYP2A6 及び CYP3A4 により代謝され、CYP2A6 及び CYP2C19 を阻害することが示唆される旨記載し、また、タモキシフェンに関しては相互作用・併用注意の項で注意喚起を行うこととする。

3) 肝機能障害患者及び腎機能障害患者に関して

審査センターは、本薬が主として肝臓で代謝され、腎臓から排泄されることより、海外で実施された肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験の結果から、どのような使用上の注意を情報提供するつもりなのか申請者の見解を求め、申請者は以下のように回答した。

海外で実施した肝機能低下例における薬物動態の検討試験では、軽度肝障害群 (Child-Pugh A) の AUC、 $t_{1/2}$ 及び腎外クリアランスは正常群とほぼ同程度であった。中等度肝障害群 (Child-Pugh B) の AUC 及び $t_{1/2}$ は正常群に比較して大きかったものの、統計学上有意な差は認められず、AUC は海外で他に実施した健常人における試験で認められた AUC の範囲内であった。その後実施された高度の肝機能障害患者 (Child-Pugh C) における試験では、本薬の代謝能は低下し、健常人に比較して低い全身クリアランス、長い消失半減期及び高い AUC が示唆された。なお、国内外で実施された臨床試験の成績では肝機能障害を有する患者で特に安全性に問題があったという知見は得られていない。しかしながら、本薬は連続投与により全身に累積し、定常状態での血漿中濃度はクリアランスより大きく変動することから、高度又は重篤な肝機能障害を有する患者については、添付文書の慎重投与の項で注意喚起することが必要と考える。

一方、腎機能障害患者を対象とした薬物動態の検討試験では、腎機能正常群及び高度腎機能障害群のクレアチニンクリアランスは、111mL/min 及び 11mL/min と大きく異なったが、本薬の AUC、 $t_{1/2}$ 、未変化体の腎クリアランス及び代謝物 M-2 の排泄率には両群間に大きな差は認められなかった。本薬の主な消失経路は代謝であり、全身クリアランスに対する腎クリアランスの寄与率は低いと考えられることから、腎機能障害患者については、疾患の程度にかかわらず、特別な使用上の注意は必要ないと考える。

審査センターは、薬物相互作用に関する添付文書での記載については、さらに検討する余地があると考えるが、以上の申請者の回答を概ね了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

本剤は、閉経後乳癌を効能・効果とし、用法・用量 1mg1 日 1 回で申請されたが、海外の承認用量が 2.5mg1 日 1 回であったこと、閉経後乳癌患者における一次療法としてタモキシフェンを対照とした海外二重盲検比較試験で本剤 2.5mg1 日 1 回の優位性が認められたことから、国内で追加臨床試験 (臨床薬理試験 (添付資料ト-7 及びト-8) 及び高用量投与試験 (添付資料ト-9)) が実施され、用法・用量 1~2.5mg1 日 1 回で申請された。

1. 提出された資料の概略

1-1. 国内における臨床試験

(1) 臨床第 I 相試験 (添付資料ト-1) 試験番号 ARI-001 : 公表論文なし

日本人の閉経後健康女性を対象として、単盲検法により本剤 0.25mg、1mg、4mg 及びプラ

セボを絶食下で単回投与した際の安全性、薬物動態、薬力学効果を検討する試験が行われた。治験実施期間は19■■年■月～19■■年■月であった。本剤0.25mg、1mg、4mg各5例及びプラセボ6例、計21例に本剤又はプラセボが投与された。

安全性において、有害事象（自他覚症状）は21例中17例49件に認められた。本剤との関連性が否定されなかった有害事象（自他覚症状）は7例12件に認められ、その内訳は、0.25mg群で全身のほてり感6件、頭痛1件、4mg群で頭重感1件、頭痛1件、プラセボ群で嘔気1件、嘔吐1件、体熱感1件であった。いずれも軽度で、無処置にて消失した。本剤との関係は、いずれも「関係ないらしい」とされている。また、臨床検査値異常変動（基準範囲から逸脱した、あるいは担当医師により異常と判断された）は7例8件に認められ、0.25mg群で尿潜血1件、便潜血1件、1mg群で尿潜血1件、4mg群で便潜血2件、プラセボ群で血糖値の上昇1件及び尿糖の陽性化1件であった。これらはすべて本剤との関係は否定された。血圧・脈拍数、体重及び体温に臨床上問題となる変動は認められず、心電図も異常所見は認められなかった。

薬力学的効果において、0.25mg群の平均血清中E1濃度及びE2濃度は、投与1日後より低値を示したが投与前と比べ有意差はなく、平均尿中E1及びE2排泄量は、それぞれ14～15日目、28～29日目まで統計学的に有意な減少が認められた。1mg群及び4mg群の平均血清中E1濃度及びE2濃度は投与1日後、平均尿中E1及びE2排泄量は投与3～4日後、投与前に比べ、それぞれ統計学的に有意な減少が認められた。なお、プラセボ群の平均血清中E1濃度及びE2濃度、平均尿中E1及びE2排泄量に経時的な変動は認められなかった。その他の内分泌学的検査については、本剤による変動は認められなかった。以上から、単回投与は4mgまで安全とされた。

薬物動態の詳細はへ項参照。

（2）第Ⅰ相試験（添付資料ト-2）試験番号ARI-002：公表論文なし

日本人の閉経後健康女性を対象として、単盲検法により本剤0.25mg、1mg及びプラセボを食後1日1回7日間連続投与した際の安全性、薬力学的効果、薬物動態を検討する試験が行われた。治験実施期間は19■■年■月～19■■年■月であった。本剤0.25mg、1mg各5例及びプラセボ3例、計13例に本剤又はプラセボが投与された。

安全性において、有害事象（自他覚症状）は13例中7例44件に認められ、その内訳は、0.25mg群で全身のほてり感2件及び頭痛3件、1mg群で頭痛8件、咽頭痛4件、全身のほてり感3件、発汗3件、腰痛2件、左後頭部痛2件、下痢1件、嘔吐1件、右乳房外側部痛1件、額部の発疹1件、発汗1件、眠気1件、悪寒1件、倦怠感1件であった。プラセボ群で腰痛1件、顔のほてり感3件、顔ののぼせ感2件、発汗2件及び下腹部痛1件であった。本剤との関係はいずれも「関係ない」とされた。なお、被験者番号A2*（1mg群）でみられた下痢及び嘔吐の程度は中等度であった。一方、臨床検査値異常変動（基準範囲から逸脱した）は認められなかった。血圧・脈拍数、体重及び体温に臨床上問題となる変動は認められず、心電図も異常所見は認められなかった。

薬力学的効果において、0.25mg群の平均血清中E1濃度及びE2濃度は、第2～21日目まで投与前に比べ、統計学的に有意な低下が認められ、平均尿中E1及びE2排泄量は、それぞれ第2～27日目、第1～34日目まで投与前に比べ、有意な減少が認められた。1mg群の平均血

清中 E1 濃度は第 2～35 日目まで有意な低下が認められ、E2 濃度は低値を示したものの有意差は認められなかった。平均尿中 E1 及び E2 排泄量は、それぞれ第 2～12 日目まで、第 3～34 日目まで統計学的に有意な減少が認められた。いずれの用量においても、連続投与することによりその効果が持続するとされた。なお、プラセボ群の平均血清中 E1 濃度及び E2 濃度、平均尿中 E1 及び E2 排泄量に、経時的な変動は認められなかった。その他の内分泌学的検査については、本剤による変動は認められなかった。以上から、連日投与は 1 日 1mg まで安全とされた。

薬物動態の詳細はへ項参照。

(3) 第 I 相試験（添付資料ト-7）試験番号 CFEM345F 1101：公表論文なし

日本人の閉経後健康女性を対象として、単盲検法により本剤 2.5mg を絶食下で単回投与及び反復投与した際の薬物動態、安全性、薬力学効果を検討する試験が行われた。治験実施期間は 20■年■月～20■年■月であった。本剤 2.5mg は 12 例（13 例登録されたが 1 例除外された）に投与された。投与期間として、第 I 期は本剤 2.5mg を単回投与、その後、2 週間以上の休薬期間において、第 II 期は 14 日間本剤 2.5mg が 1 日 1 回反復投与された。

安全性において、有害事象（自他覚症状）は 13 例中 2 例 2 件に認められた。その内訳は、軽度の関節痛 1 例 1 件、軽度の嘔吐 1 例 1 件であったが、いずれも本剤との関連性が否定され、いずれも軽度で、無処置にて消失した。関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動はみられなかった。血圧・脈拍数、体重及び体温）に臨床上問題となる変動は認められなかった。なお、死亡、重篤な有害事象は認められなかった。

薬力学的効果において、平均血清中 E1、E1S 濃度及び E2 濃度は、第 I 期投与前、定量限界値以上であったが、第 I 期投与 2 日後に、全例低下し、多く（E1：12 例全例、E1S：12 例中 9 例、E2：12 例中 6 例）は定量限界値（E1 1.21pg/ml、E1S 63.9pg/ml、E2 9.90pg/ml）未満となった。これらの濃度は投与後 15 日まで低値で推移した。第 II 期投与開始前に、血清中 E1、E1S 濃度及び E2 濃度が定量限界値以上になった症例は、それぞれ 12 例中 2 例、6 例、8 例であった。第 II 期投与開始後 2 日には、1 例の E2 濃度を除き、E1、E1S 濃度及び E2 濃度は、投与前濃度が得られた全例で再び低下し、そのほとんど（E1：12 例全例、E1S：12 例中 10 例、E2：12 例中 9 例）は定量限界値未満となった。第 II 期投与開始後 43 日の血清中 E1、E1S 濃度及び E2 濃度は、それぞれ 12 例中 1 例、4 例及び 8 例において定量限界値以上となった。以上から、血清中 E1、E1S 濃度及び E2 濃度は本剤投与後直ちに低下し、反復投与時はこれらの低下が持続するとされた。その他の内分泌学的検査については、本剤による変動は小さく、その影響はわずかとされた。

薬物動態の詳細はへ項参照。

(4) 第 I 相試験（添付資料ト-8）試験番号 CFEM345F 1102：公表論文なし

日本人の閉経後健康女性を対象として、単盲検法により本剤 2.5mg 1 日 1 回 28 日間反復投与した際の薬物動態、安全性、薬力学効果を検討する試験が行われた。治験実施期間は 20■年■月～20■年■月であった。本剤 2.5mg は 12 例に投与された。

安全性において、有害事象（自他覚症状）は 12 例中 1 例 1 件に認められた。その内訳は、軽度の上気道の炎症 1 例 1 件で、本剤との関連性が否定された。また、関連性が否定されな

った臨床検査値異常変動はみられなかった。血圧・脈拍数、体重及び体温に臨床上問題となる変動は認められなかった。

薬力学的効果について、血清中 E2 濃度は 10 例中 5 例において第 2 日目より持続的に投与開始前値を下回り、また、血清中 E1、E1S 濃度は、投与開始前値が定量限界値以上であった症例（10 例中それぞれ 3 例及び 4 例）において、第 2 日目にはそれぞれ 2 例及び 3 例が低下し定量限界値未満となったが、その後もほとんどの測定値が第 35 日目まで定量限界値未満であった。その他の内分泌学的検査について、本剤による変動は小さく、その影響はわずかとされた。

薬物動態の詳細はへ項参照のこと。

(5) 前期第Ⅱ相試験（添付資料ト-3）試験番号 ARI003：公表論文は癌と化学療法 29:551-562, 2002

閉経後乳癌（進行・再発）患者に対する本剤単独使用における抗腫瘍効果、安全性及び用量の予備的検討を目的とした臨床試験が実施された。治験実施期間は 1993 年 5 月～1994 年 9 月であった。登録された症例は 64 例（0.5mg 群 33 例、1mg 群 31 例）で、0.5mg 群 2 例（GCP 違反による）、1mg 群 2 例（Wash-out 期間違反及び合併症違反による 1 例、GCP 違反による 1 例）が除外され、有効性評価対象例は 57 例（0.5mg 群 30 例、1mg 群 27 例）、安全性評価対象例は 57 例（0.5mg 群 29 例、1mg 群 28 例）とされた。ただし、0.5mg 群 5 例、1mg 群 4 例、計 9 例が 8 週未満で投与中止されており、その内容は、症状悪化による中止 7 例、合併症悪化による早期中止 1 例及び白血球減少による中止 1 例であった（症状悪化の 6 例（症例番号 B1*、B2*、B7*、C2*、C4*、C6*）はいずれも PD と判定されている）。

患者背景に関して、「身長」、「体重」及び「既往歴の有無」の項目において両群間に偏りが認められた（有意水準： $p<0.15$ ）。また、投与期間中央値は、0.5mg 群 179 日、1mg 群 280 日で、1mg 群で長い傾向があった（ $p=0.052$ ）。抗エストロゲン剤による前治療について、「あり（Adjuvant 治療のみを除く）」は 0.5mg 群 41.9%（13/31 例）、1mg 群 41.4%（12/29 例）、「Adjuvant 治療のみ」は 0.5mg 群 16.1%（5/31 例）、1mg 群 27.6%（8/29 例）、「なし」は 0.5mg 群 41.9%（13/31 例）、1mg 群 31.0%（9/29 例）であった。なお、何ら前治療歴のない症例が 1 例（症例番号 B5*）含まれ、適格例とされている。

有効性において、抗腫瘍効果の判定は乳癌研究会の「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準（乳癌取扱い規約第 11 版（1992 年 7 月）、金原出版、東京）」に準じて判定された。奏効率（CR+PR）は 0.5mg 群 25.8%（8/31 例）、1mg 群 37.9%（11/29 例）であった（ $p=0.097$; Mantel 検定）。奏効例に不変（NC）が 24 週間以上継続する「長期 NC」症例を加えた率は、0.5mg 群 41.9%（13/31 例）、1mg 群 65.5%（19/29 例）であった。身長及び既往歴の有無による奏効率への影響はみられなかったが、体重について調整した場合には、0.5mg 群と 1mg 群の間で有意差が認められたとされている（ $p=0.039$; 拡張 Mantel 検定）。PR までの期間（投与開始から初めて PR を確認した日までの期間）の中央値は 0.5mg 群 40 日、1mg 群 140 日であった。また、TTP（time to progression）は、0.5mg 群と比較して 1mg 群で統計学的に有意に PD 発現までの期間が長かったとされている（ $p=0.026$; logrank 検定）。なお、生存期間の中央値は 0.5mg 群 2.5 年、1mg 群 2.8 年で、両群間に有意差は認められなかった（ $p=0.895$; logrank 検定）。

安全性において、有害事象（臨床症状及び臨床検査値異常変動）の程度（Grade）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”（日本癌治療学会雑誌 21:929-953, 1986）」に準じて判定された。有害事象（臨床症状）発現率は 0.5mg 群 48.3%（14/29 例）、1mg 群 53.6%（15/28 例）、臨床検査値異常変動発現率は 0.5mg 群で 60.7%（17/28 例）、1mg 群で 44.4%（12/27 例）であり、いずれも両群間に有意差はなかった。主な有害事象（臨床症状）は、腰痛、頭痛、不眠、疼痛、湿疹、上気道炎、感冒及び咳であった。また、主な臨床検査値異常変動は、白血球数低下、GOT 上昇、GPT 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇及びγGTP 上昇であり、主に肝機能検査値の変動であった。

Grade3 以上の有害事象（臨床症状）は、0.5mg 群で筋肉痛 1 例、1mg 群で疼痛、全身倦怠、腰痛及び膝痛、咳各 1 例（審査センター注：32 例中 2 例 4 件に Grade が不明である有害事象（白癬症、不眠、左肩痛、高血圧）がみられている。なお、この 2 例は Grade3 以上の臨床検査値異常変動を認めていない。）であり、いずれも Grade3 であった。Grade3 以上の臨床検査値異常変動は、0.5mg 群で血小板数上昇、好中球数上昇・低下各 1 例、リンパ球数上昇・低下 3 例及び総ビリルビン上昇 2 例、γGTP 上昇 1 例、1mg 群で白血球数低下、好中球数低下、リンパ球数上昇・低下各 1 例及び総ビリルビン上昇 2 例であった（以下、臨床検査値異常変動で上昇・低下が不明な場合は上昇・低下と記載する）。

重篤な有害事象は、0.5mg 群で 4 例（症例番号 A9*、B4*、B8*、C8*）、1mg 群 1 例（症例番号 C7*）でみられた。症例番号 C7*は 58歳女性で、投与開始 4 ヶ月後に汎血球減少症のため、投与中止された。投与開始 5 ヶ月後に二次性骨髄異形成症候群と診断されたが、「因果関係が薄い」とされ、継続投与された。その他の症例は、本剤との因果関係は「関連なし」とされた。死亡例（治験実施中及び投与終了後 1 ヶ月以内）は、0.5mg 群で 2 例（症例番号 B7*、C0*）、1mg 群で 3 例（症例番号 B0*、B3*、D1*）であった。いずれも原疾患の進行によるもの又は原疾患進行による二次的な肺炎が原因と考えられ、本剤との因果関係は「関連なし」とされた。

内分泌系に対する影響について、E2 及び E1 はいずれの投与群においても投与前と比較して投与開始 4 週間より有意な低下が認められ、その低下は投与終了時まで持続した。なお、E2 及び E1 の低下は投与群間に有意差は認められなかった。

薬物動態はへ項参照のこと。

(6) 後期第Ⅱ相試験（添付資料ト-4）試験番号 ARI004：公表論文は癌と化学療法 29:729-740, 2002 及び癌と化学療法 29:741-749, 2002

閉経後乳癌（進行・再発）患者を対象として、本剤を単独投与したときの用量依存性及び臨床推奨用量を検討し（1st Part）、1st Part で決定した臨床推奨用量での有効性及び安全性に関する検討（2nd Part）を行うことを目的として、臨床試験が実施された。治験期間は 1995 年 4 月～1999 年 3 月であった。

登録された症例数は、1st Part で 41 例（0.5mg 群 21 例、1mg 群 20 例）、2nd Part で 1mg 群 30 例が組み入れられ、総症例は 71 例であった。このうち、1st Part の 1mg 群 1 例（重篤な合併症を有する症例）及び 2nd Part の 1 例（乳癌である証拠が不十分とされた症例）が不適格例として解析から除外された。また、1st Part の 1mg 群の 1 例が「服薬不良及び観測不備」のため有効性評価対象から除外された。そのため、有効性評価対象例は、1st Part で 0.5mg 群 21 例及び 1mg 群 18 例、2nd Part で 1mg 群 29 例であった。安全性評価対象例は、1st Part で

0.5mg 群 19 例及び 1mg 群 19 例で、2nd Part で 1mg 群 29 例であった。なお、本治験では 71 例中投与期間が 8 週間未満の中止例が 6 例（うち不適格例 1 例）見られ、その内訳は、副作用の発現（そう痒感）による患者拒否 1 例、症状悪化 5 例であった。

患者背景に関して、1st Part で 3 項目（体重、再発までの期間、評価部位数）に群間の偏りが認められた（ $p<0.15$ ）。1st Part における投与期間の中央値は、0.5mg 群 174 日、1mg 群 325 日であった。また、抗エストロゲン剤による前治療について、「あり（Adjuvant 治療のみを除く）」は 0.5mg 群 47.6%（10/21 例）、1mg 群 33.3%（16/48 例）、「Adjuvant 治療のみ」は 0.5mg 群 23.8%（6/21 例）、1mg 群 43.8%（21/48 例）、「なし」は 0.5mg 群 23.8%（5/21 例）、1mg 群 22.8%（11/48 例）であった。

1st Part における検討

有効性において、抗腫瘍効果の判定は日本乳癌学会の「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準（乳癌取扱い規約第 12 版（1996 年 6 月）、金原出版、東京）」に準じて判定された。奏効率は、0.5mg 群 38.1%（8/21 例）、1mg 群 42.1%（8/19 例）、「長期 NC」症例を加えた率は、0.5mg 群 38.1%（8/21 例）、1mg 群 63.2%（12/19 例）であった。PR までの期間及び PR 期間の中央値は、投与群間でほぼ同程度、NC 期間の中央値は 0.5mg 群 114.5 日、1mg 群 290 日と 1mg 群で長かった。なお、生存期間の中央値は 0.5mg 群 1.8 年、1mg 群 1.7 年（Kaplan-Meier 法による）で、両群に差はみられなかった。

安全性において、有害事象（臨床症状及び臨床検査値異常変動）の程度（Grade）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”（日本癌治療学会雑誌 21:929-953, 1986）」に準じて判定された。有害事象（臨床症状）発現率は 0.5mg 群で 78.9%（15/19 例）、1mg 群で 47.4%（9/19 例）、臨床検査値異常変動発現率は 0.5mg 群で 73.7%（14/19 例）、1mg 群で 78.9%（15/19 例）であり、いずれも両群間で有意差はなかった。主な有害事象（臨床症状）は下痢、発熱、疼痛、咳、感冒、便秘、急性上気道炎、腰痛及び眠気であった。主な臨床検査値異常変動は LDH 上昇、総コレステロール上昇、Al-P 上昇、 γ -GTP 上昇、GOT 上昇及び GPT 上昇で、主に肝機能検査値の変動及び脂質代謝異常であった。

Grade3 以上の有害事象（臨床症状）は、0.5mg 群で疼痛、呼吸困難各 1 例、Grade3 以上の臨床検査値異常変動は、0.5mg 群で γ -GTP 上昇、リンパ球数上昇・低下、Al-P 上昇、GOT 上昇、GPT 上昇各 1 例で、 γ -GTP 上昇の 1 例が Grade4 であった以外は Grade3 であった。（1mg 群は 2nd Part とまとめて後述）。Grade3 以上の副作用は、認められなかった。重篤な有害事象及び死亡例は 2nd Part とまとめて後述。

内分泌系に対する影響について、E2 及び E1 はいずれの投与群においても投与前と比較して投与開始 4 週後より検出限界付近（検出限界値 E1 2.5pg/ml、E2 1.0pg/ml）となり、統計学的に有意な低下が認められ、その低下は投与終了時まで持続した。なお、E2 及び E1 の低下に関して投与群間に有意差は認められなかった。また、投与開始 4 週後より LH 及び FSH は統計学的に有意な上昇を認めたが、正常範囲内の上昇であった。

薬物動態はへ項参照。

2nd Part における検討

1st Part で 1mg に割り付けられた症例に、2nd Part にて新たに組み入れられた 30 例を加え、

有効性及び安全性が検討された。

有効性において、抗腫瘍効果の判定は日本乳癌学会の「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準（乳癌取扱い規約第12版（1996年6月）、金原出版、東京）」に準じて判定された。奏効率は2nd Partでは34.5%（10/29例）であり、1st Partと2nd Partを合わせた奏効率は37.5%（18/48例）であった。Kaplan-Meier法により推定したPDまでの期間の中央値は315日（95%信頼区間：166-390日）、生存率は1年時点89.3%、3年時点58.4%であった。

安全性において、有害事象（臨床症状及び臨床検査値異常変動）の程度（Grade）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”（日本癌治療学会雑誌21:929-953, 1986）」に準じて判定された。有害事象（臨床症状）の発現率は45.8%（22/48例）であった。一方、臨床検査値異常変動の発現率は83.3%（40/48例）であった。主な有害事象（臨床症状）は便秘、咳、嘔気、全身倦怠感、感冒様症状、腰痛、頭痛及び不眠であった。また、主な臨床検査値異常変動はLDH上昇、総コレステロール上昇、GPT上昇、ALP上昇、γGTP上昇及びGOT上昇で、主に肝機能検査値の変動であった。

Grade3以上の有害事象（臨床症状）は、1mg群で全身倦怠、膀胱炎及び腰痛各1例、臨床検査値異常変動は1mg群で白血球数上昇・低下、リンパ球数上昇・低下、尿蛋白陽性各1例及び好中球数上昇・低下4例であり、すべてGrade3であった。Grade3以上の副作用は、認められなかった。

重篤な有害事象は、0.5mg群3例（症例番号D2*、D8*、E4*）、1mg群2例（症例番号F3*、F4*）に見られた。症例番号F4*は風邪と下痢を併発したが、本剤との因果関係は「関連なし」とされた。その他の症例は、原疾患によるものと考えられ、本剤との因果関係は「関連なし」とされた。死亡例（投与終了後約1ヶ月以内）は、0.5mg群で2例（症例番号E0*、E2*）、1mg群で1例（症例番号D9*）であった。いずれも原疾患の進行によるもの又は原疾患進行による合併症が原因と考えられ、本剤との因果関係は「関連なし」とされた。

内分泌系に対する影響について、E2及びE1はいずれの投与群においても投与前と比較して投与開始4週後より検出限界付近（検出限界値E1 2.5pg/ml、E2 1.0pg/ml）となり、統計学的に有意な低下が認められ、その低下は投与終了時まで持続した。なお、E2及びE1の低下に関して投与群間に有意差は認められなかった。また、投与開始4週後よりLH及びFSHは統計学的に有意な上昇を認めたが、正常範囲内の上昇であった。

薬物動態はへ項参照。

（7）高用量投与試験（添付資料ト-9）試験番号CFEM345F 1201：公表論文なし

閉経後乳癌（進行・再発）患者を対象として、本剤2.5mg1日1回連日単独投与したときの有効性及び安全性の検討を目的に、高用量投与試験が実施された。治験実施期間は、20■年■月から20■年■月であった。登録された症例は31例で、すべて適格例とされ、適格例全例が最大解析対象例（FAS）として有効性及び安全性の解析対象とされた。観測期間不足により有効性評価が不能（NE 症例）とされた2例は治験実施計画書適合例（PPS）から除外された。31例中6例が症状の悪化で12週以内に投与終了とされ、1例が倦怠感（Grade 3）の副作用により投与中止され、残りの24例が12週以降も継続投与された。なお、データは、全例投与開始12週時点でデータカットオフとして集計された。

患者背景は、進行乳癌1例及び再発乳癌30例であった。また、エストロゲンレセプター

(ER) 陽性・プロゲステロンレセプター (PgR) 陽性 41.9% (13/31 例)、ER 陽性・PgR 陰性 29.0% (9/31 例)、ER 陰性・PgR 陽性 12.9% (4/31 例)、ER 不明・PgR 不明 16.1% (5/31 例) であった。抗エストロゲン剤による前治療について、「あり (Adjuvant 治療のみを除く)」は 35.5% (11/31 例)、「Adjuvant 治療のみ」は 64.5% (20/31 例) であった。

有効性において、抗腫瘍効果の判定は日本乳癌学会の「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準 (乳癌取り扱い規約第 12 版 (1996 年 6 月)、金原出版、東京)」に準じて判定された。12 週までの奏効率は 6.5% (2/31 例)、PR は確定していないものの PR に入った (PR-in) 症例の PR-in 率は 9.7% (3/31 例) で、抗腫瘍効果が認められた PR-in 以上率は 16.1% (5/31 例) であった (その後、20■年■月■日時点で PR-in の 3 例中 2 例が PR に確定した)。なお、4 例 (12.9%) が PD と判定された。PPS 29 例中 PD に到達した症例は 5 例 (この 5 例は累積 PD 症例数を示す) で、12 週時点の非増悪率 (PD に達しない症例の割合) は 82.8% (24/29 例) であった。

安全性において、有害事象 (臨床症状及び臨床検査値異常変動) の程度 (Grade) 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” (日本癌治療学会雑誌 21:929-953, 1986)」に準じて判定された。有害事象 (臨床症状) は 24 例 65 件 77.4% (24/31 例)、臨床検査値異常変動は 20 例 45 件 65.4% (20/31 例)、有害事象 (臨床症状及び臨床検査値異常変動) は 96.8% (30/31 例) に認められた。主な有害事象 (臨床症状) は、感冒、ほてり、頭痛、歯痛、嘔吐を伴う悪心、股関節痛、下肢脱力感、倦怠感、全身倦怠感及び食欲不振であった。また、主な臨床検査値異常変動は、GOT 上昇及び GPT 上昇、Al-P 上昇、好塩基球数上昇、総コレステロール上昇並びに γ -GTP 上昇で、主に肝機能検査値の変動及び脂質代謝異常であった。

Grade3 以上の有害事象 (臨床症状) は、全身倦怠感、癌性疼痛各 1 例であり、Grade3 以上の臨床検査値異常変動は尿蛋白陽性 1 例であった。Grade3 以上の副作用としては、60歳女性 (症例番号 N1*) で倦怠感 (Grade3) が見られ、このため投与後 7 週 3 日に投与中止されている。

内分泌系に対する影響について、E2、E1 及び E1S はいずれも、投与前と比較して投与開始 4 週後より有意な低下が認められ、その低下は 12 週評価時点まで持続した。

薬物動態はへ項参照。

(8) 二重盲検群間比較試験 (添付資料ト-5) 試験番号 ARI005 : 公表論文なし

従来の標準的治療法に無効で、客観的に測定可能又は評価可能病変を有する閉経後乳癌 (進行・再発) 患者を対象に、本剤 1mg 1 日 1 回 (レトロゾール群 (LET 群)) と塩酸ファドロゾール 1mg1 日 2 回 (塩酸ファドロゾール群 (FAD 群)) の比較試験が実施された。治験期間は 19■年■月から 20■年■月であった。本試験の実施にあたって、対照薬である塩酸ファドロゾールの申請時の奏効率が約 20%であり、本剤の前期第Ⅱ相試験の奏効率が 35~40%であり、大きな開きがあることから、中間解析を行い、両群間に有意差が認められた場合は、治験の早期中止を勧告できることと規定した。中間解析の結果、LET 群及び FAD 群の奏効率はそれぞれ 28.95% (11/38 例) 及び 20.51% (8/39 例)、安全率 (「副作用なく臨床上問題ない」の割合) は 71.79% (28/39 例) 及び 69.23% (27/39 例) で、治験実施計画書の中止基準を満たすものではなく、試験が継続された。

157 例が登録され、LET 群に 79 例、FAD 群に 78 例が無作為に割り付けられた。無作為化にあたっては、評価部位、PS、年齢、ER の有無（あるいは不明）、進行・再発の別を考慮した偏コイン法が用いられている。登録例のうち不適格例は 3 例（LET 群 2 例（いずれも評価病変なし）、FAD 群 1 例（重複癌））であった。適格例は 154 例で、そのうち 6 例（LET 群 4 例、FAD 群 2 例）が、計測不備などで有効性評価外とされ、有効性評価対象例 148 例（LET 群 73 例、FAD 群 75 例）となった。また、不適格例 3 例のうち副作用の発現していない 2 例（LET 群 1 例、FAD 群 1 例）、及び適格例 154 例のうち投与期間不足の 1 例（FAD 群）が安全性の評価対象外とされ、た。安全性評価対象例 154 例（LET 群 78 例、FAD 群 76 例）となった。なお、投与期間が 8 週間未満の中止例は 11 例で、中止例の内訳は、症状悪化によるものが 8 例、患者拒否によるものが 2 例、未投与 1 例であった。

患者背景において、群間の偏りに有意差（有意水準： $p<0.15$ ）がみられた項目は、年齢及び再発までの期間であった。抗エストロゲン剤による前治療について、「あり（Adjuvant 治療のみを除く）」は LET 群 41.6%（32/77 例）FAD 群 33.8%（26/77 例）、「Adjuvant 治療のみ」は LET 群 40.3%（31/77 例）、FAD 群 49.4%（38/77 例）、「なし」は LET 群 18.2%（14/77 例）、FAD 群 27.1%（13/77 例）であった。

有効性において、抗腫瘍効果の判定は乳癌研究会の「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」に準じて判定された。奏効率は LET 群 31.2%（24/77 例）、FAD 群 13.0%（10/77 例）であり有意差が見られた（ $p=0.011$ ；主病巣部位を層とした拡張 Mantel 検定）。また、24 週間以上 NC が継続した長期 NC を含めた率は、LET 群 50.6%（39/77 例）、FAD 群 35.1%（27/77 例）であった。有効性評価対象例における投与開始から悪化までの期間（time to progression：TTP）の中央値は、LET 群 211 日（95%信頼区間：132～337 日）、FAD 群 113 日（95%信頼区間：80～185 日）で、有意差は認められなかった。また、適格例における生存率は両群間で有意差は認められなかった（1 年生存率：LET 群 87.5%、FAD 群 87.4%）。

安全性において、有害事象（臨床症状及び臨床検査値異常変動）の程度（Grade）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”（日本癌治療学会雑誌 21:929-953, 1986）」に準じて判定された。全有害事象（臨床症状及び臨床検査値異常変動）の発現率は LET 群 83.3%（65/78 例）、FAD 群 86.8%（66/76 例）で、両群間に有意差はなかった。主な有害事象（臨床症状）は、感冒、発熱、嘔気、便秘、咽頭痛、上気道感染、背部痛、腰痛、頭痛、咳嗽、皮疹、そう痒であった。これらのうち、被験薬との関連性が否定できなかった有害事象とされたのは、LET 群 6 件（皮疹 3 件、そう痒 2 件、嘔気 1 件）、FAD 群 3 件（嘔気、頭痛及び皮疹各 1 件）であった。また、主な臨床検査値の異常変動は、白血球数上昇、総コレステロール上昇、GOT 上昇、GPT 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇及び γ GTP 上昇であり、主に肝機能検査値の変動及び脂質代謝異常であった。これらのうち、被験薬との関連性が否定できないものは LET 群 58 件（GOT 上昇、GPT 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、 γ GTP 上昇など）、FAD 群 54 件（白血球数上昇、総コレステロール上昇、GOT 上昇、GPT 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、 γ GTP 上昇など）であった。

Grade3 以上の有害事象（臨床症状）は、Grade4 のものとして LET 群で心停止及び子宮体癌各 1 件、Grade3 のものとして LET 群で左上腕浮腫、下血、そう痒、そう痒性皮疹、呼吸困難各 1 件、FAD 群で咳、左大腿部痛、食欲不振、不正性器出血及び食欲増加各 1 件であった。

Grade3 以上の臨床検査値異常変動は LET 群で白血球数上昇・低下及び好中球数上昇・低下各 1 例、リンパ球数上昇・低下 4 例、総ビリルビン上昇 2 例、GOT 上昇、Al-P 上昇、 γ GTP 上昇及び尿蛋白陽性各 1 例で、白血球数上昇・低下 1 例、好中球数上昇・低下 1 例が Grade4 であった以外は Grade3 であった。Grade3 以上の副作用は、Grade4 のものとして心停止 1 件（症例番号 F6*）、Grade3 のものとしてそう痒 1 件（症例番号 G9*）、そう痒性皮疹 1 件（症例番号 G9*）の計 2 例 3 件であった。症例番号 G9*は 59 歳女性で、本剤投与初日にそう痒及びそう痒性皮疹が認められたが、外用剤にて軽快し、「多分関連あり」と判定された。また、症例番号 F6*は 50 歳女性で、投与開始後 85 日目に通勤途中で突然死した。心臓に何らかのイベント（不整脈など）が生じたものと考えられたが、前治療に使用されたアドリアマイシンの心毒性の影響も考えられ、治験薬剤との関連性を明確に否定できなかったことから「関連があるかもしれない」と判定された。

重篤な有害事象は LET 群で 5 例（症例番号 F6*、G7*、H4*、H8*、I3*）、FAD 群で 5 例（症例番号 F5*、H1*、I5*、I9*、J3*）であった。症例番号 I3*は 69 歳女性で、投与後 47 日目及び 50 日目に不正出血を認め、投与後 97 日目に子宮体癌と診断されたが、投与期間が短いことから、治験薬との関連性は「関連なし」とされた。その他の症例（ただし、症例番号 F6*は除く）は、原疾患によるもの又は合併症によるものとされ、治験薬との関連性は「関連なし」とされた。死亡例（治験期間中及び投与終了後 1 ヶ月以内）は、LET 群で 2 例（症例番号 F6*、G7*）、FAD 群で 3 例（症例番号 H2*、H5*、J2*）であった。症例番号 G7*は 63 歳女性で、投与後 98 日目に脳卒中で死亡したが、治験薬との関連性は「関連なし」とされた。その他の症例（ただし、症例番号 F6*は除く）も原疾患によるものとされ、治験薬との関連性は「関連なし」とされた。

内分泌系に対する影響に関しては、ホルモン濃度の評価対象例（LET 群 47 例、FAD 群 40 例、計 87 例）において、E2、E1 及び E1S は LET 群では投与開始 4 週間後には投与前と比較して著明な低下が認められ、全例が定量限界以下となり、ほとんどの症例でこの状態が投与期間中持続した。一方、FAD 群でも投与開始 4 週間後には E2、E1 及び E1S の著明な減少がみられたが、減少の程度には個体差が大きかった。コルチゾールはいずれの投与群でも有意な変動は認められなかった。アルドステロンは LET 群では有意な変動を認めなかったが、FAD 群では投与 4 週間後から統計学的に有意な減少がみられ、その後もその減少は持続した。テストステロン及びアンドロステンジオンについては、LET 群では両ホルモンとも投与終了時点で統計学的に有意な増加が認められたが、FAD 群ではいずれのホルモンも投与 4 週間後から統計学的に有意な増加が認められ、それ以後も持続した。

(9) 長期投与試験（添付資料ト-6）試験番号 ARI031：公表論文なし

前期第Ⅱ相試験終了時点で NC 以上の効果が認められ、その後も治療上本剤の継続投与が必要と治験担当医師が判断した症例を対象に、本剤を引き続き単独長期投与したときの安全性及び抗腫瘍効果を検討することを目的とした長期投与試験が実施された。治験期間は 19 年 月 日～19 年 月 日であった。用法・用量は 1 日 1 回 0.5mg 又は 1mg とされ、各症例は前期第Ⅱ相試験で割り付けられた用量を変更することなく、継続投与された。前期第Ⅱ相試験終了時に 27 症例について治験担当医師により継続投与が必要と判断されたが、前期第Ⅱ相試験終了後、本治験開始時までの治験外提供（継続提供）期間を経て本治験に組み入れられた症例数は 15 例であった。残り 12 例については、本治験開始前に症状の悪化、又は治療方針の

変更などの理由により投与が終了された。

適格例 14 例の患者背景は、投与期間の中央値は、0.5mg 群で 662.5 日（約 1.8 年）、1mg 群で 1,375.5 日（約 3.8 年）、全例では 832.5 日（約 2.3 年）であり、最大値は 1mg 群の 2,108 日（約 5.8 年）、最小値は 0.5mg 群の 465 日（約 1.3 年）であった。

有効性において、抗腫瘍効果の判定は乳癌研究会の「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準（乳癌取扱い規約第 11 版（1992 年 7 月）、金原出版、東京）」に準じて判定された。本治験終了時における抗腫瘍効果の改善は 0.5mg 群において 1 例（NC から PR に改善）、1mg 群において 2 例（いずれも PR から CR に改善）であった。適格例 14 例中死亡は 7 例（0.5mg 群で 6 例中 4 例、1mg 群で 8 例中 3 例）であり、生存期間の中央値は、0.5mg 群で 3.9 年及び 1mg 群で未到達であった。なお、観察期間の中央値は 4.15 年であった。

安全性において、有害事象（臨床症状及び臨床検査値異常変動）の程度（Grade）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”（日本癌治療学会雑誌 21:929-953, 1986）」に準じて判定された。臨床症状の発現率は 0.5mg 群 100%（6/6 例）、1mg 群 87.5%（7/8 例）、臨床検査値異常変動の発現率は 0.5mg 群 66.7%（4/6 例）、1mg 群 62.5%（5/8 例）であった。主な有害事象（臨床症状）は、感冒、腰痛、頭痛及び湿疹であった。また、主な臨床検査値異常変動は、GOT 上昇、GPT 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇及び総ビリルビン上昇であり、主に肝機能検査値の変動であった。

Grade3 以上の有害事象（臨床症状）は、0.5mg 群に花粉症 1 例、1mg 群に腰痛及び膝痛各 1 例であった。Grade3 以上の臨床検査値異常変動は、0.5mg 群でリンパ球数上昇・低下 1 例、1mg 群総ビリルビン上昇 1 例であった。Grade3 以上の副作用は、0.5mg 群に血清カリウム減少を来した 1 例（症例番号 K1*）が認められたが、カリウム剤の投与により継続可能であった。

重篤な有害事象は 1 例（症例番号 J9*）認められた。症例番号 J9*は 42 歳女性で、後頭部痛が認められたが、原疾患による頸椎転移であることから、「明らかに関連なし」とされた。死亡例（投与終了後 1 ヶ月以内の死亡）は、0.5mg 群で 2 例（症例番号 J6*, J7*）、1mg 群で 1 例（症例番号 J5*）であった。いずれも原疾患の進行によるもの又は原疾患進行による合併症（高カルシウム血症や脳転移による脳ヘルニア）が原因と考えられ、本剤との因果関係は「関連なし」とされた。

内分泌系に対する影響について、E2 及び E1 はいずれの投与群においても長期にわたる本剤の投与によってその低下は持続した。

薬物動態はへ項参照。

1-2. 海外における臨床試験

(1) 第 I 相試験（添付資料ト-15）試験番号 AR/PK1：公表論文 Biopharm Drug Dispos 22: 191-197, 2001

へ項を参照。

(2) 第 III 相試験（添付資料ト-10）試験番号 AR/BC2：公表論文は J Clin Oncol 16: 453-461, 1998；二次治療としての酢酸メゲストロールとの二重盲検群間比較試験

術後補助療法あるいは一次治療として抗エストロゲン剤の治療歴がある閉経後の進行性乳癌患者を対象に、本剤 0.5mg1 日 1 回投与群（以下、0.5mg 群と略す）、本剤 2.5mg1 日 1 回投

与群（以下、2.5mg 群と略す）及び酢酸メゲストロール 160mg1 日 1 回経口投与（以下、MA 群と略す）の 3 群による二重盲検群間比較試験が実施された。治験期間は 19■年■月～19■年■月であった。551 例（0.5mg 群 188 例、2.5mg 群 174 例、MA 群 189 例）が登録された。

患者背景に関しては、抗エストロゲン剤による前治療について、「あり（Adjuvant 治療のみを除く）」は 0.5mg 群 65.4%（123/188 例）、2.5mg 群 67.2%（117/174 例）、MA 群 67.7%（128/189 例）、「Adjuvant 治療のみ」は 0.5mg 群 34.6%（65/188 例）、2.5mg 群 32.8%（57/174 例）、MA 群 32.2%（61/189 例）であった。

有効性は UICC 基準（UICC- Manual of Adult and Paediatric Medical Oncology. Berlin, Germany, Springer, 1987, pp22-38、以下、UICC 基準）に従い判定され、0.5mg 群、2.5mg 群及び MA 群の奏効率は、それぞれ 12.2%（23/188 例）、24.1%（42/174 例）及び 16.4%（31/189 例）であり、2.5mg 群の奏効率は 0.5mg 群及び MA 群に比べ有意に高かった（それぞれ $p=0.001$ 、 $p=0.03$ ：Logistic 回帰分析）。TTP（time to progression）の中央値は、2.5mg 群 169 日、MA 群 168 日ではほぼ同様であったが、0.5mg 群 104 日は他の 2 群に比べ短かった。TTF（time to treatment failure：治療開始日から病勢の進行、死亡若しくは治験終了となるまでの期間）の中央値は、2.5mg 群 155 日、MA 群 118 日、0.5mg 群 98 日であった。生存期間の中央値は 0.5mg 群 654 日、2.5mg 群は 767 日、MA 群の 655 日であった。

安全性において、米国 National Cancer Institute の Common Toxicity Criteria（NCI-CTC:1993、以下 NCI-CTC と略す）に従って判定された有害事象発現率は、0.5mg 群 76.1%（144/188 例）、2.5mg 群 82.2%（143/174 例）、MA 群 88.4%（167/189 例）であった。主な有害事象としては、筋骨格痛、嘔気、呼吸困難、頭痛、疲労、末梢浮腫、便秘及び咳であった。本剤群でみられた主な Grade3 以上の有害事象は、骨格痛、関節痛、背部痛、骨折、胸痛、疼痛、嘔気・嘔吐、高カルシウム血症及び呼吸困難であった。また、本剤群でみられた Grade3 以上の臨床検査値異常変動は、0.5mg 群で Grade3 のものは ALP 上昇・低下 4 例、 γ -GTP 上昇 9 例、GOT 上昇 3 例、GPT 上昇 1 例、総ビリルビン上昇 2 例、Grade4 のものは γ -GTP 上昇 4 例、血小板上昇・低下 1 例、総ビリルビン上昇 2 例、2.5mg 群で Grade3 のものは総ビリルビン上昇 4 例、GOT 上昇 4 例、GPT 上昇 5 例、ALP 上昇 4 例、 γ -GTP 上昇 10 例、Grade4 のものは総ビリルビン上昇 5 例、ALP 上昇 1 例、 γ -GTP 上昇 4 例であった。

重篤な副作用は、0.5mg 群で 3 例（斑状丘疹性紅皮症 1 例、皮膚の薬剤性反応 1 例、悪心・嘔吐・腹痛・基礎疾患の悪化・骨及び肝への転移・病的骨折 1 例）、2.5mg 群で 1 例（深部静脈血栓症）、MA 群で 23 例（子宮出血 3 例、血栓性静脈炎 3 例、肺塞栓 2 例、深在性血栓性静脈炎 2 例、尿崩症 1 例、肝障害 1 例、起坐呼吸 1 例、尿崩症・血栓性静脈炎 1 例、肝機能異常 1 例、高血圧 1 例、心筋梗塞 1 例、月経出血 1 例、腋窩血栓症 1 例、体液貯留 1 例、浮動性めまい 1 例、虚血性脳梗塞 1 例、呼吸困難・血小板減少・膣出血 1 例）であった。死亡例は、0.5mg 群 2.7%（5/188 例）、2.5mg 群 3.4%（6/174 例）、MA 群 3.2%（6/189 例）、計 17 例であった。本剤群 11 例中 10 例は、原疾患の進行による死亡とされたが、残り 1 例は呼吸不全で死亡した。

（3）第Ⅲ相試験（添付資料ト-11）試験番号 AR/BC3：公表論文 Ann Oncol 9:639-645, 1998；二次治療としてのアミノグルテチミドとの非盲検下の無作為化比較試験

術後補助療法あるいは一次治療として抗エストロゲン剤の治療歴のある閉経後進行性乳癌患

者を対象に本剤 0.5mg 1 日 1 回投与（以下、0.5mg 群と略す）、本剤 2.5mg 1 日 1 回投与（以下、2.5mg 群と略す）及びアミノグルテチミド 250mg 1 日 2 回投与（コルチコステロイドの補助療法施行下；以下、AG 群と略す）の 3 群による非盲検比較試験が実施された。治験期間は 19■■年■■月～19■■年■■月であった。555 例（0.5mg 群 192 例、2.5mg 群 185 例、AG 群 178 例）が登録された。抗エストロゲン剤による前治療について、「あり（Adjuvant 治療のみを除く）」は 0.5mg 群 69.3%（133/192 例）、2.5mg 群 74.6%（138/185 例）、AG 群 70.2%（125/178 例）、「Adjuvant 治療のみ」は 0.5mg 群 35.4%（68/192 例）、2.5mg 群 36.8%（68/185 例）、AG 群 40.0%（71/178 例）であった。

有効性は UICC 基準に従い判定され、0.5mg 群、2.5mg 群及び AG 群の奏効率はそれぞれ 16.7%（32/192 例）、19.5%（36/185 例）及び 12.4%（22/178 例）で、いずれの投与群間にも有意差はなかった。TTP（time to progression）の中央値は、2.5mg 群 104 日、0.5mg 群 100 日及び AG 群 98 日、TTF（time to treatment failure）の中央値は、2.5mg 群 103 日、0.5mg 群 99 日及び AG 群 96 日であった。また、生存期間の中央値は、2.5mg 群 883 日、0.5mg 群 639 日、AG 群 604 日であった。

安全性は NCI-CTC に従って判定され、有害事象発現率は、0.5mg 群 71.9%（138/192 例）、2.5mg 群 71.9%（133/185 例）、AG 群 70.2%（125/178 例）であった。本剤群でみられた主な Grade3 以上の有害事象は、疼痛、無力症、末梢浮腫、高血圧、嘔気・嘔吐、腹痛、高カルシウム血症、高血糖、骨格痛、関節痛、骨折、呼吸困難であった。また、本剤群でみられた Grade3 以上の臨床検査値異常変動は、0.5mg 群で Grade3 は ALP 上昇 8 例、γGTP 上昇 23 例、ヘモグロビン上昇・低下 3 例、リンパ球上昇・低下 67 例、リン上昇・低下 1 例、血小板数上昇・低下 1 例、カリウム上昇・低下 1 例、GOT 上昇 5 例、GPT 上昇 2 例、総ビリルビン上昇 2 例、白血球上昇・低下 1 例、Grade4 はカルシウム上昇・低下 1 例、γGTP 上昇 5 例、リンパ球数上昇・低下 6 例、GOT 上昇 1 例、ナトリウム上昇・低下 1 例、総ビリルビン上昇 5 例、2.5mg 群で Grade3 は ALP 上昇 5 例、カルシウム上昇・低下 1 例、γGTP 上昇 23 例、ヘモグロビン上昇・低下 3 例、リンパ球数上昇・低下 47 例、リン上昇・低下 1 例、カリウム上昇・低下 1 例、GOT 上昇 4 例、GPT 上昇 1 例、総ビリルビン上昇 2 例、Grade4 はカルシウム上昇・低下 5 例、γGTP 上昇 2 例、リンパ球数上昇・低下 12 例、リン上昇・低下 1 例、GOT 上昇 1 例、ナトリウム上昇・低下 1 例、総ビリルビン上昇 3 例であった。

重篤な副作用は、0.5mg 群で 1 例（深在性静脈血栓症）であり、2.5mg 群では認められなかった。AG 群では 5 例（体位性低血圧 1 例、不定愁訴 1 例、紅斑及びそう痒 1 例、行動異常 1 例、急性腎不全 1 例）に認められた。死亡例は、0.5mg 群 1 例、2.5mg 群 4 例、MA 群 2 例であり、いずれも原疾患の進行による死亡とされた。

（4）第Ⅲ相試験（添付資料ト-12）試験番号 P02：公表論文 J Clin Oncol 19:3357-3366, 2001；
二次治療としての酢酸メゲストロールとの二重盲検群間比較試験

術後補助療法あるいは一次治療として抗エストロゲン剤の治療歴がある閉経後の進行性乳癌患者を対象に、本剤 0.5mg（以下、0.5mg 群と略す）、本剤 2.5mg（以下、2.5mg 群と略す）及び酢酸メゲストロール 40mg 1 日 4 回（以下、MA 群と略す）の 3 群による二重盲検群間比較試験が実施された。治験期間は 19■■年■■月～19■■年■■月であった。

602 例（0.5mg 群：202 例、2.5mg 群：199 例、MA 群：201 例）が登録された。抗エストロ

ゲン剤による前治療について、「あり（Adjuvant 治療のみを除く）」は 0.5mg 群 58.9%（119/202 例）、2.5mg 群 64.8%（129/199 例）、MA 群 61.2%（123/201 例）、「Adjuvant 治療のみ」は 0.5mg 群 41.1%（83/202 例）、2.5mg 群 35.2%（70/199 例）、MA 群 38.8%（78/201 例）であった。

有効性は UICC 基準に従い判定され、各投与群の奏効率は、0.5mg 群、2.5mg 群及び MA 群でそれぞれ 20.8%（42/202 例）、16.1%（32/199 例）及び 14.9%（30/201 例）で、各投与群間に有意差は認められなかった（Logistic 回帰分析による）。TTP（time to progression）の中央値は、0.5mg 群 169 日、2.5mg 群 98 日、MA 群 103 日であり、0.5mg 群と MA 群の間に有意差が見られた（ $p=0.040$ ；予後因子により調整した Cox 回帰）。なお、生存期間の中央値は、0.5mg 群 955 日、2.5mg 群 840 日、MA 群 796 日であった。

安全性は NCI-CTC に従って判定され、有害事象発現率は 0.5mg 群 97%（196/202 例）、2.5mg 群 95%（189/199 例）、MA 群 96%（193/201 例）であった。本剤群でみられた主な Grade3 以上の有害事象は、疲労、疼痛、無力症、末梢浮腫、高血圧、失神、心房細動、動悸、便秘、嘔気・嘔吐、下痢、食欲不振、骨格痛、関節痛、骨折、頭痛、不眠、不安、呼吸困難、咳、肺炎であった。本剤群でみられた Grade3 以上の臨床検査値異常変動は、0.5mg 群で Grade3 は ALP 上昇 2 例、 γ -GTP 上昇 13 例、リンパ球数上昇・低下 45 例、GOT 上昇 4 例、GPT 上昇 2 例、総ビリルビン上昇 2 例、白血球数上昇・低下 1 例、高血糖 10 例、Grade4 は ALP 上昇 1 例、カルシウム上昇・低下 2 例、 γ -GTP 上昇 13 例、ヘモグロビン上昇・低下 2 例、リンパ球数上昇・低下 43 例、GOT 上昇 4 例、GPT 上昇 2 例、総ビリルビン上昇 1 例、高血糖 7 例、2.5mg 群で Grade3 はカルシウム上昇・低下 1 例、 γ -GTP 上昇 3 例、リンパ球数上昇・低下 10 例、総ビリルビン上昇 2 例、低血糖 1 例）、Grade4 は γ -GTP 上昇 1 例、好中球数上昇・低下 1 例、リンパ球数上昇・低下 8 例、総ビリルビン上昇 1 例、低血糖 1 例であった。

重篤な副作用は、0.5mg 群で 7 例（錯乱・低カリウム血症 1 例、脳出血・水頭症 1 例、深部静脈血栓症・呼吸困難・末梢浮腫 1 例、下痢・嘔吐・胸痛 1 例、心血管系疾患・失語・感覚鈍麻・無力症 1 例、肝酵素上昇 1 例、胸水・癌の進行・死亡 1 例）、2.5mg 群で 10 例（血管浮腫 1 例、胸痛・呼吸困難・頻脈・嘔吐・心嚢水 1 例、肝不全・凝固障害・便秘・死亡・血管浮腫 1 例、深部静脈血栓症 1 例、錯乱 1 例、便秘・嘔気・疼痛 1 例、脱水 1 例、癌の進行 1 例、蕁麻疹 1 例、心血管系疾患・死亡 1 例）であった。一方、MA 群では 13 例（心不全 4 例、膣出血 2 例、斑状丘疹性皮膚疹・そう痒 1 例、深部静脈血栓症 2 例、子宮出血 1 例、錯乱 1 例、呼吸困難 1 例、 γ -GTP 上昇 1 例）であった。死亡例（治験期間中及び投与終了 6 週以内の死亡）は、0.5mg 群 7 例（癌の進行・死亡 3 例、心不全 1 例、気管支肺炎 1 例、腸間膜静脈血栓症（原因不明）1 例、突然死（原因不明）1 例、2.5mg 群 4 例（いずれも癌の進行・死亡）、MA 群 4 例（癌の進行・死亡 2 例、心疾患・心不全 1 例、心筋梗塞 1 例）であった。

（5）第Ⅲ相試験（添付資料ト-13）試験番号 P024：公表論文 J Clin Oncol 19:3808-3816, 2001 及び Ann Oncol 12:1527-1532, 2001；術前ホルモン療法としてのクエン酸タモキシフェンとの二重盲検群間比較試験

乳房温存術施行不能な閉経後の乳癌女性を対象に、術前ホルモン療法としての本剤 2.5mg（以下、LET 群と省略）及びタモキシフェン 20mg（以下、TAM 群と省略）の 2 群による二重盲検群間比較試験が実施された。治験期間は 19■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日であった。

閉経後の初発無治療の乳癌患者 337 例が登録され、LET 群へ 162 例及び TAM 群へ 175 例が割り付けられた。主評価項目評価例（ITT 解析）は、GCP 不遵守、乳癌でない症例及び治験薬未投与を除いた 324 例（LET 群 154 例、TAM 群 170 例）であった。ITT 解析対象症例のうち組織型では 72%の症例が乳管癌であった。ER 及び PgR では、両群とも 90%以上の症例が両レセプターとも陽性であり、臨床病期では両群いずれも約半数の症例が T2、N0 であった。

有効性は WHO 基準（WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment（Response Criteria）. Publication No.48. Geneva: WHO 1979）に従い、投与 4 ヶ月後に触診で評価された各投与群の奏効率、LET 群及び TAM 群それぞれ 55.2%（85/154 例）、35.9%（61/170 例）で、LET 群のほうが TAM 群より有意に高かった（ $p<0.001$ ；腫瘍径（T2,>T2）及びリンパ節転移の有無を層とした Mantel-Haenszel χ^2 検定）。

安全性は NCI-CTC に従って判定され、有害事象発現率は、LET 群 57%（89/157 例）、TAM 群 57%（97/170 例）であった。本剤群でみられた主な Grade3 以上の有害事象は、ほてり、高血圧、動悸、胃炎、リンパ節炎、骨折、感染症であった。本剤群でみられた Grade3 以上の臨床検査値異常変動は、Grade3 のものは ALP 上昇 4 例、 γ GTP 上昇 9 例、GOT 上昇 3 例、GPT 上昇 1 例、総ビリルビン上昇 2 例、Grade4 のものは γ GTP 上昇 4 例、血小板数上昇・低下 1 例、総ビリルビン上昇 2 例であった。

重篤な副作用は、LET 群で 1 例（肺塞栓症）、TAM 群で 1 例（多形紅斑）で、いずれも中止された。なお、両群については治験中及び最終投与後 6 週間以内の死亡例はなかった。

（6）第Ⅲ相試験（添付資料ト-14）試験番号 P025：公表論文 J Clin Oncol 19:2596-2606,2001；一次治療としてのクエン酸タモキシフェンとの二重盲検群間比較試験

閉経後の進行性乳癌女性を対象に、ホルモン療法の第一次治療薬として本剤 2.5mg（以下、LET 群と省略）、タモキシフェン 20mg（以下、TAM 群と省略）及び両薬剤の併用群（以下、LET+TAM 群と省略）の 3 群による二重盲検群間比較試験が実施された。本試験中に、本剤とタモキシフェン間で薬物動態に相互作用が認められたため、途中から併用療法群（LET+TAM 群）が除かれ、LET 群と TAM 群の 2 群間の二重盲検群間比較試験に変更された。治験期間は 19■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日であった。939 例が登録され、LET 群へ 458 例、TAM 群へ 458 例、LET+TAM 群へ 23 例が割り付けられた。LET+TAM 群については、試験途中で登録が打ち切られたため解析対象より除外された。プロトコールの主評価項目評価例（ITT 解析）は、GCP 不遵守、乳癌でない症例及び治験薬未投与を除いた 907 例（LET 群 453 例、TAM 群 454 例）であった。抗エストロゲン剤による前治療について、「Adjuvant 治療のみ（2 年以上）」は LET 群 12.8%（58/453 例）、TAM 群 11.2%（51/453 例）、「Adjuvant 治療のみ（2 年未満）」は LET 群 5.3%（26/453 例）、TAM 群 7.0%（32/453 例）、「治療なし」は LET 群 81.5%（369/453 例）、TAM 群 81.7%（371/453 例）であった。

有効性は UICC 基準に従い判定された。TTP（time to progression）の中央値は LET 群 9.4 ヶ月、TAM 群 6.0 ヶ月で、LET 群のほうが TAM 群よりも病勢が悪化するリスクが統計学的に有意に低かった（ $p<0.0001$ ；Cox 回帰）。LET 群、TAM 群の奏効率はそれぞれ 32.0%（145/453 例）、20.9%（95/454 例）で、LET 群が統計学的に有意に優っていた（ $p=0.0002$ ； χ^2 検定）。なお、生存期間について、本治験に組み入れられてから 24 ヶ月まで、LET 群は TAM 群に比較し有意に生存期間の延長が認められた（6 ヶ月： $p=0.0167$ 、12 ヶ月： $p=0.0038$ 、18 ヶ月：

p=0.0010、24 ヲ月：p=0.0246; logrank 検定) とされているが、追跡期間全体を通した評価では群間に有意差は見られていない (p=0.5303; logrank 検定)。

安全性は NCI-CTC に従って判定され、有害事象発現率は、LET 群 90% (408/455 例)、TAM 群 87% (394/455 例) であった。本剤群でみられた主な Grade3 以上の有害事象は、貧血、末梢浮腫、腹痛、腹水、便秘、下痢、嘔気・嘔吐、無力症、胸痛、疲労、関節痛、疼痛、発熱、衰弱、骨折、体重減少、食欲不振、脱水、高カルシウム血症、背部痛、骨痛、心・血管疾患、頭痛、乳房痛、うつ、呼吸困難、ほてり、高血圧であった。本剤群でみられた Grade3 以上の臨床検査値異常変動で、Grade3 のものは ALP 上昇 7 例、カルシウム上昇・低下 3 例、 γ GTP 上昇 42 例、ヘモグロビン上昇・低下 5 例、GOT 上昇 5 例、GPT 上昇 2 例、総ビリルビン上昇 10 例、Grade4 のものはカルシウム上昇・低下 3 例、 γ GTP 上昇 6 例、ヘモグロビン低下 1 例、総ビリルビン上昇 2 例であった。

重篤な副作用の発現率は、LET 群で 11 例 22 件 (貧血 1 件、めまい 1 件、下痢 1 件、胃腸疾患 1 件、嘔気 2 件、嘔吐 3 件、脱水 1 件、高カルシウム血症 1 件、骨痛 1 件、関節痛 1 件、背部痛 1 件、関節腫脹 1 件、不眠 1 件、胸膜炎 1 件、一過性脳虚血発作 1 件、血栓症 3 件、骨折 1 件)、TAM 群で 15 例 20 件 (嘔吐 1 件、高カルシウム血症 1 件、骨痛 1 件、子宮内膜癌 1 件、子宮線維症 1 件、構音障害 1 件、頭痛 1 件、不正子宮出血 1 件、子宮ポリープ 1 件、皮下結節 1 件、肺塞栓症 1 件、脳出血 2 件、血栓症 7 件) であった (審査センター注：集計が件数になっている)。死亡例は、72 例 (LET 群 29 例、TAM 群 41 例、LET+TAM 群 2 例) であり、これらのうち 51 例は、原疾患によるものとされた。その他の死因は、LET 群 10 例 (冠動脈閉塞 1 例、自殺 1 例、肝硬変 1 例、心筋虚血及び肺塞栓症疑い 1 例、突然死 (原因不明) 1 例、心筋梗塞 1 例、敗血症性ショック 1 例、心停止 1 例、原因不明 (肺塞栓疑い) 1 例、肺塞栓症疑い 1 例)、TAM 群 11 例 (肺炎 1 例、脳卒中 1 例、苦悶感 1 例、昏睡 (原因不明) 1 例、原因不明 1 例、気管支喘息 1 例、脳循環障害 1 例、心肺不全 1 例、原疾患によらない死亡 3 例) であった。

(7) 第Ⅲ相試験 (添付資料ト-16) 試験番号 FEM-INT01：公表論文なし；二次治療におけるアナストロゾールを対照薬とした非盲検下の無作為化比較試験

閉経後の進行性乳癌患者を対象に、ホルモン療法の第二次治療薬として本剤 2.5mg (以下、LET 群と省略)、アナストロゾール 1mg (以下、ANA 群と省略) による群間比較試験が実施された。試験期間は 19■■ 年 ■■ 月～20■■ 年 ■■ 月であった。713 例 (LET 群 356 例、ANA 群 357 例) が登録された。プロトコールの主評価項目評価例 (ITT 解析) は 713 例であった。抗エストロゲン剤による前治療について、「あり (Adjuvant 治療のみを除く)」は LET 群 53.9% (192/356 例)、ANA 群 47.9% (171/357 例)、「Adjuvant 治療のみ」は LET 群 44.7% (163/356 例)、ANA 群 51.8% (185/357 例)、「なし」は LET 群 0.3% (1/356 例)、ANA 群 0.3% (1/357 例) であった。

有効性は UICC 基準に従い判定された。TTP (time to progression) の中央値は LET 群 24.7 週、ANA 群 24.6 週で、両群間に有意差は認められなかった (p=0.902; Cox 回帰)。LET 群、ANA 群の奏効率は、それぞれ 19.1% (68/356 例)、12.3% (44/357 例) であり、有意差がみられた (p=0.013; Logistic 回帰)。なお、生存期間の中央値は、LET 群 22.0 ヲ月、ANA 群 20.3 ヲ月であり、両群間に有意差は認められなかった。

安全性は、NCI-CTC に従い判定された。有害事象発現率は LET 群 81.2% (289/356 例)、ANA 群 77.0% (274/356 例) であった。また、本剤群でみられた主な有害事象は、筋骨格痛、嘔気、呼吸困難、関節痛、疲労、嘔吐、頭痛、ほてり及び体重減少であった。重篤な副作用は、LET 群 2 例（深部静脈血栓症及び皮膚炎各 1 例）、ANA 群 3 例（湿疹、機能性子宮出血・月経過多、嘔気・処置後痛各 1 例）に認められた。死亡例は 17 例（LET 群 7 例、ANA 群 10 例）であった。

2. 審査センターにおける審査の概略

審査センターは、主として以下の検討を行った。

閉経後の進行・再発乳癌に対する本剤の位置付けについて

現在の進行・再発乳癌の内分泌療法は、抗エストロゲン剤であるタモキシフェン（以下、TAM）が一次治療薬として用いられ、一次治療無効例、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やアロマターゼ阻害剤が二次治療として用いられる（NCI: PDQ http://cancernet.nci.nih.gov/pdq/pdq_treatment.shtml、N Engl J Med 339 : 974-984, 1998、臨床腫瘍学第 2 版 : p1037-1056, 癌と化学療法社, 東京, 1999）。

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 48:834-838, 1988）。現在、TAM と第三世代のアロマターゼ阻害剤（アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン）が、ホルモンレセプター陽性の閉経後進行・再発乳癌症例に対して同じように有効であり（J Clin Oncol 20: 3317-3327, 2002）、世界的に一次治療（標準療法）薬とされている。しかし、第三世代のアロマターゼ阻害剤のいずれが優れているかは、現時点で不明である。

本剤について、海外で次のような評価が行われている。まず閉経後乳癌に対する二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（添付資料ト-10、12）及びアミノグルテチミドとの無作為化比較試験（添付資料ト-11）が行われた。これらの無作為化比較試験はいずれも、6 カ月以上継続した術後内分泌療法中に再発、又は終了後 12 カ月以内に再発、あるいは進行・再発例の一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又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又は不明の症例が対象とされている。

酢酸メゲストロールとの無作為化比較試験（添付資料ト-10）において、本剤 1 日 2.5mg は、本剤 1 日 0.5mg 及び酢酸メゲストロールに比較して、抗腫瘍効果、奏効期間及び無増悪生存期間（TTP）中央値で統計学的に有意に優れていたが、生存期間には有意差がなかった。アミノグルテチミドとの無作為化比較試験（添付資料ト-11）においては、3 群間で抗腫瘍効果に有意差はなかったが、本剤 1 日 2.5mg 群は、本剤 1 日 0.5mg 群及びアミノグルテチミド群に比較して、TTP 中央値及び生存期間で有意に優れていた。また、酢酸メゲストロールとの無作為化比較試験（添付資料ト-12）において、3 群間で抗腫瘍効果及び生存期間に有意差はなかったが、本剤 1 日 0.5 mg 群は酢酸メゲストロール群に比較して、TTP 中央値で有意に優れ

ていた。これらの試験の結果より、本剤は閉経後乳癌の二次内分泌治療として従来薬の酢酸メゲストロール及びアミノグルテチミドと比較して有効性、及び安全性は劣らないことが検証されている。なお、酢酸メゲストロール及びアミノグルテチミドは国内で未承認である。

更に、同じく海外で閉経後乳癌の一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（添付資料ト-14）が行われた。手術又は放射線療法不能なステージⅢB の進行性乳癌を有する症例若しくは転移性・局所性再発症例を対象として実施されている。ホルモン受容体について原発巣又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又は不明の症例が対象とされた。奏効率及び無増悪生存期間中央値において、本剤は TAM に比べ統計学的に有意に優れていたが、生存期間に有意差はなかったことから、少なくとも有効性は同程度と考えられた。この試験の結果から、本剤は閉経後乳癌の一次内分泌治療として TAM に比較して有効性、及び安全性は劣らないことが示され、欧米において一次治療薬として承認を受けている。

一方、国内においては、TAM 以外に、黄体ホルモン製剤である酢酸メドロキシプロゲステロン（販売名：ヒスロン H、1987 年 3 月 31 日承認）、選択的アロマターゼ阻害剤である塩酸ファドロゾール（販売名：アフエマ、1995 年 6 月 30 日承認）、アナストロゾール（販売名：アリミデックス、2000 年 12 月 22 日承認）、及びエキセメスタン（アロマシン、2002 年 7 月 5 日承認）が閉経後乳癌を効能・効果として承認されている。

なお、本剤については、閉経後乳癌の術後内分泌療法に関して、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。そのため、現在進行中あるいは計画中の術後補助療法における本剤と TAM の比較試験により本薬の術後補助療法における位置付けが検証されて行くものと考えられる。

審査センターが国内において高用量投与試験の追加実施が必要と考えた理由について

国内の臨床開発においては、閉経後健常女性を対象として、第Ⅰ相試験で 4mg 単回投与、1mg 連続 7 日投与の安全性に問題がなかったこと及び 0.25mg から薬力学的効果が認められたことから、第Ⅱ相試験以降の用量として 0.25～1.0mg を申請者は選択した。前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験（1st Part）で本剤 1 日 1 回 1mg 投与群の奏効率（抗腫瘍効果）が 1 日 1 回 0.5mg 群のそれを上回り、安全性において両用量において大きな差はなく、更に、二重盲検群間比較試験（ダブルダミー法）で本剤 1 日 1 回 1mg 投与群が対照薬（塩酸ファドロゾール）に比べ、統計学的に有意に奏効率（抗腫瘍効果）が高く、安全性に差をみとめなかったことから、1 日 1 回 1mg の有効性・安全性が示されたと判断したと申請者は主張した。

本剤は、海外において既に 1 日 1 回 2.5mg の用法・用量で、閉経後進行・再発乳癌に関する効能・効果を有している。さらに長らく進行・再発乳癌に対する内分泌療法の標準薬であった TAM との二重盲検群間比較試験（ダブルダミー法）（P025 試験）において、本剤は奏効率（本剤群 32.0%、TAM 群 20.9%）及び TTP 中央値（本剤群 9.4 ヶ月、TAM 群 6.0 ヶ月）について TAM よりも有意に優れていることが審査開始当初に判明した（Eur J Cancer 36(suppl 5): S88 (abstr 220), 2000 2nd European Breast Cancer Conference 平成 12 年 9 月 26 日口演）。しかしながら、申請時（平成 12 年 7 月 11 日）に提出された臨床試験に関する資料では、乳癌患者

を対象とした本剤 1 日 1 回 1mg より高い用量での有効性・安全性の検討が国内においてなされていなかった（なお、単回経口投与試験（添付資料ト-1）では、閉経後健常女性 5 例に対し本剤 4mg の投与はなされている）。

前述の P025 試験の結果判明以前から、本剤は海外すべての国で 1 日 1 回 2.5mg の用量が承認用量であり、臨床試験においても当該用量が広く用いられていること、P025 試験の結果を踏まえ本剤は閉経後進行・再発乳癌の内分泌療法の標準薬のひとつとみなされるに至ったことから、もし申請当初の申請者の主張通り、本剤 1 日 1 回 1mg が国内承認用量とされた場合、海外の使用状況から考えて、市販後 1 日 1 回 2.5mg 投与の機会が多くなることを審査センターは懸念するに至った。

前述したように、国内の用量設定試験（前期第Ⅱ相試験）及び塩酸ファドロゾールとの二重盲検群間比較試験の結果より、国内の承認用量を 1mg と設定することは妥当であると申請者は申請当初主張していた。しかし海外では、本剤の用量を決定するために、二次治療の症例に対する既存薬（酢酸メゲストロール及びアミノグルテチミド）との比較試験（AR/BC2 及び AR/BC3 試験）において本剤 1 日 1 回 0.5mg 投与群と 2.5mg 投与群の奏効期間、TTP 及び生存期間の結果を申請者は重視していた（米国等の規制当局への申請において、用量設定の根拠と申請者が考えて提出した）（なお、P02 試験（添付資料ト-12 の治験期間は 19■年（平成■年）■月■日～19■年（平成■年）■月■日）であり、海外における本剤承認用量決定の資料としては提出されていない）。また P025 試験結果では、本剤は TAM に比べ、奏効率のみならず TTP についても有意に優れていた。このように本剤の海外における臨床評価は奏効率だけでなく TTP なども考慮した用量決定がなされている。

申請者は国内の用量設定試験において、奏効率を主に評価して 1mg を選択しているが、乳癌の内分泌療法においては、腫瘍縮小効果だけでなく、奏効期間及び TTP も有効性を評価する上で重要な評価項目であると審査センターは考える。このため、奏効率が 20%を上回ったという結果のみで本剤 1mg より高い用量の検討を行わなかったことは妥当性を欠くと審査センターは判断している。

追加臨床試験（臨床薬理試験（添付資料（ト-7 及び 8）、高用量投与試験（ト-9））の結果

以上のような審査センターの判断及び指摘を受け、申請者は臨床薬理試験及び高用量投与試験を平成■年■月以降追加で実施した。その結果、

- ① 臨床薬理試験において、4 週間の反復投与で本剤の血中濃度はほぼ定常状態になり、安全性に問題がなかった。
- ② 薬力学的効果において、E2、E1 及び E1S は、投与開始 4 週～12 週に有意な低下が認められた。
- ③ 12 週までの奏効率は 6.5%（2/31 例）、PR-in 率は 9.7%（3/31 例）、PR-in 以上率は 16.1%（5/31 例）であった。また、最新の結果（平成■年■月■日現在）では、奏効率 12.9%（4/31 例）、PR-in 以上の率 19.4%（6/31 例）、担当医師による成績（平成■年■月末現在）では、奏効率 19.4%（6/31 例）、PR-in 以上の率 25.8%（8/31 例）で抗腫瘍効果は認められている。

- ④ 有害事象の頻度は、臨床症状で 77.4% (24/31 例)、臨床検査値異常変動で 65.4% (20/31 例) であり、主な有害事象は、感冒及びほてり、頭痛、歯痛、嘔吐を伴う悪心、股関節痛、下肢脱力感、倦怠感、全身倦怠感及び食欲不振、GOT 上昇、GPT 上昇、ALP 上昇、好塩基球数上昇、総コレステロール上昇並びに γ-GTP 上昇で、主に肝機能検査値の変動及び脂質代謝異常であった。Grade3 以上の有害事象は、全身倦怠感、癌性疼痛、尿蛋白陽性であった。

審査センターは、以上の追加臨床試験の結果は海外 2.5mg の有効性及び安全性とほぼ同様であり、本剤は抗ホルモン剤であり化学療法剤とは異なり、用量依存的に毒性が強くなることは考えがたく、実際、海外試験において用量依存的な傾向は見られず、国内においても 0.5mg、1mg 及び 2.5mg の間で安全性はほぼ同様あること等から判断して、本剤 1 日 1 回 2.5mg 投与した場合の有効性及び安全性の推察は可能であると考えている。

本剤の用量について

審査センターは、追加臨床試験成績の提出を受け、以下の理由から本邦における本剤の用法・用量を 1 日 1 回 1～2.5mg とすることは妥当であると判断している。

- ① 国内二重盲検群間比較試験で、本剤 1 日 1 回 1mg 投与群が対照薬（塩酸ファドゾール）群に比べ、奏効率が統計学的に有意に高く、安全性に差をみとめなかったこと
- ② 国内追加臨床試験で、本剤 1 日 1 回 2.5mg 投与した場合の有効性及び安全性の推察は可能であると判断されたこと

ただし、審査センターは、国内における 1 日 1 回 2.5mg 投与の使用経験が限られ、観察期間も短期であることから、適切な市販後臨床試験等の実施により本剤 1 日 1 回 2.5mg の有効性ならびに安全性のさらなる確認をすべきであると考えている。

本剤の安全性について

①有害事象の発現頻度について

国内においては、0.5mg 及び 2.5mg の投与された症例が少なく、十分な比較ができないものの、国内の有害事象発現率は、0.5mg で 83.3% (40/48 例)、1mg で 82.5% (127/154 例)、2.5mg で 96.8% (30/31 例) であったこと、副作用発現率は、0.5mg で 33.3% (16/48 例)、1mg で 31.8% (49/154 例)、2.5mg で 54.8% (17/31 例) であったこと、また、海外の有害事象発現率が、AR/BC2 試験において、0.5mg で 78.7% (148/188 例)、2.5mg で 85.1% (127/154 例)、AR/BC3 試験において、0.5mg で 75.0% (144/192 例)、2.5mg で 76.2% (141/185 例)、臨床試験 (P02 試験) において、0.5mg で 95% (189/199 例)、2.5mg で 97% (196/202 例)、P024 試験において、2.5mg で 57% (89/157 例)、P025 試験において、2.5mg で 90% (408/455 例) であったこと、副作用発現率は、AR/BC2 試験において、0.5mg で 38.3% (72/188 例)、2.5mg で 37.4% (65/154 例)、AR/BC3 試験において、0.5mg で 28.6% (55/192 例)、2.5mg で 33.0% (61/185 例)、臨床試験 (P02 試験) において、0.5mg で 45.2% (90/199 例)、2.5mg で 47.5% (96/202 例)、P024 試験において、2.5mg で 37.6% (59/157 例)、P025 試験において、2.5mg で 40.9% (186/455 例) であったことを踏まえ、用量依存的に有害事象や副作用の発現率は増えないと考えている。

②有害事象の内容について

有害事象（臨床症状）の内容について、海外臨床試験（AR/BC2 試験、AR/BC3 試験、P02 試験、P024 試験、P025 試験）では、主に筋骨格痛、関節痛、疼痛、嘔気・嘔吐、便秘、頭痛、高血圧、咳、ウイルス感染、末梢性浮腫、疲労、呼吸困難、ほてり、脱毛、多汗の頻度が高く、国内臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、追加臨床試験）では、主に発熱、感冒、上気道感染、頭痛、咳、下痢、嘔気、嘔吐、疼痛、便秘、腰痛、不眠、湿疹、心窩部痛、しびれ感、ほてり、疲労の頻度が高く、また、副作用も同様の傾向であった。また、臨床検査値異常変動の内容について、国内外ともに、主な臨床検査値異常変動は総コレステロール異常変動、リンパ球減少などの血球数変動、血糖変動、カルシウムなどの電解質変動であり、これらの臨床検査値異常変動に用量依存性がみられなかった。以上について、他のアロマターゼ阻害剤と比較して、発現している有害事象の内容が大きく異なっておらず、審査センターは、安全性に大きな問題はないと考えている。

③有害事象の重篤度（Grade 3 以上の有害事象）について

海外臨床試験の Grade 3 以上の有害事象（臨床症状）頻度は、36.8%（272/739 例）（審査センター注：分子は延べ数、AR/BC2 及び AR/BC3 試験の集計）で、その主な内容は、疼痛、嘔気、関節痛・膝痛、骨折、病的骨折、背部痛・腰痛、骨格痛、呼吸困難（審査センター注：海外臨床試験（P02 試験、P024 試験、P025 試験）では、筋骨格痛、関節痛、疼痛、嘔気・嘔吐、便秘、頭痛、高血圧、咳、ウイルス感染、末梢性浮腫、疲労、呼吸困難など）であったが試験間のばらつきはあったものの用量依存性がなかった。また、Grade 3 以上の臨床検査値異常変動は、0.1%（1/739 例）（0.5mg で γGTP 上昇 1 例、AR/BC2 及び AR/BC3 試験の集計）（審査センター注：海外臨床試験（P02 試験、P024 試験、P025 試験）では、総コレステロール異常変動や肝機能異常変動に加え、リンパ球減少などの血球数変動、血糖変動、カルシウムなど）であったが、試験間のばらつきはあったものの用量依存性がなかった。

また、国内臨床試験の Grade 3 以上の有害事象（臨床症状）の頻度は 8.6%（20/233 例）（センター注：分子は延べ数）、その内容は、0.5mg で 4 例（疼痛 1 例、筋骨格痛 1 例、呼吸困難 1 例、花粉症 1 例）、1mg で 14 例（倦怠感 2 例、疼痛 1 例、子宮体癌 1 例、関節痛 1 例、背部痛 2 例、咳 1 例、呼吸困難 1 例、発疹 1 例、心停止 1 例、膀胱炎 1 例、血管浮腫増悪 1 例、そう痒 1 例）、2.5mg で 2 例（倦怠感 1 件及び腫瘍疼痛 1 件）であったこと、Grade 3 以上の臨床検査値異常変動の頻度は 0.9%（2/233 例）、その内容は、0.5mg で 1 例（Al-P 上昇）、1mg で 1 例（Al-P 上昇）であった。

以上の結果より、審査センターでは、Grade 3 以上の副作用に関しても適切な処置により対応可能と考えている。

④心・循環器系の有害事象について

審査センターは国内臨床試験で心停止が報告されていることを踏まえ、海外における心・循環器系の有害事象の集計を、再度評価した上で、添付文書において注意を喚起する必要があるか、申請者に見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

国内臨床試験における心・循環器系の有害事象として、心停止と心不全の 2 例が報告されて

いる。心停止の症例はアドリアマイシンの心毒性及び癌全身転移による状態悪化の影響が考えられ、「多分関連なし」とされた。心不全の症例は、僧坊弁閉鎖不全症及び大動脈弁狭窄症を合併していたため、心不全の悪化の影響が考えられ、「関連性なし」とされている。

海外における心・循環器系の有害事象として、13 例（臨床試験 9 例及び自発報告 4 例）が報告されている。臨床試験 9 例の内訳（「年齢/投与量/事象名/因果関係」）は、「89/2.5mg 又は TAM20mg（未開錠）/心肺停止/unlikely」、「73/2.5mg/心原性胸膜炎/unlikely」、「55/2.5mg/心不全/possible」、「66/2.5mg/心性不整脈/unlikely」、「56/2.5mg 又は TAM20mg（未開錠）/急性心筋梗塞/suspected」、「67/2.5mg/心房細動/suspected」、「68/不明又は TAM 不明（未開錠）/心筋梗塞/suspected」、「74/2.5mg/急性心筋梗塞/suspected」、「58/2.5mg/心筋症/suspected」であった。自発報告 4 例の内訳は、「57/0.5mg/心不全、心膜炎、心筋症/unlikely」、「82/0.5mg/心内膜下の心筋梗塞症、両腕に放散する胸痛/unlikely」、「72/不明/急性左室不全/unlikely」、「56/2.5mg/心内膜炎/insufficient」であった。これらの症例は、ほとんどが合併症、既往歴、他剤による影響と考えられ、本剤が関与した可能性は低いものと考えられた。海外症例においても本剤と心・循環器系事象との因果関係は明らかでないと考えられた。以上から、国内及び海外の有害事象を検討した結果、心臓系障害が発現する可能性は低く、米国添付文書及び BPI（英国薬局方情報）にも心臓系障害の記載はないことから、国内臨床試験で報告された心停止という事象は「その他の注意」に記載することで注意喚起したいと考えている。

審査センターは、国内で見られた心停止は原疾患との関連が主に考えられること、海外における試験成績から心臓系障害が発現する可能性は低く、その因果関係も現時点で明らかでないことから、「その他の注意」に記載することで注意喚起し、市販後の副作用発現状況を踏まえ、適切に添付文書に反映することで差し支えないと考えている。

⑤本剤の長期投与に起因する骨粗鬆症について

最近、乳癌の術後補助療法における TAM とアロマターゼ阻害剤との比較試験において、アロマターゼ阻害剤は TAM に比して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。（Lancet 359:2131-9, 2002）このため、アロマターゼ阻害剤である本剤を術後補助療法において長期に使用した場合の安全性について、審査センターは懸念した。また本剤の術後補助療法における有効性を検証した臨床試験成績も発表されていないことから、効能・効果に関する使用上の注意において、「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」との記載をさせた。

なお、長期投与における安全性を維持するという観点からの市販後注意喚起の必要性に関して申請者に照会中である。

有効性に関する原資料の確認

審査センターは、国内試験における奏効例の効果判定に用いた画像診断データの提出を求め、独自に検討を行った結果、有効性の評価において大きな問題はないと判断した。

3. 医薬品機構による承認審査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など）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下記の用法・用量で、以下のような効能・効果に関する使用上の注意及び承認条件を付した上で、本薬を承認することは可能と判断した。

なお、進行・再発乳癌に対する内分泌療法については、現行の科学水準を踏まえると、奏効期間、TTP、全生存期間をも評価しつつ臨床開発を行う必要があると審査センターは考えている。

[効能・効果] 閉経後乳癌

効能・効果に関連する使用上の注意

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。

[用法・用量] 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。

[承認条件] 閉経後乳癌に対する本薬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。

審査報告（２）

平成 14 年 11 月 7 日作成

1. 申請品目

〔販 売 名〕	フェマール、フェマール錠 1mg、フェマール錠 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〕	平成 12 年 7 月 11 日（フェマール、フェマール錠 1mg） 平成 14 年 5 月 28 日（フェマール錠 2.5mg）

2. 審査内容

審査センターは審査報告（１）をもとに専門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。

ホ. 薬理作用に関する資料

1)耐性発現の可能性について

審査センターは、本薬の耐性発現の可能性と機序について、閉経後乳癌に有効性を示す薬剤との交差耐性を含めた説明を求めた。申請者は以下のように説明した。本薬の耐性発現の可能性については現在のところ不明であるが、ヒト乳癌細胞株（MCF-7）にヒトアロマターゼ遺伝子を導入した細胞（MCF-7Ca）をエストロゲンを含まない培地で長期間培養すると、エストロゲン非依存性の変異株（MCF-1Ca）が生じる。この細胞におけるアロマターゼ活性は MCF-7Ca と同程度であり、 17β エストラジオールによる増殖能もあるが、ヌードマウスに移植し、本薬を反復投与することにより本薬に抵抗性となることから、本薬による耐性発現の可能性が示唆される(Proc Am Assoc Cancer Res 42: 236, 2001)。しかし、国内臨床試験（ト-3～6 及びト-9）及び国外臨床試験（ト-10；AR/BC2）において、血漿中エストロゲン濃度はほぼ全例定量値下限付近まで低下していることから、その濃度低下と抗腫瘍効果の相関性は認められず、腫瘍が奏効した後に悪化した例においてもその低下が持続していることから、本剤のアロマターゼ活性阻害作用によるエストロゲン産生抑制作用は持続していると考えられる。従って、病変の悪化と薬剤耐性の関連性について血漿中エストロゲン濃度から検討することは難しいと考える。閉経後乳癌に有効性を示す薬剤と本剤との交差耐性については、エキセメスタン（非可逆的アロマターゼ阻害剤）が本剤等の可逆的アロマターゼ阻害剤に抵抗を示した乳癌患者に有効性を示すことが報告されており（J Steroid Biochem Mol Biol 79: 109-114, 2001）、可逆的アロマターゼ阻害剤と非可逆的アロマターゼ阻害剤には完全な交差耐性が存在する可能性が低いことを示唆している。また、MCF-1Ca 細胞はタモキシフェン（抗エストロゲン剤）により細胞増殖が阻害される（Clin Cancer Res 8: 2378-2388, 2002）こと、本薬とタモキシフェンとの二重盲検群間比較試験において病巣悪化や有害事象等により投薬が中止された場合で、被験者が適切なホルモン療法を希望した場合にクロスオーバー投与可能とした米国 025 試験（添付資料ト-14 公表論文 J Clin Oncol 19:2596-2606,2001）において、本薬先行群の患者においても有効性が示されていることから、本薬とタモキシフェン

ンとの間の交差耐性は低いと考えられる。

審査センターは、交差耐性に関する回答は現時点では妥当と考えるが、本薬耐性発現の可能性については、「腫瘍が奏効した後に悪化した例においても血漿中エストロゲン濃度の低下が持続している」ことから、エストロゲン非依存性腫瘍の増殖や非常に低濃度のエストロゲンに対する高感受性の獲得等により本剤に対する耐性が発現した可能性は否定できないと考える。

ト．臨床試験に関する資料

1)効能・効果について

本剤の効能・効果を、「閉経後乳癌」として一次治療にも使用可能とした審査センターの判断について、国内及び海外の臨床試験で患者選択基準等に相違が認められる点はあるものの、世界的に一次治療に使用可能な薬剤としてのエビデンスがあり広く認識されていることから、専門委員より支持された。しかし、一次治療に対する海外第Ⅲ相試験（添付資料ト-14 試験番号：P025）は厳密な患者選択基準でなされている一方で国内臨床試験（前期第Ⅱ相試験（添付資料ト-3 試験番号 ARI003））及び後期第Ⅱ相試験（添付資料ト-4 試験番号 ARI004）は患者選択基準で一次治療及び二次治療を明確にしておらず、一次治療としての有効性をこれらの試験から評価することは困難であるとの見解も専門委員より出された。

また、効能・効果に関する使用上の注意として「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」とした審査センターの判断は、専門委員より支持された。

ただし、米国の効能・効果では「First-line treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive or hormone receptor unknown locally advanced or metastatic breast cancer」とされており、ホルモンレセプター発現状況に関する制限が設けられていることから、この点を明確にすべきではないかとの専門委員の意見があった。

審査センターは、本邦における乳がん治療に際しては、ホルモンレセプターの発現状況を考慮した治療法が選択されることが一般的であることから特段注意喚起は必要ないと判断した。

2)用法・用量について

本剤の用法・用量を、「1～2.5mg1 日 1 回」とできるとした審査センターの判断について、1mg1 日 1 回と 2.5mg1 日 1 回の使い分けの基準が明確でないという専門委員の意見もあったものの、1mg1 日 1 回及び 2.5mg1 日 1 回はいずれも有効性・安全性が確認されており、世界的に使用されている 2.5mg1 日 1 回が含まれていること、用量選択の余地があり臨床上有用と考えられることから、専門委員に支持された。

なお、審査センターは本剤の 2.5mg 投与の有効性、安全性については市販後臨床試験等による検討が必要であると考えている。（3）市販後臨床試験についての項参照）

3)市販後臨床試験について

市販後臨床試験のデザインを提示するよう求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

米国で実施された本剤とクエン酸タモキシフェンとの無作為化比較試験（P025 試験 添付資料ト-14）の結果を踏まえ、米国においては臨床試験の比較対照薬としてクエン酸タモキシフェンではなく本剤を用いるべきではないかとの議論がなされている（2001 年 9 月 10 日第

68回 Oncologic Drugs Advisory Committee)。しかしながら、本剤の有用性の検証が一試験の成績によることも理由のひとつとして、現時点では本剤のみを比較対照薬と結論することは見送られている。以上の米国での議論及び本邦における抗がん剤のガイドラインを踏まえると、本邦において本剤とクエン酸タモキシフェンを用いた二重盲検比較試験を実施し、P025 試験の再現性について検討することは、本剤の有用性を国際的に更に確立するための試験として十分に意義のあるものと考ええる。なお、具体的な試験デザインについては、本邦における試験実施可能性を踏まえ、乳癌治療領域の専門家・研究者や学会関係者と充分討議し、市販後臨床試験実施計画を立案していきたいと考える。

審査センターは、現時点における対応方針として申請者の回答を了承した。なお、審査センターは、今後、専門家等との議論を踏まえた適切な試験デザインの市販後臨床試験実施が必要であると考えており、本剤について以下の承認条件を付すことが妥当であると判断している。

承認条件

閉経後乳癌に対する本薬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。

4)本剤の長期投与に起因する骨粗鬆症について

アロマターゼ阻害剤が TAM に比較して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(Lancet 359:2131-9,2002)ことを踏まえ、長期使用における安全性を維持するという観点からの市販後の対策について検討するよう求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

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る。また、国外で実施中の術後補助療法に関する臨床試験では骨密度への影響に関する検討が予定されている。今後はこれらの情報を踏まえて、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。

審査センターは、申請者の回答を了承した。

5)海外第Ⅲ相試験の解析について

海外で実施された第Ⅲ相試験（AR/BC2 試験（添付資料ト-10）、AR/BC3 試験（添付資料ト-11）、P02 試験（添付資料ト-12）、P024 試験（添付資料ト-13）、P025 試験（添付資料ト-14））に関して、申請者は Logistic 回帰、Cox 回帰による解析結果を提示しているが、モデルに含まれる変数が多数にのぼることから、専門委員より解析結果の評価にあたっては注意が必要であるとの意見が出された。

審査センターは、回帰モデルに基づかない解析結果、主な背景因子のサブグループにおける集計等を確認した上で、本剤の有効性を評価する上で特段の問題はないと判断した。

6)申請資料と公表論文のデータの齟齬について

- ・ 国内前期第Ⅱ相試験（添付資料ト-3 試験番号 ARI003：公表論文 癌と化学療法 29:551-562, 2002）及び後期第Ⅱ相試験（添付資料ト-4 試験番号 ARI004：公表論文 癌と化学療法 29:729-740, 2002）に関して、申請資料と公表論文との間で奏効率に違いが認められ

たが、公表論文は有効性評価対象例による奏効率を示したものである。なお、審査報告書は適格例による奏効率を示している。

- ・ 第Ⅲ相試験（添付資料ト-10 試験番号 ARBC2：公表論文 J Clin Oncol 16:453-461, 1998）に関して、申請資料と公表論文との間で奏効率及び有害事象発現率に違いが認められたが、申請資料は 19■年■月■日にデータ固定され、奏効率は「0.5mg 群 12.2%（23/188 例）、2.5mg 群 24.1%（42/174 例）及び MA 群 16.4%（31/189 例）」、有害事象発現率は「0.5mg 群 78.7%（148/188 例）、2.5mg 群 85.1%（148/174 例）、MA 群 89.9%（170/189 例）」とされているが、公表論文のデータ固定日は 19■年■月■日であり、奏効率は「0.5mg 群 12.8%（24/188 例）、2.5mg 群 23.6%（41/174 例）及び MA 群 16.4%（31/189 例）」、有害事象発現率は「0.5mg 群 78.2%（147/188 例）、2.5mg 群 85.1%（148/174 例）、MA 群 89.9%（170/189 例）」となっている。
- ・ 第Ⅲ相試験（添付資料ト-13 試験番号 P024：公表論文 J Clin Oncol 19:3808-3816, 2001 及び Ann Oncol 12:1527-1532, 2001）に関して、申請資料と公表論文 J Clin Oncol 19:3808-3816, 2001 との内容は一致しているが、公表論文 Ann Oncol 12:1527-1532, 2001 は途中経過のデータを提示したものであるため申請資料の内容とは一致していない部分がある。
- ・ 第Ⅲ相試験（添付資料ト-14 試験番号 P025：公表論文 J Clin Oncol 19:2596-2606, 2001）に関して、申請資料と公表論文で奏効率及び有害事象発現率に違いが認められたが、申請資料は 20■年■月■日をデータカットオフとした集計を提示したものであり、奏効率は LET 群 32.0%（145/453 例）及び TAM 群 20.9%（95/454 例）、有害事象発現率は LET 群 92.1%（419/455 例）及び TAM 群 89.2%（406/455 例）となっているが、公表論文は 20■年■月■日をデータカットオフとした集計がなされており、奏効率は LET 群 30.2%（137/453 例）及び TAM 群 20.2%（92/454 例）、有害事象発現率は LET 群 90%（408/455 例）、TAM 群 87%（394/455 例）となっている。

7)その他

国内で行われた本剤と塩酸ファドロゾールとの二重盲検群間比較試験（添付資料ト-5 試験番号 ARI005：公表論文なし）の結果、本剤は塩酸ファドロゾールに優ることが示されていることから、本剤承認後の塩酸ファドロゾールの扱いを明確にすべきではないかとの意見が専門委員から出された。

この点について、申請者は本剤承認後適切な移行期間を経て、塩酸ファドロゾールの承認整理をする旨回答しており、審査センターはこの対応が妥当であると判断している。

3. 総合評価

審査センターは、以上の議論を踏まえ、提出された申請内容について、申請の効能・効果を以下のように変更し、さらに下記の効能・効果に関連する使用上の注意及び承認条件を付した上で、本薬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。

[効能・効果] 閉経後乳癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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。

4. 承認条件

閉経後乳癌に対する本薬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。

5. 審査報告(1)の訂正

「ト. 臨床試験の試験成績に関する資料」の項に関して、以下のとおり訂正等を行う。

1)1.提出された資料の概略 1-1.国内試験 (3)第Ⅰ相試験、31 頁 10 行目

「単盲検法により」と記載されているが、誤記であり、この文言を削除する。

2)1.提出された資料の概略 1-1.国内試験 (3)第Ⅰ相試験、31 頁 11 行目

「反復投与」を「食後に反復投与」に訂正する。

3)1.提出された資料の概略 1-1.国内試験 (3)第Ⅰ相試験、31 頁 22 行目

定量限界値 (E1 1.21pg/ml、E2 9.90pg/ml) と記載されているが、E1 9.90pg/ml、E2 1.21pg/ml の誤記である。

4)1.提出された資料の概略 1-1.国内試験 (4)第Ⅰ相試験、31 頁 34 行目

「単盲検法により」と記載されているが、誤記であり、この文言を削除する。

5)1.提出された資料の概略 1-1.国内試験 (5)前期第Ⅱ相試験、33 頁 10 行目

「審査センター注：32 例中 2 例 4 件に」と記載されているが、「15 例 32 件中 2 例 4 件に」の誤記である。

6)1.提出された資料の概略 1-1.国内試験 (5)前期第Ⅱ相試験、33 頁 20 行目

「因果関係が薄い」とされ、継続投与された」と記載されているが、「継続投与された」は誤記であり、「因果関係が薄い」とされた」に変更する。

7)1.提出された資料の概略 1-1.国内試験 (7)高用量投与試験、36 頁 16 行目

「臨床検査値異常変動は 20 例 45 件 65.4% (20/31 例)」を「臨床検査値異常変動は 20 例 45 件 64.5% (20/31 例)」に訂正する。

8)1.提出された資料の概略 1-1.国内試験 (9)長期投与試験、39 頁 23 行目

「死亡例 (投与終了・・・(中略)・・・「関連なし」とされた」との記載は誤記であり、削除する。

9)1.提出された資料の概略 1-2.海外試験 (2)第Ⅲ相試験、40 頁 7 行目

「MA 群 32.2% (61/189 例)」を「MA 群 32.3% (61/189 例)」と訂正する。

10)1.提出された資料の概略 1-2.海外試験 (2)第Ⅲ相試験、40 頁 18 行目

「0.5mg 群 76.1% (144/188 例)、2.5mg 群 82.2% (143/174 例)、MA 群 88.4% (167/189 例)」を「0.5mg 群 78.7% (148/188 例)、2.5mg 群 85.1% (148/174 例)、MA 群 89.9% (170/189 例)」に修正する。(なお、この修正は追跡期間の延長に伴い発現した事象を追加するものである。)

11) 1.提出された資料の概略 1-2.海外試験 (2)第Ⅲ相試験、40 頁 33 行目

「死亡例は、0.5mg 群 2.7% (5/188 例)、2.5mg 群 3.4% (6/174 例)、MA 群 3.2% (6/189 例)、計 17 例であった。本剤群 11 例中 10 例は、原疾患の進行による死亡とされたが、残り 1 例は

呼吸不全で死亡した。」を「死亡例は、0.5mg 群 3.2% (6/188 例)、2.5mg 群 4.6% (8/174 例)、MA 群 3.2% (6/189 例)、計 20 例であった。本剤群 14 例中 11 例は、原疾患の進行による死亡とされたが、残り 3 例は呼吸不全、心不全、心筋梗塞で死亡した。」に修正する。

(なお、この修正は追跡期間の延長に伴い発現した事象を追加するものである。)

12)1.提出された資料の概略 1-2.海外試験 (3)第Ⅲ相試験、41 頁 5 行目

「抗エストロゲン剤による前治療について、「あり (Adjuvant 治療のみを除く)」は 0.5mg 群 69.3% (133/192 例)、2.5mg 群 74.6% (138/185 例)、AG 群 70.2% (125/178 例)、
「Adjuvant 治療のみ」は 0.5mg 群 35.4% (68/192 例)、2.5mg 群 36.8% (68/185 例)、AG 群 40.0% (71/178 例)であった」の記載については、以下に修正する。

「抗エストロゲン剤による前治療について、「あり (Adjuvant 治療のみを除く)」は 0.5mg 群 64.6% (124/192 例)、2.5mg 群 62.7% (116/185 例)、AG 群 60.1% (107/178 例)、
「Adjuvant 治療のみ」は 0.5mg 群 35.4% (68/192 例)、2.5mg 群 36.8% (68/185 例)、AG 群 39.9% (71/178 例)であった」

13)1.提出された資料の概略 1-2.海外試験 (3)第Ⅲ相試験、41 頁 15 行目

「有害事象発現率は、0.5mg 群 71.9% (138/192 例)、2.5mg 群 71.9% (133/185 例)、AG 群 70.2% (125/178 例)であった。」を「有害事象発現率は、0.5mg 群 75.0% (144/192 例)、2.5mg 群 76.2% (141/185 例)、AG 群 71.3% (127/178 例)であった。」に修正する。(なお、この修正は追跡期間の延長に伴い発現した事象を追加するものである。)

14)1.提出された資料の概略 1-2.海外試験 (3)第Ⅲ相試験、41 頁 18 行目

「また、本剤群でみられた Grade3 以上の臨床検査値異常変動は・・・(中略)・・・であった。」の記載に関して以下のとおり訂正する。

- ・ 0.5mg 群で Grade4 において、「ナトリウム上昇・低下 1 例」を「GPT 上昇 1 例」に訂正する。
- ・ 2.5mg 群で Grade3 において、γGTP 上昇「20 例」を「23 例」に訂正する。
- ・ 2.5mg 群で Grade4 において、「ナトリウム上昇・低下 1 例」を削除する。

15)1.提出された資料の概略 1-2.海外試験 (3)第Ⅲ相試験、41 頁 31 行目

「死亡例は、0.5mg 群 1 例、2.5mg 群 4 例、MA 群 2 例であり、いずれも原疾患の進行による死亡とされた」の記載については、以下に修正する。(なお、この修正は追跡期間の延長に伴い発現した事象を追加するものである。)

「死亡例は、0.5mg 群 4 例、2.5mg 群 5 例、AG 群 3 例であった。本剤群 9 例中 6 例は原疾患の進行による死亡とされたが、残りの 3 例は循環障害、胸膜癒着術に伴う合併症、肺浮腫で死亡した」

16)1.提出された資料の概略 1-2.海外試験 (4)第Ⅲ相試験、42 頁 15 行目

「本剤群でみられた Grade3 以上の臨床検査値異常変動は・・・(中略)・・・であった。」の記載において、0.5mg 群の「Grade4 は Al-P 上昇 1 例、カルシウム低下 2 例、γGTP 上昇 13 例、ヘモグロビン上昇・低下 2 例、リンパ球数上昇・低下 43 例、GOT 上昇 4 例、GPT 上昇 2 例、総ビリルビン上昇 1 例、高血糖 7 例」は誤記であり、2.5mg 群の Grade3 の臨床検査値異常変動を示している。一方、2.5mg 群の「Grade3 はカルシウム上昇 1 例、γGTP 上昇 3 例、リンパ球数上昇・低下 10 例、総ビリルビン上昇 2 例、低血糖 1 例」は誤記であり、0.5mg 群の Grade4 の臨床検査値異常変動を示している。

17)1.提出された資料の概略 1-2.海外試験 (4)第Ⅲ相試験、42 頁 26 行目

「肝不全・凝固障害・便秘・死亡・血管浮腫 1 例」の記載において、血管浮腫は末梢浮腫の誤記である。

18)1.提出された資料の概略 1-2.海外試験 (5)第Ⅲ相試験、43 頁 13 行目

「本剤群でみられた Grade3 以上の臨床検査値異常変動は、・・・(中略)・・・総ビリルビン上昇 2 例であった」との記載があるが、誤記であり削除する。

19)1.提出された資料の概略 1-2.海外試験 (6)第Ⅲ相試験、43 頁 30 行目

「抗エストロゲン剤による前治療について、「Adjuvant 治療のみ (2 年以上)」は LET 群 12.8% (58/453 例)、TAM 群 11.2% (51/453 例)、・・・(中略)・・・であった」の記載において、TAM 群の症例数は 453 例と記載されているが、454 例の誤記である。なお、この変更に伴うパーセンテージの変更はない。

20)1.提出された資料の概略 1-2.海外試験 (6)第Ⅲ相試験、44 頁 3 行目

「有害事象発現率は、LET 群 90% (408/455 例)、TAM 群 87% (394/455 例)であった。」を「有害事象発現率は、LET 群 92.1% (419/455 例)、TAM 群 89.2% (406/455 例)であった。」に修正する。(なお、この修正はデータカットオフ日の違いに起因するものである。)

21)1.提出された資料の概略 1-2.海外試験 (7)第Ⅲ相試験、44 頁 17 行目

「肺塞栓症 1 件、脳出血 2 件」を「肺塞栓症 2 件、脳出血 1 件」に訂正する。

22)1.提出された資料の概略 1-2.海外試験 (7)第Ⅲ相試験、44 頁 25 行目

表題において、公表論文なしとしているが、本年の米国臨床腫瘍学会において口演されていることから、以下を追記する。「Proc Am Soc Clin Oncol 21: 34a, 2002 (abstr 131)」

23)1.提出された資料の概略 1-2.海外試験 (7)第Ⅲ相試験、44 頁 32 行目

「「Adjuvant 治療のみ」は LET 群 44.7% (163/356 例)」を「「Adjuvant 治療のみ」は LET 群 45.8% (163/356 例)」に訂正する。

24)2. 審査センターにおける審査の概略 閉経後の進行・再発乳癌に対する本剤の位置付けについて、45 頁 20 行目

「現在、TAM と第三世代のアロマターゼ阻害剤（アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン）が、ホルモンレセプター陽性の閉経後進行・再発乳癌症例に対して同じように有効であり（J Clin Oncol 20: 3317-3327, 2002）、世界的に一次治療（標準療法）薬とされている。」を「現在、TAM と第三世代のアロマターゼ阻害剤（アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン）が、ホルモンレセプター陽性の閉経後進行・再発乳癌症例に対して同じように有効であるとされている（J Clin Oncol 20: 3317-3327, 2002）。」に訂正する。

25)2. 審査センターにおける審査の概略 審査センターが国内において高用量投与試験の追加実施が必要と考えた理由について、47 頁 10 行目

「（前期第Ⅱ相試験）」を「（前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験 1st Part）」に訂正する。

26)2. 審査センターにおける審査の概略 追加臨床試験（臨床薬理試験（添付資料（ト-7 及び 8）、高用量投与試験（ト-9）の結果、48 頁 9 行目

「国内においても 0.5mg、1mg 及び 2.5mg の間で安全性はほぼ同様あること」を「国内においても 0.5mg、1mg 及び 2.5mg の間で安全性はほぼ同様であること」

27)2. 審査センターにおける審査の概略 本剤の安全性について①有害事象の発現頻度について、48 頁 27 行目

「海外の有害事象発現率が、AR/BC2 試験において、0.5mg で 78.7% (148/188 例)、2.5mg で 85.1% (127/154 例)、AR/BC3 試験において、0.5mg で 75.0% (144/192 例)、2.5mg で 76.2% (141/185 例)、臨床試験 (P02 試験) において、0.5mg で 95% (189/199 例)、2.5mg で 97% (196/202 例)、P024 試験において、2.5mg で 57% (89/157 例)、P025 試験において、2.5mg で 90% (408/455 例) であったこと、副作用発現率は、AR/BC2 試験において、0.5mg で 38.3% (72/188 例)、2.5mg で 37.4% (65/154 例)、AR/BC3 試験において、0.5mg で 28.6% (55/192 例)、2.5mg で 33.0% (61/185 例)、臨床試験 (P02 試験) において、0.5mg で 45.2% (90/199 例)、2.5mg で 47.5% (96/202 例)」を「海外の有害事象発現率が、AR/BC2 試験において、0.5mg で 78.7% (148/188 例)、2.5mg で 85.1% (148/174 例)、AR/BC3 試験において、0.5mg で 75.0% (144/192 例)、2.5mg で 76.2% (141/185 例)、臨床試験 (P02 試験) において、0.5mg で 97% (196/202 例)、2.5mg で 95% (189/199 例)、P024 試験において、2.5mg で 57% (89/157 例)、P025 試験において、2.5mg で 92% (419/455 例) であったこと、副作用発現率は、AR/BC2 試験において、0.5mg で 38.3% (72/188 例)、2.5mg で 37.4% (65/174 例)、AR/BC3 試験において、0.5mg で 28.6% (55/192 例)、2.5mg で 33.0% (61/185 例)、臨床試験 (P02 試験) において、0.5mg で 47.5% (96/202 例)、2.5mg で 45.2% (90/199 例)」に訂正する。

28)2. 審査センターにおける審査の概略 本剤の安全性について③有害事象の重篤度 (Grade3 以上の有害事象) について、49 頁 14 行目

「海外臨床試験の Grade 3 以上の有害事象 (臨床症状) 頻度は、36.8% (272/739 例)」を「海外臨床試験の Grade 3 以上の有害事象 (臨床症状) 頻度は、36.9% (273/739 例)」に訂正する。

29) 2. 審査センターにおける審査の概略 本剤の安全性について④心・循環器系の有害事象について、50 頁 16 行目

「BPI (英国薬局方情報)」を「BPI(Basic Prescribing Information)」に訂正する。