

審議結果報告書

平成 23 年 8 月 30 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] フェソロデックス筋注250mg

[一 般 名] フルベストラント

[申 請 者] アストラゼネカ株式会社

[申請年月日] 平成21年12月18日

[審 議 結 果]

平成 23 年 8 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

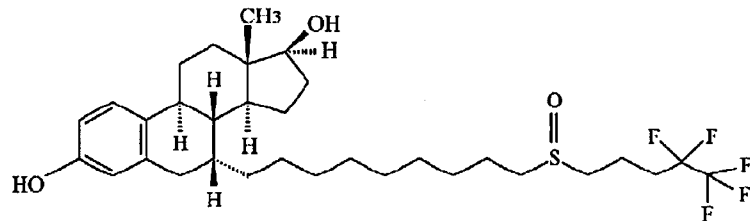
平成23年8月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] フェソロデックス筋注 250mg
[一般名] フルベストラント
[申請者名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成21年12月18日
[剤形・含量] 1筒中にフルベストラント 250mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式: $C_{32}H_{47}F_5O_3S$

分子量: 606.77

化学名:

(日本名) 7 α -[9-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチルスルフィニル)ノニル]エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17 β -ジオール

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

- [特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成23年8月15日

[販売名] フェソロデックス筋注 250mg

[一般名] フルベストラント

[申請者名] アストラゼネカ株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 12 月 18 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の閉経後乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、注射部位反応、血栓・塞栓症及び肝機能障害等については、製造販売後調査において更に検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 閉経後乳癌

[用法・用量] 通常、成人には本剤 2 筒（フルベストラントとして 500mg 含有）を、初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに 1 回、左右の臀部に 1 筒ずつ筋肉内投与する。

審査報告 (1)

平成 23 年 7 月 22 日

I. 申請品目

[販売名]	フェソロデックス筋注 250mg
[一般名]	フルベストラント
[申請者名]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 12 月 18 日
[剤形・含量]	1 筒中にフルベストラント 250mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	閉経後進行・再発乳癌
[申請時用法・用量]	通常、成人には本剤 2 筒（フルベストラントとして 500mg 含有）を、初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに 1 回、左右の臀部に 1 筒ずつ筋肉内投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 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

(1) 本薬の概要

フルベストラント（以下、「本薬」）は、英国 ICI Pharmaceuticals（現 AstraZeneca 社）にて創製された抗エストロゲン剤である。本薬は、類薬のタモキシフェンクエン酸塩（以下、「TAM」）と比較して、エストロゲン受容体に対する部分アゴニスト活性をもたないとされている。本薬を有効成分とする申請品目は、ヒマシ油を溶剤とした長時間作用型の筋肉内注射剤（LA 製剤）（以下、特に断りのない場合は「本剤」）である（「2.<提出された資料の概略> (2) 1) 製剤及び処方」の項参照）。

(2) 開発の経緯等

海外において、1997 年より、抗エストロゲン剤治療後の閉経後乳癌患者を対象として、アナストロゾール（以下、「ANA」）に対する本剤の SD 投与（Standard dose regimen：本剤 250mg を 28 日ごとに筋肉内投与）の無増悪期間（Time to progression、以下、「TTP」）の優越性検証を目的とした 2 つの海外第Ⅲ相試験（9238IL/0020 及び 9238IL/0021 試験）が実施された。当該 2 試験の併合解析の結果、ANA に対する本剤 SD 投与の優越性は検証されなかった。

しかしながら、欧米では、当該試験成績を基に承認申請が行われ、米国では 2002 年 4 月に「FASLODEX is indicated for the treatment of hormone receptor positive metastatic breast cancer in postmenopausal women with disease progression following antiestrogen therapy.」を効能・効果として、EU では 2004 年 3 月に「Faslodex is indicated for the treatment of postmenopausal women with estrogen receptor positive, locally advanced or metastatic breast cancer for disease relapse on or after adjuvant anti-estrogen therapy or disease progression on therapy with an anti-estrogen.」を効能・効果として、本剤 SD 投与の用法・用量が承認された。

また、EU での承認時に、欧州医薬品庁（European Medicines Agency、以下、「EMA」）より、SD 投与よりも高用量での検討を行うことが承認条件として付されたことに基づき、内分泌療法施行後の閉経後乳癌患者を対象に、本剤 HD 投与（High dose regimen：本剤 500mg を 1 日目、14 及び 28 日後に投与し、その後 28 日ごとに筋肉内投与）の有効性及び安全性を検討する海外第Ⅲ相試験（D6997C00002 試験）が 2005 年 2 月より実施された。D6997C00002 試験成績に基づき、米国及び EU では 20 年 月に、本剤の用法・用量を SD 投与から

第一工程： [redacted] の合成；
[redacted] に [redacted] 及び [redacted]
を加えた後、[redacted] を加えて反応を開始する。 [redacted] を
数回に分けて加え、反応溶液を冷却し、 [redacted]
([redacted]) を得る。

[redacted] の合成；
[redacted] の溶液に [redacted] 及び [redacted] を加える。混
合物を加温し、 [redacted] を加え、続いて [redacted] を加える。な
お、第 [redacted] ロット以降は、 [redacted] ではなく、前回のロ
ットで残した [redacted] ([redacted]
[redacted]) (機構注：「 [redacted]
[redacted] 」は、「 [redacted] ロット用」であることを示しているものであり、 [redacted]
[redacted] と同一化合物である。) を使用し、 [redacted] 及び [redacted]
を加え、混合物を加温する。

[redacted] の合成；
[redacted] を [redacted]
[redacted] に少量ずつ加える。添加完了後、混合物を冷却する。

[redacted] の合成；
[redacted] の [redacted] 溶液から [redacted] を除去し、 [redacted] に
加える。混合物を [redacted] °C に冷却し、 [redacted] を加えて攪拌後、 [redacted]
[redacted] の [redacted] 溶液を加える。 [redacted] の [redacted] 溶液を加えて反応を終結させ
た後、混合物を加温し、水で希釈する。 [redacted] を留去し、 [redacted] で抽出操
作を行った後、抽出液をろ過し、有機層を分離する。有機層を [redacted]
溶液で洗浄し、 [redacted] ([redacted]
[redacted]) の [redacted] 溶液を得る。

第二工程： [redacted] の合成；
保存中に生じた水層を分離した後、 [redacted] 及び残存する水を [redacted]
[redacted] 溶液から留去し、 [redacted] に置換する。 [redacted]、 [redacted]
[redacted] 及び [redacted] の [redacted] 溶液を調製し、反応混合物を [redacted] °C に保
ちながら [redacted] 溶液に [redacted] 時間かけて加える。その後、 [redacted] を
添加し、混合物を [redacted] °C で攪拌する。冷却した [redacted] の [redacted] 溶液を加え
て [redacted] を析出させ、 [redacted] で抽出する。 [redacted] を [redacted] °C で加え、
攪拌する。析出した [redacted] を [redacted] °C でろ過除去する。水層を分離し、有機層を水で洗
浄した後、加温した [redacted] 溶液で洗浄し、 [redacted]
[redacted] ([redacted]
[redacted]) の [redacted] 溶液を得る。

[redacted] の合成；
[redacted] 溶液から [redacted] を留去し、 [redacted] に置換
する。 [redacted] 溶液を加え、 [redacted] °C 以上で攪拌 (加水分解) する。反
応後、 [redacted] 溶液から [redacted] で不純物を除去する。 [redacted] を [redacted]
[redacted] 溶液に加え、 [redacted] を留去する。残留物を [redacted] と水で分配し、
水層を分離し、有機層を蒸留により濃縮し、 [redacted]

()
の 溶液を得る。

第三工程： の合成；
及び を含む 溶液に 溶液を加え、
℃で攪拌する。 で希釈し、過剰の を の
溶液で分解する。 の 溶液を加え、混合物をろ過
した後、水層を分離し、得られたフルベストラントの有機溶液を で洗浄
する。有機層を蒸留して水分を除去し、 ()
()を得る。

回目の晶析操作；
有機溶液をろ過し、蒸留濃縮する。溶液を冷却し、結晶を得る。
を種晶として加え、冷却後、時間保つ。必要に応じて晶析操作を
繰り返す。結晶は冷却した で洗浄した後、加温した で溶
解する。

の晶析操作；
以下の操作を回繰り返す。
溶液を蒸留濃縮し、冷却し、時間保つ。必要に応じて、混合物を再び加温し、
晶析操作を繰り返す。結晶をろ過した後、加温した で溶解する。

第四工程： ；
加温したフルベストラントの 溶液をろ過し、蒸留濃縮する。溶液を
℃まで冷却し、 を種晶として加え、冷却する。結晶
をろ過し、 で洗浄し、乾燥する。

第五工程： フルベストラントの包装；
フルベストラント精製品をポリエチレン袋に入れて密封し、乾燥剤を入れた容
器に入れる。

② 重要工程及び重要中間体の管理

重要工程として、原薬の主要骨格を形成する第 工程、並びに不純物の生成を管理して
いる第 工程及び第 工程が設定されている。

重要中間体として、第 工程における 及び
、並びに第 工程における が設定され、管理されている。

③ 原材料の管理

出発物質の管理項目として、 は、性状、確認試験（IR又は
NIR）、定量（ガスクロマトグラフィー）、有機不純物（ガスクロマトグラフィー）、水分
が設定されている。また、 は、性状、確認試験（IR又はNIR）、
定量（液体クロマトグラフィー）、有機不純物（液体クロマトグラフィー）、旋光度、水
分が設定されている。

3) 原薬の管理

本薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、旋光度、純度試験（有
機不純物、異性体比、残留溶媒）、水分、強熱残分、微生物限度及び定量法が設定されて
いる。

4) 原薬の安定性

本薬の安定性試験成績は、AstraZeneca UK Ltd. (英国Macclesfield) にて実生産スケールで製造された4ロット (■■■■、■■■■、■■■■ 及び ■■■■) のデータが提出された。実施された安定性試験における保存条件及び保存期間は以下のとおりである。

試験	安定性試験における試験条件				保存期間
	保存条件			保存形態	
	温度	湿度	光		
長期保存試験	5℃	—	—	二重ポリエチレン袋 (タイ止め)	60カ月
加速試験	25℃	60% RH	—	/ファイバー容器 (乾燥剤入り)	36カ月
苛酷試験 (温度及び湿度)	40℃	75% RH	—	二重ポリエチレン袋 (タイ止め) /ファイバー容器	6カ月
苛酷試験 (光)	—	—	曝光	無色シャーレ	総照度120万lx・h、 総近紫外放射エネルギー200W・h/m ²

長期保存試験の結果、各試験項目について、試験開始時から経時変化は認められなかった。

加速試験の結果、試験開始時から、有機不純物 (有機不純物A*、個別規格設定しない他の不純物の最大値、有機不純物総量) の経時的な増加 (各最大約■■■■%、■■■■%、■■■■%の増加) が認められた。その他の試験項目については、試験開始時から変化は認められなかった。

苛酷試験 (温度及び湿度) の結果、試験開始時から、有機不純物 (有機不純物A*、個別規格設定しない他の不純物の最大値、有機不純物総量) の経時的な増加 (各最大約■■■■%、約■■■■%、■■■■%の増加) が認められた。

苛酷試験 (光) の結果、光に対して安定であった。

以上の結果から、本薬を二重ポリエチレン袋で包装し、2~8℃で保存するとき、リテスト期間は5年と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

製造販売用製剤であるフェソロデックス筋注250mg (以下、「本剤」) は、ヒマシ油を■■■■とした非水溶性のLA製剤であり、プレフィルドシリンジ2筒を1セットとして2次包装されている。本剤の処方下表のとおりである。

本剤の処方			
成分名	規格	配合目的	分量 (mg/mL)
フルベストラント	別紙規格	有効成分	50
エタノール	日局	■■■■	100
ベンジルアルコール	日局	■■■■	100
安息香酸ベンジル	日局	■■■■	150
ヒマシ油	日局	■■■■	適量
合計5mL			

2) 製剤設計

本薬は、経口投与時のバイオアベイラビリティが低かったこと、及び静脈内投与時の消失半減期が短かったことから、筋肉内注射剤としての開発が進められた。

初期の臨床試験においては、アルコールを添加剤とした短時間作用型の筋肉内注射剤 (SA製剤) の検討が行われ、静脈内投与と比較して本薬の血漿中濃度推移の緩やかな延長が認められた。しかしながら、長時間にわたり血漿中本薬濃度を維持するために頻回投与や高

用量投与が必要となることから、その後、植物油を添加剤としたLA製剤の検討が行われた。

本剤に用いられている添加物は、有効成分であるフルベストラントの溶解性、*in vivo*での薬物放出特性及び製剤学的忍容性、並びに適合性を基に選択された。

ヒマシ油は、注射剤に使用される植物油の中でも本薬に対する溶解度が高く、*in vivo*試験において、1カ月にわたって薬物放出を制御することが示されたため、本剤の[]として選択された。また、ベンジルアルコール、エタノール及び安息香酸ベンジルが、本薬の溶解性を高めるために[]として選択された。なお、当該製剤について、冷蔵(4℃)保存条件下で溶解性を検討した結果、沈殿は認められなかった。

3) 製造方法

本剤は、以下の6工程により[](ドイツ)において製造され、包装・表示・保管等はアストラゼネカ株式会社 米原工場(滋賀県)において実施される。

また、第[]工程([]、[]及び[])、第[]工程([])、及び第[]工程([]・[])が重要工程として位置付けられている。

[](ドイツ)

第一工程：[]

混合ベッセルにて、[]、[]及び[]を攪拌溶解する。

第二工程：[]

[]を加えて混合し、攪拌する。

第三工程：[]、[]及び[]

[]を約[]回に分けて加え、均一になるまで攪拌し、混合ベッセル内を[]置換する。

第四工程：[]

薬液は孔径[] μm の無菌フィルターを用いてろ過滅菌し、滅菌した[]を充滿した別のベッセルに移す。ベッセル内をろ過滅菌した[]で置換し、密閉する。

第五工程：[]

薬液は孔径[] μm の無菌フィルターを通しヘッダータンクに移す。孔径[] μm の無菌フィルターは充填機のヘッダータンクに装着する。

第六工程：[]・[]

シリコン処理及び脱ピロジェン済みのシリンジにろ過滅菌した[]を流し、[]した薬液を充填する。シリンジ内の薬液に[]を充填し、滅菌済みストップパーを挿入し、封着する。

アストラゼネカ株式会社 米原工場

第一工程：[]、包装・表示・保管及び試験

[]に[]を装着し、表示し、紙箱に入れる。保管し、試験する。

4) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、含量、性状(外観)、確認試験(IR法)、純度試験(分解生成物)、採取容量(リアルタイムリリース試験)、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、[]、[]及び[]含量、並びに定量法が設定されている。

なお、承認申請時、本剤の採取容量試験については、以下に示す理由から、規格及び試

2) システム適合性試験用フルペストラント

システム適合性試験用フルペストラントの規格及び試験方法として、含量（液体クロマトグラフィー）及び性状が設定されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討の結果、本剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 異性体について

本薬の硫黄原子を不斉中心とした異性体については、規格及び試験方法として管理されている一方、 \blacksquare 位の炭素を不斉中心とした異性体（ α -異性体及び β -異性体）は、規格及び試験方法として設定されていないことから、機構は、本薬の異性体の管理方法について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は、製造工程において、 β -異性体を除去するための晶析操作を計 \blacksquare 回（ \blacksquare ） \blacksquare 工程にて \blacksquare 回及び \blacksquare 工程にて \blacksquare 回）実施しており、精製工程の頑健性は、ロット分析により確認している。

機構は、各晶析操作後における β -異性体残存量を確認し、申請者の回答を了承した。

(2) 採取容量試験の設定について

申請者は、日本薬局方において、注射剤の規格として求められている採取容量試験について、第 \blacksquare 工程（ \blacksquare ・ \blacksquare ）において工程管理試験を実施することで、代替可能と説明している（「<提出された資料の概略> (2) 4) 製剤の管理」の項参照）。

機構は、採取容量試験を製剤の規格及び試験方法として設定せず、工程管理試験とした詳細な理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

第 \blacksquare 工程（ \blacksquare ・ \blacksquare ）では、シリンジのデッドボリューム及び充填設備の変動性を考慮し、シリンジから薬液5mLを排出することを保証するため、充填量の目標値±標準誤差を \blacksquare ± \blacksquare mLとして、管理することとしている。また、第 \blacksquare 工程の工程管理として、採取容量試験（ \blacksquare 試験法による）を行うこととしている。したがって、第 \blacksquare 工程の工程管理試験を実施し、GMP管理の一環として注射剤の内容量を保証することで、最終製剤での採取容量試験に代替することは可能と判断した。

機構は、工程内で採取容量試験を実施することは可能と判断した。ただし、工程管理における採取容量を \blacksquare 試験法で実施している旨、及び規格及び試験方法として採取容量試験を設定した上で、本試験はリアルタイムリリース試験として実施する旨を申請書に明記するよう指示した。申請者はこれに従う旨を回答した。

(3) 新添加物について

本剤には、筋肉内投与における使用前例量を超える新添加物であるエタノール及びベンジルアルコールが \blacksquare として、並びにヒマシ油が \blacksquare として含有されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

いずれの添加物についても日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性については問題ないと判断した。

2) 安全性について

提出された資料を基に検討を行った結果、エタノール及びベンジルアルコールについては、酪酐作用等の中枢神経系への影響が懸念されたものの、本薬投与後の各添加物の血漿

中濃度に基づく考察や臨床試験成績より、中枢神経系への影響が臨床的に問題となる可能性は極めて低いものと判断し、いずれの添加物についても、今回の使用量において全身的な安全性上の問題点が起きる可能性は極めて低いものと判断した。

ただし、投与局所においては、いずれの添加物についても刺激性や組織傷害性を有する可能性が示唆されており、当該添加物については、本剤と同様に間歇投与を行う等、刺激が累積しない用法に限って使用は許容されるべきであり、一般的な使用前例としては取り扱わないことが妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

*in vivo*での効力を裏付ける試験では、長時間作用型のLA製剤と本薬の薬物動態が類似した落花生油溶液を溶剤として用いられた製剤が使用され、また安全性薬理試験では、短時間作用型のSA製剤が用いられた。

(1) 効力を裏付ける試験

1) ヒト乳癌由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (報告書ANIMAL PHARMACOLOGY)

in vitro:

エストロゲン受容体 (以下、「ER」) 陽性のヒト乳癌由来MCF-7細胞株に対する本薬 (0.1~10,000nmol/L) 及び4-ヒドロキシタモキシフェン (0.1~1,000nmol/L) の増殖抑制作用が比較検討された。本薬及び4-ヒドロキシタモキシフェンは、ともに濃度依存的に細胞増殖を抑制し、IC₅₀値はそれぞれ0.31nmol/L及び1,000nmol/L超であった。また、本薬10nmol/L処理中のMCF-7細胞株に17-β-エストラジオール (以下、「E2」) (0.001~10nmol/L) を添加した場合、E2濃度依存的に本薬の細胞増殖抑制作用は減弱し、10nmol/L添加時には本薬による細胞増殖抑制作用は認められなくなった。一方、本薬 (0.1~10,000nmol/L) は、ER陰性のヒト乳癌由来BT20細胞株に対して、最高濃度検討濃度まで細胞増殖抑制作用を示さなかった。

申請者は、上記の結果を基に、以下のように説明している。

E2添加及びBT20細胞株を用いた検討の結果から、MCF-7細胞株で認められた本薬の細胞増殖抑制作用は、本薬の抗エストロゲン作用によるものと考えられる。また、本薬の細胞増殖抑制作用が、4-ヒドロキシタモキシフェンより強力であった理由として、本薬が4-ヒドロキシタモキシフェンとは異なり、ERに対し部分アゴニスト作用を示さないこと (「(1) 2) 作用機序」の項参照) が考えられる。

in vivo:

MCF-7細胞株を皮下移植した雌性ヌードマウス (エチニルE2 1µg/mLを含む飲水を自由摂取) に対して、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、既定の腫瘍径に達した時点から、本薬 (5mg、単回皮下) 又はTAM (1日1回10mg/kg、4週間連日経口) が投与された。1週間ごとに腫瘍体積が算出され、被験薬投与開始時の値に対する割合が算出された (下表)。

本薬及びTAMの腫瘍増殖抑制作用 (*in vivo*)

投与群	投与開始時の体積に対する割合 (%)			
	1週間後	2週間後	3週間後	4週間後
対照 (無処置)	130±13	123±17	194±56	250±72
本薬	86±9 ^{*1}	85±6 ^{*1}	69±6 ^{*1}	61±7 ^{*1}
TAM	82±11 ^{*2}	71±11 ^{*1}	41±5 ^{*1}	40±8 ^{*1}

平均値±標準誤差、n=5~8、*1: 対照群に対してp<0.05、*2: 対照群に対してp<0.01 (すべてStudent's-t検定)

申請者は、本薬単回投与により対照群と比較して有意な腫瘍増殖抑制が認められ、その

腫瘍増殖抑制作用はTAMの4週間連日経口投与と同程度であることが示されたと説明している。

また、ER陽性のヒト乳癌由来腫瘍Br10の腫瘍片を皮下移植した雌性ヌードマウスに対して、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍片1~2mm³を移植 (Day 1) し、Day 1に本薬 (5mg、単回皮下)、又はDay 1からTAM (1日1回10mg/kg、8週間連日経口) が投与され、腫瘍体積が算出された (下表)。なお、Day53において、いずれの群でも、約3分の2の個体に計測可能な腫瘍が形成されていることが確認されている。

本薬及びTAMの腫瘍増殖抑制作用 (*in vivo*)

投与群	腫瘍体積 (mm ³)		
	Day 53	Day 73	Day 94
対照 (無処置)	101±22	245±63	454±143
本薬	24±6 ^{*1}	73±23 ^{*1}	171±76
TAM	55±17	78±21 ^{*1}	198±47

平均値±標準誤差、n=10~16 (Day 53に計測可能な腫瘍が確認されなかった動物も含む)、*1: 対照群に対してp<0.05 (Student's-t検定)

申請者は、上記の結果を基に、Br10腫瘍に対して、本薬単回投与により、対照群と比較して有意な腫瘍増殖抑制作用、かつTAM 8週間連日経口投与と同程度の腫瘍増殖抑制作用が示されたと説明している。

2) 作用機序 (報告書ANIMAL PHARMACOLOGY)

①ERに対するE2結合阻害活性

ラット子宮から調製したERを用いて、³H標識E2 (5nmol/L) 特異的結合に対する本薬の結合阻害活性が検討された。本薬又はE2は、いずれも濃度依存的に阻害作用を示し、IC₅₀値はそれぞれ9.35及び8.32nmol/Lであった。

申請者は、³H標識E2の特異的結合に対するE2の阻害活性を1とした時の本薬の相対的阻害活性が0.89であること、及び公表論文 (J Steroid Biochem 1988; 31: 645-53) で示されているTAMの相対的阻害活性が0.025であることから、本薬のERへの結合親和性は、E2と近似し、また、TAMより高いと説明している。

②細胞周期に及ぼす影響

本薬 (0.4、1、2、4及び10nmol/L) 又はTAM (0.4、1、2及び4µmol/L) のE2 0.1nmol/L存在下におけるMCF-7細胞株の細胞周期に及ぼす影響が、フローサイトメトリー法により検討された。溶媒対照と比較して、本薬及びTAM処理によりG0/G1期の細胞の割合が増加した。また、細胞周期が進行している細胞の割合は、溶媒対照では82%であったのに対し、本薬10nmol/L及びTAM 4µmol/Lではそれぞれ7%及び37%であった。

申請者は、TAMと比較して本薬で細胞周期を停止する作用が強力であった理由として、ERに対するTAMの部分アゴニスト作用による可能性が考えられると説明している。

③抗エストロゲン作用

本薬のエストロゲン様作用及び抗エストロゲン作用が、種々の動物の子宮重量等への影響を指標として検討された。

i) 卵巣摘出成熟マウス

卵巣摘出成熟マウスに、本薬 (0.1、0.3、1.0及び3.0mg/kg) が単独で、又は安息香酸E2 (0.1µg/body) との併用で1日1回、3日間皮下投与され、最終投与24時間後の子宮重量が測定された。各個体の子宮重量は体重補正され、以下の式により、子宮重量増加率及び子宮重量増加抑制率が算出された (下表)。

$$\text{子宮重量増加率 (\%)} = \frac{\text{本薬単独投与群の値} - \text{溶媒対照群の値}}{\text{E2 単独投与群の値} - \text{溶媒対照群の値}} \times 100$$

$$\text{子宮重量増加抑制率 (\%)} = 1 - \frac{\text{E2 及び本薬投与群の値} - \text{溶媒対照群の値}}{\text{E2 単独投与群の値} - \text{溶媒対照群の値}} \times 100$$

卵巣摘除成熟マウスの子宮重量に及ぼす影響

投与群	本薬単独投与群		本薬及び安息香酸E2併用投与群	
	子宮重量 (mg/体重100g)	子宮重量増加率 (%)	子宮重量 (mg/体重100g)	子宮重量増加 抑制率 (%)
溶媒対照	87.5±2.5	—	389.1±24.5	—
本薬	0.1mg/kg	ND ^{*1}	333.9±13.0	18.3±4.3
	0.3mg/kg	ND ^{*1}	253.7±10.9 ^{*2}	45.9±3.6
	1.0mg/kg	ND ^{*1}	161.2±13.1 ^{*3}	75.6±4.3
	3.0mg/kg	94.4±5.4	2.3±4.0	97.9±6.4 ^{*3}

平均値±標準誤差、n=5、*1：未測定、*2：E2単独群に対してp<0.05、*3：E2単独群に対してp<0.001 (*2及び*3ともにStudent's *t*-検定)

本薬は、子宮重量増加作用を示さなかった。また、安息香酸E2に惹起された子宮重量増加に対して用量依存的に抑制作用を示し、そのED₅₀値は0.36mg/kgであった。

ii) 幼若ラット

幼若ラットに、本薬 (0.025、0.05、0.1、0.2及び0.5mg/kg、皮下) 単独で、又は安息香酸E2 (0.5µg/body、皮下) との併用で1日1回、3日間投与され、最終投与24時間後の子宮重量から、子宮重量増加率及び子宮重量抑制率が算出された (下表)。また、TAM 1mg/kgで惹起された子宮重量増加に対しても、本薬 (0.5、1、2.5、5及び10mg/kg、皮下) は用量依存的に抑制作用を示した。

幼若ラットの子宮重量に及ぼす影響

投与群	本薬単独投与群		本薬及び安息香酸E2併用投与群	
	子宮重量 (mg/体重100g)	子宮重量増加率 (%)	子宮重量 (mg/体重100g)	子宮重量増加 抑制率 (%)
溶媒対照	43.4±2.0	—	237.1±14.2	—
本薬	0.025mg/kg	41.1±1.2	195.0±16.3 ^{*3}	21.7±8.4
	0.05mg/kg	40.1±1.3	146.7±7.0 ^{*3}	46.7±3.6
	0.1mg/kg	37.8±2.7	110.9±10.5 ^{*3}	65.2±5.4
	0.2mg/kg	35.0±2.6 ^{*1}	70.2±12.4 ^{*3}	86.2±6.4
	0.5mg/kg	32.8±1.7 ^{*2}	−5.5±0.9	36.6±2.4 ^{*3}

平均値±標準誤差、n=5、*1：溶媒対照群に対してp<0.05、*2：溶媒対照群に対してp<0.01、*3：E2単独投与群に対してp<0.001 (すべてStudent's *t*-検定)

本薬は、子宮重量増加作用を示さなかった。また、安息香酸E2に惹起された子宮重量増加に対して用量依存に抑制作用を示し、そのED₅₀値は0.066mg/kgであった。

iii) 卵巣摘出成熟ラット

卵巣摘出成熟ラットに本薬 (0.03、0.1、0.3及び1mg/kg) が単独で、又は安息香酸E2 (0.5µg/body) と併用で1日1回3日間皮下投与され、子宮重量が測定された。幼若ラットと同様、本薬は子宮重量増加作用を示さず、安息香酸E2に惹起された子宮重量増加に対し抑制作用を示し、そのED₅₀値は0.07mg/kgであった。

iv) 成熟ラット

成熟ラットに本薬 (0.03、0.1、0.3及び1mg/kg) が1日1回14日間皮下投与又は1日1回28日間筋肉内投与され、子宮重量、体重、血漿中ゴナドトロピン (黄体形成ホルモン及び卵胞刺激ホルモン) 濃度、血漿中プロラクチン濃度、大腿骨総骨密度 (湿重量/容積) 及び骨密度 (灰化重量/容積) が測定された。本薬投与群において、用量依存的に子宮重量が減少した。また、陽性対照の卵巣摘出群で認められた体重増加、ゴナドトロピン上昇及び総骨密度又は骨密度低下は、本薬投与群では認められなかったが、本薬の最高量投与群では、プロラクチン濃度の減少が認められた。

申請者は、抗エストロゲン剤投与により発現が予想される、血漿中ゴナドトロピン上昇、体重増加等のネガティブフィードバックによる影響が、本薬投与群で認められなかった理由について、本薬は血液-脳関門を通過しないことから中枢神経系への移行が少ないこと、及び臓器ごとに抗エストロゲン剤の感受性が異なることが考えられると説明している。

v) 卵巣摘出成熟サル

卵巣摘出成熟サルを用いて、安息香酸E2投与により惹起された子宮内膜及び子宮筋層の容積の増加に対する、本薬の抑制作用が検討された。本薬 (2.5、4及び5mg/kg) 単回筋肉内投与により、安息香酸E2投与による子宮内膜及び子宮筋層の容積の増加は抑制され、その持続期間は用量依存的に延長した。

また、卵巣摘出成熟サルに本薬 (4mg/kg) が4週間ごとに筋肉内投与され、子宮内膜及び子宮筋層の容積、並びに血漿中本薬濃度が測定された。血漿中本薬濃度の低下に伴い子宮内膜及び子宮筋層の容積増加が認められた。

申請者は、上記の結果を基に、本薬の子宮に対する作用は可逆的であることが示唆されたと説明している。

④本薬の作用機序に関する申請者の考察

申請者は、上記の①から③における検討結果及び公表論文を基に、本薬の作用機序について以下のように説明している。

E2を含むエストロゲンは、転写因子であるER (AF1及びAF2の2つの領域を有している) に特異的に結合し、①ERからの受容体結合タンパク (HSP90) の乖離、②ERの二量体化及び核内への移行、③二量体ERのエストロゲン応答配列 (ERE) への結合、④ERの2カ所の転写活性化領域 (AF1及びAF2) による転写活性化、を引き起こす。

本薬は、ERに結合することで、エストロゲンによるERの二量体化の阻害 (Mol Cell Biol 1999; 19: 1002-15)、核への局在の低下 (Mol Cell Biol 1999; 10: 471-86)、ERタンパク量の分解速度上昇による減少 (Cancer Res 1996; 56: 2321-30)、ERのEREへの結合の低下 (J Biol Chem 1997; 272: 11384-91)、AF1及びAF2の活性化阻害 (J Clin Oncol 2000; 18: 3172-86) を引き起こす。その結果、本薬は、エストロゲン感受性遺伝子 (エストロゲンにより転写が誘導され、発現が上昇する*igf-1*、*c-fos*等) の発現を抑制し (Cancer Res 1993; 53: 5585-8, Cancer Res 1997; 57: 2547-9)、乳癌細胞の増殖を抑制すると考えられている。

3) その他 (報告書ANIMAL PHARMACOLOGY)

①代謝物の抗エストロゲン作用

非臨床薬物動態試験で同定された本薬の5種類の代謝物 (9'-スルホン体、3-硫酸抱合体、17-グルクロン酸抱合体、17-ケトン体、及び3-グルクロン酸抱合体) を、E2を補充した幼若ラットに1日1回3日間皮下投与した際の子宮重量増加抑制率が検討された。9'-スルホン体0.2mg/kg投与時の子宮重量増加抑制率は75.9%であり、同用法で投与された未変化体0.2mg/kgの子宮重量増加抑制率86.2%と同程度の抗エストロゲン作用を示した。3-硫酸抱合体、17-グルクロン酸抱合体、17-ケトン体及び3-グルクロン酸抱合体 (いずれも10mg/kg投与) の子宮重量増加抑制率は16.6%、37.4%、107.8%及び91.0%であった。抗エストロゲン作用の

強い17-ケトン体及び3-グルクロン酸抱合体について、より低用量で検討した結果、抗エストロゲン作用の概略のED₅₀値は0.3mg/kg及び1~10mg/kgの間であった。

申請者は、i) 9'-スルホン体はヒト血漿中からは検出されていないこと（「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 7) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.5: 9238IL/0021試験)」の項参照）、ii) 17-ケトン体のヒト血漿中濃度は最高でも未変化体の半分程度であり、未変化体のED₅₀値 (0.066mg/kg) との比較（「(1) 2) ③ ii) 幼若ラット」の項参照）から、ヒトにおける抗エストロゲン作用に対する寄与は最大で未変化体の11%程度と考えられることから、本薬の代謝物が薬効発現に寄与する可能性は低いと説明している。

②ジアステレオマーの薬理作用

本薬は、側鎖の硫黄原子の絶対配置が異なる2つのジアステレオマー（スルホキシドA及びスルホキシドB）の混在物であるため（「2.<提出された資料の概略> (1) 1) ②構造決定」の項参照）、各ジアステレオマーの薬理作用が本薬と比較検討され、結果は以下のとおりであった。

- ERに対する親和性
ERに対する³H標識E2の特異的結合に対して、本薬、スルホキシドA及びスルホキシドBは、濃度依存的な阻害作用を示し、そのIC₅₀値は、13.3、17.5及び11.6nmol/Lであった。
- ヒト乳癌由来細胞株に対する増殖抑制作用
本薬、スルホキシドA及びスルホキシドBは、E2添加時のMCF-7細胞株に対し濃度依存的に増殖抑制作用を示し、そのIC₅₀値は、8.8、10.5及び5.9nmol/Lであった。
- エストロゲン作用及び抗エストロゲン作用
本薬、スルホキシドA及びスルホキシドB (0.5及び5mg/kg、皮下投与) は幼若ラットの子宮重量増加作用を示さなかった。安息香酸E2 (0.5µg/kg、皮下投与) 惹起による子宮重量増加を本薬、スルホキシドA及びスルホキシドBは用量依存的に抑制し、そのED₅₀値は0.055、0.068及び0.042mg/kgであった。

申請者は、上記の検討結果を踏まえ、以下のように説明している。

各ジアステレオマーも、本薬と同様の活性を有することが示された。また、本薬とスルホキシドA及びスルホキシドBの活性を比較した結果、MCF-7細胞株に対する増殖抑制作用においてのみ、スルホキシドBで本薬に比較して統計学的な有意差が認められたが、活性差は小さく、生物学的に意義のある差ではない。

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用（報告書TSM1161、TSM1162、TSM1163、TSR3026、TSR3027、TSR3028）

①一般症状及び行動に対する作用

雄性マウス（各群6匹）に対して本薬1、5及び20mg/kgが単回皮下投与され、一般症状及び行動に対する影響がIrwin法で検討された。本薬群では投与前と比較して瞳孔径の変化（散瞳・縮瞳）等の事象が認められた。

申請者は、本薬投与群で認められた所見は溶媒対照群でも認められており、本薬の一般症状及び行動に及ぼす影響は、臨床使用時に懸念すべき事象でないと説明している。

②その他の検討

雄性ラット（各群8匹）に本薬1、5及び20mg/kgが単回筋肉内投与され、自発運動量、歩行量及び立ち上がり運動量がVarimex法で測定された。本薬20mg/kg投与時に、溶媒対照群に比較してすべての測定パラメータの有意な増加が認められた。

申請者は、ラットに運動量の亢進作用が認められなかった5mg/kg投与時の本薬C_{max}

(574ng/mL) (「(iii) <提出された資料の概略> (2) 1) ①ラット1カ月筋肉内又は腹腔内投与毒性試験」の項参照) は、乳癌患者の臨床使用時のC_{max} (37.5ng/mL) の約14倍であることから、20mg/kgで認められた所見が臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと説明している。

雄性ラット (各群8匹) に本薬1、5及び20mg/kgが単回筋肉内投与され、体温が測定された。本薬投与時に、溶媒対照群に比較して有意な変化は認められなかった。

雄性マウス (各群8匹) に本薬1、5及び20mg/kgが単回皮下投与され、ペンチレンテトラゾール (10mg/mL) 誘発痙攣に及ぼす影響が検討された。本薬投与時に、溶媒対照群に比較してペンチレンテトラゾール誘発痙攣の痙攣誘発用量及び発作潜時に、有意な変化は認められなかった。

雄性マウス (各群6~8匹) に本薬1、5及び20mg/kgが単回皮下投与され、ヘキソバルビタール誘発睡眠に及ぼす影響が検討された。本薬投与時に、溶媒対照群に比較して有意な変化は認められなかった。

雄性マウス (各群7~8匹) に本薬1、5及び20mg/kgが単回筋肉内投与され、侵害受容反応に対する影響がtail-flick法にて検討された。本薬投与時に、溶媒対照群に比較して有意な変化は認められなかった。

申請者は、上記の結果を踏まえ、中枢神経系に対する本薬の作用は認められないと説明している。

2) 心血管系に対する作用 (報告書0133SZ、TSZ7、TSD1092)

ヒトether-a-go-go関連遺伝子 (hERG) を発現するチャイニーズハムスター卵巣由来CHO細胞株を用いて、カリウムイオン電流 (I_{Kr}) に及ぼす本薬の影響がパッチクランプ法にて検討された。本薬1.4μmol/L曝露時には溶媒処理と比較して有意な影響は認められなかった。

ヒツジ心筋から摘出したプルキンエ線維の心筋活動電位パラメータ (活動電位持続時間 (APD₆₀及びAPD₉₀)、最大立ち上がり速度 (V_{max})、立ち上がり幅、及び拡張期膜電位) に対して本薬0.16μmol/L処理時まで、処置前と比較して有意な影響は認められなかった。

麻酔下の雄性イヌ (各群4匹) に本薬1及び20mg/kgを筋肉内投与した場合の心電図、血圧及び心拍数に対する影響が検討された。本薬20mg/kg投与時に投与前と比較して心拍数の有意な減少が認められた。他のパラメータには有意な変化は認められなかった。

申請者は、麻酔イヌで観察された所見は他の心血管系パラメータと関連せず、またその変化量も投与前値の4.9%であることから、生理学的な意義のある変化でないと説明している。

3) 呼吸系に対する作用 (報告書TSR3028、TSD1092)

雄性ラット (各群8匹) に本薬1、5及び20mg/kgを単回筋肉内投与した場合の呼吸数がブレスモグラフィ法で測定され、溶媒対照群に比較して有意な影響は認められなかった。

麻酔下の雄性イヌ (各群4匹) に本薬1及び20mg/kgを筋肉内投与した場合の呼吸数への影響が検討され、溶媒対照群に比較して有意な影響は認められなかった。呼吸系パラメータの検討において、20mg/kg投与時に動脈血液ガスpHの低下が認められた。

申請者は、HCO₃⁻、PaCO₂等の他の呼吸系パラメータには変化が認められないことから、本薬の直接作用でないと説明している。

4) 自律神経系に対する作用 (報告書TSG211、Animal Pharmacology [非GLP試験])

モルモット摘出回腸の自発性収縮、及びアセチルコリン、ヒスタミン、5-ヒドロキシトリプタミン及び塩化バリウム誘発収縮に対する影響が検討された。本薬0.16μmol/L処理時まで影響が認められなかった。

申請者は、本薬が特定の受容体に対する作用を示さないと説明している。

本薬（0.1及び1 μ mol/L）の各種受容体に対するアゴニスト及びアンタゴニスト作用が、モルモット回腸、マウス輸精管、妊娠ラット子宮等の摘出標本を用いて検討された。本薬は1 μ mol/L処理時まで、H₂、 β ₁、 β ₂及び α ₂、並びに5-HT₁及び5-HT₂受容体に対し、アゴニスト又はアンタゴニスト活性を示さなかった。ムスカリン、H₁及び α ₁受容体に対してはアンタゴニスト活性のみを示した。

申請者は、当該作用は本薬がERに対するアンタゴニスト作用を示す濃度の10倍以上で示された結果であり、*in vivo*試験の検討ではアンタゴニスト作用に関連する症状は発現していないと説明している。

雄性マウス（各群9～10匹）に本薬0.1、0.3及び1mg/kgを膝窩内投与した場合の投与肢に及ぼす影響について、金網にぶら下がり状態で「歩行不能」となる状態を指標として検討された。本薬用量に依存して「歩行不能」となる状態の個体割合が増加したが、投与120分後には、半数以上の個体で回復していた。

申請者は、当該変化と本薬との関連は明らかでないが、臨床試験において高頻度で注射部位反応（疼痛、そう痒感等）が認められており、注射部位反応の発現については注意する必要があると説明している。

5) 胃腸管系に対する作用（報告書TSM1164）

雄性マウス（各群8匹）に本薬1、5及び20mg/kgを単回皮下投与し、腸管輸送能及び胃内容排泄に及ぼす影響が検討された。本薬5mg/kg投与時に溶媒対照群に比較して有意な胃内容物重量の増加が認められた。活性炭の腸管移動距離には有意な変化は認められなかった。

申請者は、当該事象は薬理的に意義のある作用ではないと説明している。

6) 腎機能に対する作用（TSR3029）

雄性ラット（各群8匹）に生理食塩水を経口負荷後に、本薬1、5及び20mg/kgを単回筋肉内投与し、水及び電解質代謝代謝に及ぼす影響が検討された。本薬投与時に溶媒対照群に比較して有意な変化が認められなかった。

申請者は、本薬は腎機能に影響を及ぼさないと説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、抗エストロゲン剤としての本薬の作用機序について、公表論文も含め一定の検討がされていることも踏まえ、ER陽性の乳癌に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

(1) 本薬とTAMの作用機序の差異について

本薬と同様に抗エストロゲン作用を有するTAMが、乳癌の効能・効果にて承認されている。申請者は、本薬とTAMの作用機序の差異、及びTAM耐性乳癌に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

ERには、N末端側に位置するAF1とC末端のリガンド結合領域に位置するAF2の2つの転写活性化領域が存在する。AF1は、増殖因子等によるMAPK（Mitogen-activated protein kinase）の活性化を介してホルモン非依存的に活性化され、AF2は、リガンドであるE2の結合を介してホルモン依存的に活性化される。

TAMは、AF2のリガンド結合領域に結合することで、AF2の活性化及びその後の転写活性を阻害するものの、AF1の活性化及びその後の転写を阻害しないこと（Mol Cell Biol 1999; 19: 5363-72）から、ERに対して、アンタゴニスト作用（抗エストロゲン作用）とともに、部分アゴニスト作用（エストロゲン様作用）も有すると考えられている。

一方、本薬は、AF1及びAF2両方の活性化を阻害することが示唆されており（J Clin Oncol

2000; 18: 3172-86)、TAMとは異なり、部分アゴニスト作用(エストロゲン様作用)を有しておらず、抗エストロゲン作用のみを有すると考えられている。加えて、本薬が抗エストロゲン作用を示す分子機序は、主に、本薬が結合することでユビキチン化したERタンパクの、26Sプロテアソームを介した分解促進(ダウンレギュレーション)作用(Cancer Res 1996; 56: 2321-30、Cancer Res 1999; 59: 4308-13、J Biol Chem 2001; 276: 35684-92)であり、TAMのアンタゴニスト作用とは異なると考えられている。

また、本薬とTAMの作用機序に差異があることについては、以下の検討結果からも示されていると考える。

- TAMは、非臨床及び臨床において骨、子宮等に対してアゴニスト様作用を示すことが明らかになっているが、本薬は、骨(「<提出された資料の概略>(1)2)③i)卵巣摘除成熟マウス、及びii)幼若ラット」の項参照)、子宮(「<提出された資料の概略>(1)2)③iv)成熟ラット、及び4.臨床に関する資料(iii)<審査の概略>(3)9)子宮体癌」の項参照)に対してアゴニスト様作用は検出されていないこと。
- TAM存在下で培養したMCF-7細胞株より作製されたTAM耐性細胞株に対して、本薬が細胞増殖を抑制すること(Cancer Res 1994; 54: 1587-95、Int J Cancer 1993; 55: 873-6)。
- HER2を強制発現させ、MAPKを活性化させたMCF-7細胞(MCF-7/HER2/neu細胞)で、エストロゲンに依存しないERのリン酸化が認められること(Mol Endocrinol 2006; 20: 3120-32)。また、MCF-7/HER2/neu-18細胞を移植したマウスに対して、本薬は一過性の腫瘍増殖抑制作用を示したこと(Cancer Res 2006; 66: 8266-73)。

以上の内容から、本薬とTAMの抗エストロゲン作用の機序は異なると考えるため、TAM耐性になった乳癌に対しても、本薬の腫瘍増殖抑制作用は期待できると考えている。

機構は、以下のように考える。

本薬が、抗エストロゲン剤として位置付けられるTAMの作用機序と比較して、分子レベルで異なる特徴を有している可能性を示唆する結果が示されていることから、本薬とTAMの作用機序の差異に関する申請者の説明は受け入れ可能と考える。ただし、現時点では、①本薬の作用機序について以下に示すような不明な点が残されていること、及び②本薬の抗エストロゲン作用としての機序的な特徴から得られる臨床的意義については示されていないことから、今後も申請者が本薬の作用機序等について積極的に検討し、新たな知見を蓄積していくことが望ましいと考える。

- 本薬がERタンパクに結合することで、ERタンパクがユビキチン化される分子機序は明らかにされていないこと。
- TAM耐性乳癌に対する本薬の有効性に関して検討された細胞株は極めて限られており、TAM耐性乳癌に対して本薬の効果が期待されるか否かについて、結論は得られていないこと。

(2) 本薬に対する耐性獲得機序について

機構は、本薬に対する耐性獲得機序について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬存在下で培養したMCF-7細胞株より作製された本薬耐性株について、親株と比較して、①ER α タンパク量の減少(Cancer Res 2006; 66: 11954-66)、②HER1タンパク量の増加、HER3/HER4のリガンドである*hrg2*遺伝子のmRNA量の増加、並びにHER3、Erk及びAktのリン酸化状態の増加(Breast Cancer Res Treat 2009; 114: 263-75)、③HER2のリン酸化状態の増加及び β -カテニンの核分画量の増加(Cancer Res 2006; 66: 11954-66)が報告されている。

以上の結果から、癌細胞が、ERを介した細胞増殖から、増殖因子、Wnt/ β -カテニン等のシグナル伝達を介した細胞増殖に移行することが、本薬に対する耐性を獲得する機序である可能性が高いと考える。

なお、上記の非臨床試験で認められた耐性獲得機序が乳癌患者でも認められるかについては、今後、臨床試験において検討していく予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。また、今後、臨床試験において予定されている耐性機序の検討結果が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態 (PK) プロファイルは、主にラット及びマウスにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合及び薬物代謝酵素に及ぼす影響は、ヒト又は動物の生体試料を用いてそれぞれ検討された。

なお、申請された投与経路である筋肉内投与時のPKプロファイルは、短時間作用型のSA製剤及び製造販売用製剤である長時間作用型のLA製剤を用いて検討されている。

(1) 吸収

1) 単回投与

雌雄ラットに本薬2mg/kgを単回静脈内投与又は14mg/kgを単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。本試験の結果について、申請者は以下のように説明している。

- 静脈内投与後の血漿中本薬濃度は、多相性の速やかな消失を示した。CLは大きく、ラット肝血漿流量 (約35mL/min/kg、J Pharmacokinetic Biopharm 1980; 8: 165-76) と同程度であった。
- 静脈内投与時の C_0 が雄に比べて雌で低値を示したが、これは、 C_0 は投与後5分及び10分の血漿中濃度を基に時間0分に外挿して算出した推定値であり、また投与後10分時点での血漿中濃度が個体間変動により雄に比べて雌で高値であったために、結果的に雌の C_0 が低く算出されたと推測される。投与後15分以降の血漿中本薬濃度推移は雌雄で同様であった。
- 経口投与時の AUC_{0-t} は雄に比べて雌で高値を示した。この原因として、初回通過効果等に性差がある可能性が考えられるが、臨床投与経路は筋肉内投与であり、経口投与後の初回通過効果等について詳細な検討を行っていないため、明確な原因は不明である。
- 経口投与時のバイオアベイラビリティ (BA) は雄及び雌でそれぞれ8.1%及び19.8%であり、雌雄ともに低値を示したが、この要因として、①本薬は難溶性であり、消化管での吸収性が低いこと、及び②本薬はCLが大きく、初回通過効果を受け易いことが考えられる。

雌雄ラットに本薬を単回静脈内投与又は単回経口投与したときのPKパラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	C_0^{*1} (ng/mL)		$t_{1/2}$ (h)		AUC_{0-t}^{*2} (ng·h/mL)		CL (mL/min/kg)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
静脈内	2	5,530	2,000	1.8	2.3	839	930	39.3	34.5
経口	14	—	—	1.8	1.9	477	1,290	—	—

平均値、3匹/測定時点 (測定時点ごとに異なるラットから採血された)、*1: 投与後5分及び10分の血漿中濃度を時間0分に対して外挿して算出した、投与直後の血漿中濃度の推定値、

*2: 推定値である C_0 も利用して算出されている

雄性ラットに本薬 (SA製剤) 2.5mg/kgを単回静脈内投与又は筋肉内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。筋肉内投与後の血漿中本薬濃度は、投与後30分に最高値近くまで上昇した後、投与後4時間までほぼ一定の濃度で推移し、その後緩やかに低下した。 $AUC_{0-\infty}$ より算出した筋肉内投与時のBAは142%であったが、本薬の消失は速やかであるため、静脈内投与時の投与直後の血漿中濃度を適切に評価することができず、静脈内投与時の $AUC_{0-\infty}$ が過小評価されたことによってBAが100%を超えた可能性がある、と申請者は説明してい

る。

雄性ラットに本薬2.5mg/kgを単回静脈内投与又は単回筋肉内投与したときのPKパラメータ

投与経路	C _{max} * (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
静脈内	569±55	0.08	478	4.5
筋肉内	101±13.2	4	678	4.3

平均値、3匹/測定時点（測定時点ごとに異なるラットから採血された）、*：平均値±標準偏差（t_{max}となった測定時点の3匹の動物から算出された）

雌性ラットに本薬（LA製剤）15mg/kg又は10mg/body（約60mg/kg相当）を単回筋肉内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。いずれの投与量においても、血漿中本薬濃度は投与後24時間に最高値を示した後、最終測定時点である投与後28日まで緩やかに低下したことから、28日間にわたって、投与部位から本薬が持続的に放出されていることが示唆された。

雌性ラットに本薬を単回筋肉内投与したときのPKパラメータ

投与量	C _{max} * (ng/mL)	t _{max} (day)	AUC _{0-28d} (ng·h/mL)	t _{1/2} (day)
15mg/kg	47.1±10.9	1	5,880	9.1
10mg/body	106±10	1	21,600	10.8

平均値、3匹/測定時点（測定時点ごとに異なるラットから採血された）、*平均値±標準偏差（t_{max}となった測定時点の3匹の動物から算出された）

雄性イヌに本薬2.5mg/kgを単回静脈内投与又は20mg/kgを単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。静脈内投与後の血漿中本薬濃度は、多相性の速やかな消失を示した。CLは大きく、イヌ肝血漿流量（約13mL/min/kg、J Pharmacokinet Biopharm 1971; 60: 1128-33）と同程度であった。また、経口投与時のBAは1.5%と低値を示した。

雄性イヌに本薬を単回静脈内投与又は単回経口投与したときのPKパラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	n	C ₀ * ¹ (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} * ² (ng·h/mL)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
静脈内	2.5	2	25,859	6.18	3,334	13.5	2.54
経口	20	3	—	—	328±222	—	—

平均値±標準偏差、*1：3相性の血漿中濃度推移を仮定して算出した、投与直後の血漿中濃度の推定値、*2：推定値であるC₀も利用して算出されている

雄性イヌに本薬（SA製剤）2.5mg/kgを単回静脈内又は単回筋肉内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。筋肉内投与後の血漿中本薬濃度は、投与後15分に最高値を示した後、投与後12時間まではほぼ一定濃度で推移し、その後緩やかに低下した。AUC_{0-∞}より算出された筋肉内投与時のBAは184%であったが、ラットにおける検討と同様に、静脈内投与時のAUC_{0-∞}が過小評価されたことが原因となっている可能性がある、と申請者は説明している。

雄性イヌに本薬2.5mg/kgを単回静脈内投与又は単回筋肉内投与したときのPKパラメータ

投与経路	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
静脈内	—	—	1,881±280	1.9±0.2
筋肉内	145±87	0.25 (0.25, 12.0)	3,454±470	33±3

平均値±標準偏差、n=3、*：中央値（範囲）

雄性イヌに本薬（LA製剤）10、20又は30mg/kgを単回筋肉内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。血漿中本薬濃度は投与後3～6日に最高値に到達し、吸収は緩徐であった。t_{1/2}は13.1～27.2日であり、血漿中濃度の低下は緩やかであったことから、投与部位から本薬が持続的に放出されていることが示唆された。また、C_{max}及びAUC_{0-∞}は概ね用量比で上昇

した。

雄性イヌに本薬を単回筋肉内投与したときのPKパラメータ

投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * (day)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (day)
10	23.5±7.0	3 (1, 6)	7,820±3,080	13.1±5.4
20	47.7±12.0	3 (1, 3)	17,800±1,870	27.2±9.0
30	58.8±14.0	6 (3, 9)	28,100±2,120	23.1±17.0

平均値±標準偏差、n=4、*：中央値（範囲）

2) 反復投与

雌雄ラットに本薬（LA製剤）15mg/kg又は10mg/bodyを30日ごとに6回筋肉内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。15mg/kg群の最終投与時のAUC_{0-30d}は、初回投与時の2.1～2.2倍に上昇した。一方、10mg/body群では反復投与による蓄積は認められなかった。本薬の蓄積性に群間差が認められた理由として、10mg/body群では、投与期間中の体重増加（雄：初回投与時164g及び最終投与時557g、雌：同142g及び298g）に伴い、体重当たりの投与量が減少することにより血清中濃度が低下した結果、蓄積性が認められなかった可能性がある、と申請者は説明している。また、10mg/body群のC_{max}及びAUC_{0-30d}、並びに15mg/kg群のAUC_{0-30d}は雄に比べて雌で高値を示した。その一因として、10mg/body群では体重当たりの投与量が雌雄で異なること、15mg/kg群の初回投与時では投与後30日までに雌雄の体重差が拡大し（雄：投与時160g及び投与後30日347g、雌：同140g及び211g）、結果として体重当たりの投与量が雌雄で異なっていたことが考えられたが、15mg/kg群の最終投与時に認められたAUC_{0-30d}の差異も含め、明確な理由は不明である、と申請者は説明している。

雌雄ラットに本薬を反復筋肉内投与したときのPKパラメータ

投与量	投与回数	C _{max} * (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC _{0-30d} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
15mg/kg	1	55.3±24.6	62.4±17.6	7	3	7,820	11,600
	6	56.3±34.9	60.2±11.3	48	96	17,300	24,000
10mg/body	1	94.5±25.0	125±33.5	48	264	29,000	49,900
	6	82.3±20.0	194±73.3	7	3	15,300	29,800

平均値、5例/測定時点（測定時点ごとに異なるラットから採血された）、*：平均値±標準偏差（t_{max}となった測定時点の5匹の動物から算出された）

雌雄イヌに本薬（LA製剤）10、20又は30mg/kgを28日ごとに6回筋肉内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。最終投与時のAUC_{0-28d}は、初回投与時の1.3～3.2倍に上昇した。20mg/kg以上の投与量で初回投与時のC_{max}及びAUC_{0-28d}が雄に比べ雌で高値となる傾向が認められ、また、30mg/kg群の雌雄において最終投与時のAUC_{0-28d}が用量比を上回って上昇することが認められた。当該理由は明らかではないが、下記の12カ月反復筋肉内投与試験におけるC_{max}及びAUC_{0-28d}の結果も踏まえると、本薬のPKに明らかな性差はないと考えられ、また、反復投与後のAUC_{0-28d}は概ね用量比に従って上昇すると考えられる、と申請者は説明している。

雌雄イヌに本薬を反復筋肉内投与したときのPKパラメータ

投与量 (mg/kg)	投与回数	C _{max} (ng/mL)		t _{max} * (day)		AUC _{0-28d} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
10	1	27.0±9.0	28.6±7.8	4 (4, 7)	3 (2, 4)	6,070±816	6,910±1,540
	6	23.4±2.0	24.9±5.0	3 (1, 4)	3 (1, 7)	7,610±1,540	11,100±4,520
20	1	29.2±8.8	55.5±12.4	3 (2, 7)	4 (2, 7)	9,310±2,600	13,200±1,200
	6	45.1±9.8	58.0±19.2	4 (1, 7)	4 (2, 4)	20,100±10,500	20,500±6,100
30	1	66.4±15.4	124±70	3 (2, 4)	4 (4, 4)	17,100±2,440	28,300±11,500
	6	89.1±26.2	101±26	4 (2, 4)	7 (1, 7)	54,700±27,800	57,600±34,200

平均値±標準偏差、n=4、*：中央値（範囲）

雌雄イヌに本薬（LA製剤）10、20又は40mg/kgを28日ごとに13回筋肉内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。9回目投与時のAUC_{0-28d}は初回投与時の1.5～2.6倍に上昇した。C_{max}及びAUC_{0-28d}に明らかな性差は認められず、また、C_{max}及びAUC_{0-28d}は概ね用量比で上昇した。

雌雄イヌに本薬を反復筋肉内投与したときのPKパラメータ

投与量 (mg/kg)	投与 回数	C _{max} (ng/mL)		C ₂₈ (ng/mL)		t _{max} ^{*1} (day)		AUC _{0-28d} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
10	1	12.5±1.9	14.2±3.0	1.67±0.51	1.29±0.31 ^{*2}	3 (1, 6)	3 (1, 6)	3,470±776	3,910±763
	9	21.5±8.4	20.2±2.3	7.16±1.77	7.80±3.80	1 (1, 3)	1 (1, 15)	9,080±2,870	7,870±1,970
20	1	37.9±12.6	34.1±2.5	2.84±0.67	3.07±0.89	6 (1, 6)	3 (1, 3)	9,100±1,590	8,630±909
	9	43.9±5.4	34.9±7.3 ^{*2}	11.7±2.0	18.1±7.4 ^{*2}	2 (1, 3)	3 (1, 28) ^{*2}	16,900±1,740	15,800±2,060 ^{*2}
40	1	44.0±21.0	67.0±18.7	7.44±1.45	10.8±7.4	3 (3, 6)	3 (3, 3)	14,100±3,960	18,700±4,580
	9	87.0±29.6	89.0±40.4 ^{*2}	23.1±8.9	23.4±6.8 ^{*2}	2 (1, 3)	3 (1, 3) ^{*2}	34,300±8,920	28,800±21,500 ^{*2}

平均値±標準偏差、n=4、*1：中央値（範囲）、*2：n=3

(2) 分布

1) 組織分布

雌雄アルビノラット及び雄性有色ラットに¹⁴C標識した本薬（SA製剤）2.5mg/kgを単回筋肉内投与し、放射能の組織分布が定量的全身オートラジオグラフィにより検討された。

雌性アルビノラットにおいて、投与後2時間における組織中放射能濃度は、脳及び脊髄を除く組織に広く分布し、特に小腸粘膜、肝臓及び腸間膜リンパ節で高値（それぞれ血液中放射能濃度の7.9倍、5.3倍及び2.3倍）であった。組織からの放射能の消失は速やかであり、投与後168時間において放射能は肝臓（放射能濃度は最高値の5.5%）でのみ認められ、他の組織では定量限界以下であった。雄性アルビノラットにおいても同様の結果が得られ、放射能の組織分布に明らかな性差は認められなかった、と申請者は説明している。

また、有色ラットにおける放射能の組織分布は、アルビノラットと同様であり、本薬又は代謝物のメラニン色素含有組織に対する特異的な結合を示唆する結果は得られなかった、と申請者は説明している。

雄性ラットに¹⁴C標識した本薬（SA製剤）2.5mg/kgを大腿部に単回筋肉内投与し、投与部位における放射能濃度が検討された。投与局所濃度（注：採取した投与部位筋肉を12分割して測定し、最高濃度を示した切片の放射能濃度が「投与局所濃度」と定義された）は、投与後5分から2時間まで間、255～369µg eq./gの範囲でほぼ一定の推移を示した後、経時的に低下し、投与後48時間では5.8µg eq./gとなった。投与後48時間の投与部位に残存する放射能は、投与量の約1%であった。

2) 血漿タンパク結合及び血球移行性

ラット、ウサギ、イヌ又はヒトの血漿における本薬（¹⁴C標識体、10µg/mL）のタンパク結合率が平衡透析法にて検討された。その結果、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトにおける血漿タンパク結合率は、それぞれ100.0%、99.8%、99.9%及び98.8%であった。

本薬（¹⁴C標識体）投与後のイヌから採取した血漿を除タンパク処理したとき、投与後、時間が経過してから採取した血漿ほど、放射能の回収率が低値を示した。また、当該血漿試料をタンパク分解酵素処理したところ、放射能の回収率は増加した。以上の結果及び本薬はステロイド骨格を有することを踏まえると、この放射能の回収率低下の要因として、肝臓におけるリポタンパク合成の際に本薬が取り込まれる可能性が考えられたため、ラット肝灌流モデルに¹⁴C標識した本薬を灌流して、放射能のリポタンパク分画への分布が検討された。徐タンパク処理における放射能の回収率は、灌流時間10分及び5時間でそれぞれ約

90%及び約70%と経時的に低下し、灌流時間5時間の血漿試料では、添加した放射能の約30～40%がリポタンパク分画に存在した。

また、ヒトに¹⁴C標識した本薬（SA製剤）18mg/bodyを単回筋肉内投与したときの血漿試料を用いて、リポタンパク分画への分布が検討された。その結果、投与後12時間において、血漿タンパク質中の放射能の内訳は、カイロミクロン、LDL、VLDL及びHDL分画にそれぞれ11%、29%、27%及び17%であった。なお、アルブミン及び酸性糖タンパクを含む分画の放射能は9%に留まった。

以上から、ヒト血漿中では、本薬及び代謝物は主にリポタンパクに結合していると考えられる。なお、リポタンパクに結合する疎水性化合物については、タンパク結合の置換による薬物動態学的相互作用は報告されていないことから、本薬についても当該相互作用の可能性は低い、と申請者は説明している。

ラット及びイヌに¹⁴C標識した本薬（SA製剤）2.5mg/kgを、又はヒトに同製剤18mg/bodyをそれぞれ単回筋肉内投与し、血球移行性が検討された。投与後2～24時間において、ラット、イヌ及びヒトにおける血液中放射能の血球分配率は、それぞれ0～7.7%、7.1～11.5%及び0.7～30.7%であり、本薬及び代謝物は主に血漿中に存在すると考えられた。

3) 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠ラット（妊娠16日）及び妊娠ウサギ（妊娠19日）に¹⁴C標識した本薬（SA製剤）をそれぞれ1及び0.25mg/kgの用量で単回筋肉内投与し、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性が検討された。母体血漿中本薬濃度が最高値近くまで上昇する投与後2時間において、母胎血漿中及び胎児組織中の放射能濃度をそれぞれ測定した結果、ラット及びウサギにおける胎児組織中/母体血漿中放射能濃度比はそれぞれ0.77及び0.97であり、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行することが示された。

(3) 代謝

1) *in vitro*

¹⁴C標識した本薬（12.5µmol/L）をラット、イヌ又はヒト肝細胞と37℃で180分間インキュベートしたとき、ヒト肝細胞における代謝物の生成速度はラット及びイヌ肝細胞よりも緩徐であった。イヌ及びヒトで共通する代謝物として、3-硫酸抱合体及びスルホン体の3-硫酸抱合体が認められ、ヒトでは当該抱合体が主代謝物であった。他の代謝物として、イヌでは17βグルクロン酸抱合体が、ヒトではスルホン体が認められた。なお、ラットでは未同定の多数の代謝物が検出された。

¹⁴C標識した本薬（12.5µmol/L）をマウス又はヒト肝細胞と37℃で180分間インキュベートした。マウス及ヒトの代謝物として、3-硫酸抱合体、17-ケトン体の3-硫酸抱合体、17-ケトン体、スルホン体及び17-ケトン-スルホン体が認められ、ヒトでは3-硫酸抱合体及び17-ケトン体の3-硫酸抱合体が主代謝物であった。

以上から、ヒトにおける本薬の主代謝経路は硫酸抱合化であることが示唆された、と申請者は説明している。

¹⁴C標識した本薬（2又は20µg/mL）をヒト肝S9、サイトゾル又はミクロソーム分画と37℃で120分間インキュベートしたとき、スルホン体、17-ケトン体及び複数の微量代謝物（いずれも構造未同定）が認められた。非標識の17-ケトン体を上記分画と37℃で120分間インキュベートしたとき、いずれの分画においても未変化体の増加が認められ、17-ケトン体の一部は未変化体へ変換されることが示唆された。

¹⁴C標識した本薬（20µg/mL）を、CYP1A2、2C9、2C19、2D6又は3A4の阻害剤存在下で、ヒト肝ミクロソーム分画と37℃で30分間インキュベートした。その結果、CYP3A4阻害作用を有するケトコナゾール存在下では、17-ケトン体の生成に明らかな変化は認められなかつ

たものの、スルホン体及び未同定の微量代謝物の生成が低下した。また、¹⁴C標識した本薬（20µg/mL）を、遺伝子組換えヒトCYP1A2、2C9、2C19、2D6若しくは3A4、又は遺伝子組換えヒトFMO-3と37℃で60分間インキュベートしたとき、CYP3A4でのみスルホン体及び17-ケトン体の生成が認められた。以上から、少なくとも本薬のスルホン酸への代謝にはCYP3A4が関与すると考えられる、と申請者は説明している。

2) *in vivo*

雄性ラット又は雄性イヌに¹⁴C標識した本薬（SA製剤）2.5mg/kgを単回静脈内又は単回筋肉内投与したとき、血漿中未変化体濃度は血漿中放射能濃度（未変化体濃度に換算）に比べて低い濃度で推移したことから、血漿中代謝物の存在が示唆された。

胆管カニュレーションを施した雄性ラットに¹⁴C標識した本薬5mg/kg（SA製剤）を1日2回3日間筋肉内投与、又は2mg/kg（経口投与用製剤）を単回経口投与し、胆汁中代謝物が検討された。投与経路にかかわらず、多数の代謝物が認められ、筋肉内投与では21種類以上の代謝物（未同定を含む）が検出された。筋肉内投与時の主な代謝物（同定された代謝物に占める%）は、2-メトキシ-9'-スルホン体の3-硫酸抱合体（18.5%）、3-グルクロン酸抱合体（14.9%）、4-ヒドロキシ-グルクロン酸抱合体（14.4%）、3-硫酸抱合体（14.1%）、9'-スルホン体の3-硫酸抱合体（14.0%）、17-グルクロン酸抱合体（6.6%）であり、未変化体はわずか（3.9%）であった。

胆管カニュレーションを施した雌性イヌに¹⁴C標識した本薬2mg/kg（SA製剤）を1日1回3日間筋肉内投与、又は2mg/kg（経口投与用製剤）を単回経口投与し、胆汁中代謝物が検討された。両投与経路でそれぞれ10種類以上の代謝物（未同定を含む）が検出された。筋肉内投与時の主な代謝物（同定された代謝物に占める%）は、17-グルクロン酸抱合体（58.6%）、3-グルクロン酸抱合体（28.2%）、3-硫酸抱合体（9.0%）であり、未変化体はわずか（4.2%）であった。

雌雄ラット若しくは雄性イヌに¹⁴C標識した本薬（SA製剤）2.5mg/kgを、又はヒトに¹⁴C標識した本薬（SA製剤）18mg/bodyを単回筋肉内投与し、糞中代謝物が検討された。ラット、イヌ及びヒトで認められた代謝物の種類は同様であり、いずれの種においても、21種類以上の代謝物（未同定を含む）が検出されたが、各代謝物の割合には種差が認められた。同定された主な糞中代謝物は、ケトスルホン体、9'-スルホン体、17-ケトン体であった。また、これらの代謝物以外に、抱合体である3-硫酸抱合体、3-グルクロン酸抱合体及び17-グルクロン酸抱合体も認められた。

申請者は、以上の結果を基に、以下のように考察している。

ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の代謝経路は、側鎖の硫黄原子の酸化（スルホン体化）を除いて、エストラジオールと同様（17-酸化、3-硫酸抱合、3-グルクロン酸抱合、17-グルクロン酸抱合、2-メトキシ化、4-水酸化、4-グルクロン酸抱合、10-水酸化、3-酸化、2-水酸化及び2-グルクロン酸抱合）であると考えられた。また、ラット及びイヌの胆汁中代謝物は硫酸抱合体又はグルクロン酸抱合体であったが、糞中代謝物は硫酸抱合体及び17-酸化若しくはスルホン体化を受けた代謝物であり、消化管におけるグルクロン酸抱合体の加水分解が示唆された。

(4) 排泄

1) 尿中及び糞中排泄

雌雄ラットに¹⁴C標識した本薬（SA製剤）2.5mg/kgを単回筋肉内又は単回静脈内投与し、放射能の尿中及び糞中排泄が検討された。放射能は主に糞中に排泄され、投与後120時間ま

での糞中排泄率(投与量に対する%)は、雄では筋肉内投与及び静脈内投与でそれぞれ91.3%及び89.6%、雌ではそれぞれ91.9%及び101%であった。尿中排泄率は雌雄ともにいずれの投与経路においても0.11%以下であった。

雄性イヌに¹⁴C標識した本薬(SA製剤)2.5mg/kgを単回筋肉内又は単回静脈内投与し、放射能の尿中及び糞中排泄が検討された。放射能は主に糞中に排泄され、投与後168時間までの糞中排泄率(投与量に対する%)は、筋肉内投与及び静脈内投与でそれぞれ74.1%及び82.5%であり、尿中排泄率はいずれの投与経路においても1.7%以下であった。なお、投与後24時間までの糞中排泄率は静脈内投与(58.6%)に比べて筋肉内投与(26.4%)で低値を示したが、これは筋肉内投与時の吸収が緩やかであることに起因すると考えられる、と申請者は説明している。

2) 胆汁中排泄

胆管カニューレーションを施した雄性ラットに¹⁴C標識した本薬(SA製剤)25mg/kgを単回静脈内投与又は5mg/kgを1日2回3日間筋肉内投与し、放射能の胆汁中排泄が検討された。胆汁中排泄率(投与量に対する%)は、単回静脈内投与(投与後24時間まで)及び反復筋肉内投与(初回投与後72時間まで)でそれぞれ85.6%及び77.4%であり、投与した放射能は主に胆汁中へ排泄された。

胆管カニューレーションを施した雄性イヌに¹⁴C標識した本薬(SA製剤)4mg/kgを単回筋肉内投与し、放射能の胆汁中、尿中及び糞中排泄が検討された。投与後48時間までの放射能排泄率は胆汁中、尿中及び糞中でそれぞれ59.0%、1.4%及び7.0%であった。

以上の結果から、本薬及び代謝物の主要排泄経路は、胆汁を介した糞中排泄である、と申請者は説明している。

3) 乳汁中排泄

分娩後13日のラットに¹⁴C標識した本薬2mg/kg(SA製剤)を単回筋肉内投与し、血液中及び乳汁中の放射能濃度が検討された。乳汁中放射能濃度は血液中濃度より高く推移し、投与後6時間に示した最高濃度は同時点の血液中濃度の約12倍であった。乳汁中には、本薬、並びに代謝物であるスルホン体及び17-ケトン体が認められ、投与後0.5時間から24時間における乳汁中放射能に占める各成分の割合はそれぞれ70.4~88.7%、6.2~14.0%及び5.2~18.3%であった。以上から、本薬及び代謝物の乳汁移行性が示された。本薬の投与対象は閉経後の女性であることから、本薬及び代謝物の乳汁中排泄は临床上問題にはならないと考えるが、添付文書では、授乳婦への投与に関する安全性は確立していない旨を注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素阻害

本薬(0.05~2µg/mL)存在下でCYP分子種(CYP1A2、2C9、2C19、2D6又は3A4)の基質をヒト肝ミクロソームと37°Cで60分間インキュベートしたとき、検討した最高濃度である2µg/mL(臨床用量でのC_{max}(37.5ng/mL)の約50倍に相当)においても、CYP分子種の酵素活性阻害率はいずれも20%以下であった。

本薬(0.003~10µg/mL)存在下でCYP分子種(CYP2A6、2C8又は2E1)の基質をヒト肝ミクロソームと37°Cで5~15分間インキュベートしたとき、最高濃度である10µg/mLにおいても、CYP分子種の酵素活性阻害率はいずれも20%以下であった。

以上の結果から、本薬を臨床用量で用いた際に、CYP分子種の阻害を介した薬物動態学的

相互作用が生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

2) 酵素誘導

雌雄ラットに本薬（LA製剤）3又は10mg/bodyを単回筋肉内投与し、肝薬物代謝酵素系に及ぼす影響（肝CYP含量、チトクロムc還元酵素活性、エトキシマリンO-脱エチル化酵素活性、エトキシレゾルフィンO-脱エチル化酵素活性、ペントキシレゾルフィンO-脱ペンチル化酵素活性、テストステロン水酸化酵素活性及びアンドロステンジオン産生酵素活性）が検討された。その結果、雄性ラットにおいて、エトキシレゾルフィンO-脱エチル化酵素（CYP1A1）活性が3及び10mg/body投与でそれぞれ29%及び42%上昇し、雌性ラットでは、テストステロン6β-水酸化酵素（CYP3A）活性が10mg/body投与で40%上昇した。しかしながら、いずれの酵素活性の上昇についても、既知の誘導剤による上昇の程度（それぞれ約84倍及び約10倍、Biochem Pharmacol 1986; 35: 2703-13、Biochem Pharmacol 1992; 43: 2169-80）と比べて小さく、臨床的に意義のある酵素誘導を示唆するものではない、と申請者は説明している

なお、トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用については検討されていない。

(6) ジアステレオマーのPKに関する検討

本薬はジアステレオマーであるスルホキシドA及びBの混合物（A：B=約45：55）からなることから、両異性体のPKが検討された。

雌性イヌにスルホキシドA 50mg/kg、スルホキシドB 100mg/kg又は本薬10mg/kgを経口投与し、血清中のスルホキシドA及びB並びに本薬濃度を測定した結果、スルホキシドA投与後の血清中にスルホキシドBは検出されず、スルホキシドB投与後の血清中にスルホキシドAは検出されなかった。また、本薬投与後の両異性体の C_{max} 、 t_{max} 及び AUC_{0-36h} は同様であった。

雄性イヌに本薬（LA製剤）10、20又は30mg/kgを筋肉内投与し、スルホキシドA及びBの血漿中濃度を測定した結果、いずれの用量においても、両異性体の血漿中濃度比は原薬中の混合比（A：B=約45：55）と同程度であった。

以上から、両異性体は生体内変換を起こさないこと、及び両異性体のPKに明らかな差異はないことが示唆された、と申請者は説明している。

<機構における審査の概要>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、投与部位における本薬の残存性及びトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用を除いて、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受け入れられるものと判断した。

(1) 投与部位における本薬の残存性について

申請者は、本薬の投与部位における組織分布について、製造販売用製剤とは異なるSA製剤を単回筋肉内投与し、検討している（「<提出された資料の概略> (2) 1) 組織分布」の項参照）。

機構は、製造販売用製剤であるLA製剤を投与した場合の本薬の投与部位における残存性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

LA製剤については、SA製剤と同様の検討を実施しておらず、LA製剤を筋肉内投与した場合の投与部位における残存性は明らかではない。

しかしながら、ヒトにLA製剤を筋肉内投与したときのBAは98～125%であったこと（「4. (i) <提出された資料の概略> (4) 国内第I相試験（O-15-11試験）」の項参照）から、筋肉内投与された本薬はほぼ完全に吸収され、投与部位からは消失すると推察される。また、以下に示すように、非臨床及び臨床試験成績から、LA製剤投与時に、本薬の残存性に

起因すると考えられる重大な安全性の懸念も見出されていないと考える。

- LA製剤を用いたウサギ筋肉刺激性試験では、投与部位において筋壊死、筋炎及び肉芽腫が認められたものの、投与後50日時点で回復傾向を示したこと。また、LA製剤を用いたラット及びイヌ反復筋肉内投与試験においても、投与部位で同様の事象が認められたものの、回復傾向を示したこと。
- LA製剤を投与した海外第Ⅲ相試験（D6997C00002試験）及び国内第Ⅱ相試験（D6997C00004試験）では、注射部位反応に関連する重篤な有害事象は認められていないこと。

機構は、以下のように考える。

ヒトにおけるLA製剤投与時のBAの結果から、28日間の投与間隔を超える期間にわたって本薬が投与部位に多量に残存する可能性は低いと推察されるものの、LA製剤はSA製剤よりも長期間にわたって本薬が放出されるように設計された製剤であり、一定期間は投与部位局所に比較的高濃度の本薬が存在していると考えられる。実際、LA製剤を用いた非臨床試験及び臨床試験では注射部位に関連する有害事象が認められており、投与部位に存在する本薬により毒性が発現する可能性は否定できないと考える。ただし、提出された国内外の臨床試験において認められた投与部位に関連する有害事象は、Grade 1又は2の患者がほとんどであり（「4. (iii) <審査の概略> (3) 4 注射部位反応」の項参照）、現時点において、本薬の投与部位への残存性が臨床使用において問題となる可能性は低いと考える。

(2) トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について

機構は、トランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用の可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

一般に、トランスポーターは消化管（小腸）、肝臓、腎臓等の組織に発現し、薬物の消化管吸収、胆汁中排泄、腎排泄等の過程に関与すると考えられている。本薬については、以下に示す理由から、トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用の可能性は低いと考える。

- 本薬の申請された投与経路は筋肉内投与であり、消化管（小腸）におけるトランスポーターを介した相互作用が生じる可能性はないと考えられること。
- ヒトに¹⁴C標識した本薬を静脈内投与又は筋肉内投与したときの尿中放射能排泄率は投与量の1%以下であり（「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 健康成人」の項参照）、本薬の体内動態における腎クリアランスの寄与は小さいと考えられること。
- 静脈内投与時の糞中未変化体排泄率は投与量の8%であり（「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 1 海外第Ⅰ相試験（9238IL/0012試験）」の項参照）、未変化体の胆汁中排泄の寄与は小さいと考えられること。
- P-糖タンパク、OATP（Organic anion transporting polypeptides）及びBSEP（Bile salt export pump）の阻害作用を有するケトコナゾール併用の臨床薬理試験において、ケトコナゾール併用による本薬のPKへの影響は認められなかったこと（「4. (ii) <提出された資料の概略> (4) 1 海外第Ⅰ相試験（9238IL/0050試験）」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

本薬を基質とするトランスポーターの特定や本薬がトランスポーターの基質輸送に及ぼす影響等について、詳細な検討はなされておらず、トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について結論付けることは困難と考える。

トランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用については継続的に情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する等の適切な対応が必要であると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性試験

げっ歯類の単回投与毒性試験として、雌雄のマウス (ApfCD-1) 及びラット (ApfSD) を用いて、筋肉内投与 (SA 製剤)、静脈内投与 (SA 製剤) 及び経口投与 (経口製剤) による試験が実施された。

マウスでは、0 又は 4mg/body (154~211mg/kg) の筋肉内投与、0 又は 50mg/kg の静脈内投与、及び 0 又は 2,000mg/kg の経口投与が、ラットでは、0 又は 8mg/body (55~70mg/kg) の筋肉内投与、0 又は 100mg/kg の静脈内投与、及び 0 又は 2,000mg/kg の経口投与が行われた。筋肉内投与ではマウス及びラットともに投与部位に水腫や挫傷が認められ、マウスでは後肢の硬直による異常歩行も認められた。静脈内投与ではラットにおいて死亡動物が認められたことに加えて、マウス及びラットともに呼吸数低下、円背位、鎮静等の一般状態の悪化が認められた。経口投与ではマウスにおいて一般状態の悪化に加え、死亡動物が認められたが、ラットでは流涎が認められたのみであった。これらの所見はいずれも溶媒対照群においても同様に認められており、製剤中の添加物に起因するものと推察された。各試験における概略の致死量はいずれも検討された最高用量を上回るものと判断された。

非げっ歯類の単回投与毒性試験として、イヌを用いた静脈内投与試験が実施された。当該試験では雌雄のイヌ (ビーグル) に 0、0.13mg/kg 又は 9mg/body が投与され、投与中に一過性の循環器系への影響が認められた (0.13mg/kg 群及び 9mg/body 群で心拍数の減少、9mg/body 群で洞停止)。心臓に組織学的な変化は認められず、これらの循環器パラメータの変化は毒性学的に重要ではないものと判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) 非経口投与毒性試験

①ラット 1 カ月筋肉内又は腹腔内投与毒性試験

雌雄のラット (ApfSD) に SA 製剤 0 (筋肉内、生理食塩水対照)、0 (腹腔内、溶媒対照)、0 (筋肉内、溶媒対照)、2.5 (筋肉内)、5 (筋肉内) 又は 10 (腹腔内) mg/kg/日 を 28 日間投与し、6 週間の回復期間が設けられた。投与最終日の AUC₀₋₈ は 2.5、5 及び 10mg/kg 群でそれぞれ 1,017、2,430 及び 4,307ng・h/mL であり、C_{max} はそれぞれ 238、574 又は 1,205ng/mL であった (雌雄の合算値)。

本薬投与に起因した死亡動物は認められなかった。体重増加抑制 (雄のみ)、赤血球系パラメータの変化や好中球数の高値 (投与局所の炎症性変化との関連性も示唆される)、卵巣における顆粒膜細胞の過形成や卵胞嚢胞の増加等を伴う卵巣重量の高値、子宮及び膈の萎縮、下垂体の軽度萎縮、副腎皮質の萎縮等が認められたが、いずれも本薬の薬理作用に関連する所見であり、毒性学的意義は低く、また基本的に回復性の所見であることが確認された。なお、投与部位である筋肉や腹膜において炎症性所見等が認められたが、これらは溶媒対照群の動物でも同様に認められたことから、製剤中の添加物に起因するものと判断された。これらの結果より、無毒性量は 10mg/kg/日 と判断された。

②ラット 6 カ月筋肉内投与毒性試験

雌雄のラット (Wistar系) に LA 製剤 0 (生理食塩水対照)、0 (溶媒対照)、15mg/kg/回 又は 10mg/body/回 を 30 日ごとに、10mg/body/回 を 15 日ごとに投与し、19 又は 20 週間の回復期間が設けられた。投与最終日の AUC は 15mg/kg/回 群、10mg/body/回 (30 日ごと) 群、及び 10mg/body/回 (15 日ごと) 群の雄動物でそれぞれ 719、638 及び 963ng・d/mL、雌動物で 998、1,235 及び 1,684ng・d/mL、C_{max} は雄動物でそれぞれ 56.3、82.3 及び 88.3ng/mL、雌

動物で 60.2、194 及び 208ng/mLであり、本薬の曝露量は雌動物において高値を示す傾向が認められた。

本薬投与に起因した死亡動物は認められなかった。体重増加抑制（雌のみ）、赤血球系パラメータの変化、肝機能パラメータの変化、卵巣における大型グラーフ卵胞の増加や成熟黄体の減少、雌雄生殖器の萎縮等、本薬の薬理作用に関連すると考えられる所見が認められており、これらの所見については回復性を有するものと判断された。投与部位では製剤中の添加物に起因すると考えられる線維嚢胞の形成が確認された。これらの結果より、無毒性量は 10mg/body/回（15 日ごと）と判断された。

③イヌ 1 カ月筋肉内及び皮下投与毒性試験

雌雄のイヌ（ビーグル）にSA製剤 0（生理食塩水対照）、0（溶媒対照）、1、2.5 又は 4mg/kg/日を 28 日間投与し、6 週間の回復期間が設けられた。なお、筋肉内と皮下の投与割合は対照群及び 2.5mg/kg/日群が 1:4、1 及び 4mg/kg/日群が 1:3 とされた。投与 24 日目のAUC₀₋₂₄は 1、2.5 及び 4mg/kg/日群で 1,016、3,351 及び 6,878ng・h/mLであり、C_{max}はそれぞれ 66.0、209 又は 407ng/mLであった（雌雄の合算値）。

死亡動物は認められなかった。本薬の薬理作用に関連する所見として、グラーフ卵胞の増加や、ライディッヒ細胞の過形成が認められた。2.5mg/kg/日以上投与群で血小板数の増加が認められたが、骨髄の組織学的変化や凝固系の異常を伴うものでなく、用量依存性も認められなかったことから、毒性学的な意義は低い所見であると考察されている。投与部位では製剤中の添加物に起因すると考えられる炎症関連所見が認められた。これらの所見については回復性のものであると考えられ、無毒性量は 4mg/kg/日と判断された。

④イヌ 6 カ月筋肉内投与毒性試験

雌雄のイヌ（ビーグル）にLA製剤 0（生理食塩水対照）、0（溶媒対照）、10、20 又は 30mg/kg/回を 4 週間ごとに筋肉内投与し、6 カ月間の回復期間が設けられた。投与最終日のAUC_{0-28day}は 10、20 及び 30mg/kg/回群で 389.6、845.3 及び 2,341.3ng・d/mLであり、C_{max}はそれぞれ 23.1、51.6 及び 95.0ng/mLであった（雌雄の合算値）。AUCは投与回数と共に増加し、蓄積性が認められた。

死亡動物は認められなかった。本薬の薬理作用に伴うと考えられる中型グラーフ卵胞の増加が認められたことに加えて、投与部位では製剤中の添加物に起因すると考えられる炎症関連所見が認められた。これらの所見については回復性のものであると考えられ、無毒性量は 30mg/kg/回と判断された。

⑤イヌ 12 カ月筋肉内投与毒性試験

雌雄のイヌ（ビーグル）にLA製剤 0（生理食塩水対照）、0（溶媒対照）、10、20 又は 40mg/kg/回を 4 週間ごとに筋肉内投与し、14 週間の回復期間が設けられた。薬物曝露量は 9 回目の投与で定常状態に達したと考えられており、投与 9 回目のAUC_{0-28day}は 10、20 及び 40mg/kg/回群でそれぞれ 353、685 及び 1,500ng・d/mLであり、C_{max}はそれぞれ 20.9、35.0 及び 87.9ng/mLであり（雌雄の合算値）、明らかな性差は認められなかった。

本薬投与に起因した死亡動物は認められなかった。本薬の薬理作用に伴うと考えられる雌性生殖器の萎縮性変化、活動期又は退行期黄体数の減少等が認められ、40mg/kg/回群では発情行動の消失も観察された。また、雄動物では血漿テストステロン値の上昇が、雌ではE2 値の上昇が観察されており、投与部位では製剤中の添加物に起因すると考えられる炎症関連所見が認められた。これらの所見については回復性のものであると考えられ、無毒性量は 40mg/kg/回と判断された。

2) 経口投与毒性試験

本薬は開発初期に経口製剤としての開発も検討されていたことから、経口投与における検討も実施された。

①ラット1カ月経口投与毒性試験

ラット1カ月反復経口投与毒性試験では、雌雄のラット (SD) に0 (注射用水対照)、0 (溶媒対照)、20、200 又は 1,000mg/kg/日の用量で投与が実施された。本薬の薬理作用に伴うと考えられる変化に加えて、200mg/kg/日以上投与群の雄動物で鎮静が認められ、無毒性量は20mg/kg/日と判断された。

②イヌ1カ月経口投与毒性試験

イヌ1カ月反復経口投与毒性試験では、雌雄のイヌ (ビーグル) に0 (注射用水対照)、0 (溶媒対照)、20、60 又は 200mg/kg/日の用量で投与が実施された。本薬の薬理作用に伴うと考えられる変化に加えて、200mg/kg/日投与群で心電図の S-T 上昇が認められ、無毒性量は60mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験、培養ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びラットを用いる小核試験が実施され、いずれも陰性の結果が得られた。

(4) がん原性試験

マウス2年間投与がん原性試験では、雌雄のマウス (CD-1) に本薬0 (水対照)、0 (溶媒対照)、0 (溶媒対照)、20、150 又は 500mg/kg/日が104週間経口投与された。150及び500mg/kg/日群では卵巣腫瘍 (性索間質腫瘍、顆粒膜細胞腫、黄体腫) の増加が認められたが、これらは本薬の薬理作用に起因した変化と考えられた。

ラット2年間投与がん原性試験では、雌雄のラット (SD) に LA 製剤0 (溶媒対照)、15mg/kg/回又は10mg/body/回が30日ごとに、0 (溶媒対照)、0 (生理食塩水対照) 又は10mg/body/回が15日ごとに筋肉内投与された。10mg/body/回 (15日ごと) 群では、良性の卵巣顆粒膜細胞腫及び精巣の良性ライディッヒ細胞腫の増加が認められたが、これらは本薬の薬理作用に起因した変化と考えられた。また、本薬投与群では、対照群に比べ、生存率の高値が認められたが、これは本薬投与によって生じた乳腺腫瘍及び下垂体腫瘍の発現頻度の低下に起因するものと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生、並びに胚・胎児発生に関する試験

① 雌妊娠前/妊娠初期投与試験

雌妊娠前/妊娠初期投与試験では、雌ラット (ApfSD) に SA 製剤0 (溶媒対照)、0.001、0.1 又は 2mg/kg/日が、交配前2週間から妊娠7日目まで筋肉内投与された。0.1及び2mg/kg/日群では、発情周期の変動が生じ、2mg/kg/日群では2回目投与以降に発情周期が停止した。0.001及び0.1mg/kg/日群では妊娠成立への影響は認められなかったが、0.1mg/kg/日群では生存胎児が得られなかった。2mg/kg/日群については休薬を行い、発情周期が正性に回復した時点で交配が行われたが、この際の生殖能は対照群と比較して差はないと判断された。無毒性量は雌動物の一般毒性に対して2mg/kg/日、生殖能及び胚発生に対しては0.001mg/kg/日と判断された。

② 器官形成期投与試験

器官形成期投与試験では、妊娠ラット (ApfSD) に SA 製剤 0 (溶媒対照)、0.001、0.1 又は 2mg/kg/日 が、妊娠 7～16 日目まで筋肉内投与された。母動物では、0.1mg/kg/日群に妊娠末期の体重増加抑制が認められ、胎盤重量の高値も観察された。2mg/kg/日群では妊娠期間中を通じた体重増加抑制が認められ、早産や膣出血も認められた。胎児では、2mg/kg/日群で着床後死亡率の高値に伴う生存胎児数の低値が認められ、胎児体重についても低値が認められた。また、この群では胎児の雄比率の高値も観察された。胎児の骨格検査では、0.1mg/kg/日以上 の投与群で骨化遅延の所見が認められたほか、2mg/kg/日群では足根骨彎曲も観察された。無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能、並びに胎児に対していずれも 0.001mg/kg/日と判断された。

2) ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギ (NZW) に SA 製剤 0 (溶媒対照)、0.01、0.1 又は 0.25mg/kg/日 が、妊娠 7～19 日目まで筋肉内投与された。母動物では、すべての投与群で溶媒に起因すると考えられる投与部位の変化が認められたことに加えて、0.1mg/kg/日以上 の投与群で体重増加量の高値が認められた。0.25mg/kg/日群では胎盤重量の高値も認められた。胎児では、0.25mg/kg/日群で着床後死亡率の高値が認められた。無毒性量は母動物の一般毒性に対して 0.25mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児に対して 0.1mg/kg/日と判断された。

3) ラット授乳期投与試験

ラットにおける周産期及び授乳期投与試験 (予備試験) の結果より、本薬を周産期に投与した場合には分娩異常や胚致死作用が認められることから、ラットを用いた授乳期投与試験が実施された。当該試験では分娩後の母動物 (ラット: ApfSD) に LA 製剤 0 (溶媒対照)、15mg/kg/回 (分娩 2 日後に単回投与) 又は 10mg/body/回 (分娩 2 及び 17 日後に投与) が筋肉内投与された。F₀母動物においては、異常所見は認められなかったが、出生児の生存率はいずれの本薬投与群でも低値が認められた。F₁動物の発達に異常は認められなかったが、15mg/kg/回群では交配時に着床前死亡率の高値と生存胎児数の低値が認められた。無毒性量は F₀母動物の一般毒性に対して 10mg/body/回、F₀母動物の生殖能及び F₁動物に対して 15mg/kg/回未満と判断された。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギ筋肉刺激性試験

LA 製剤を用いた筋肉内投与による刺激性試験が実施された。本薬投与群では投与後 6 時間で血漿中のクレアチンキナーゼ活性の高値が認められ、投与 10 日後に正常値に回復することが示された。投与部位では筋壊死、筋炎、肉芽腫が認められ、投与 50 日後の時点で回復傾向が認められた。

2) ウサギ皮膚刺激性試験

SA 製剤を用いた 2 週間塗布による皮膚刺激性試験が実施された。本薬投与群では軽微な刺激性を示唆する紅斑が認められたが、媒体に起因するものと判断され、本薬自体には皮膚刺激性はないと判断された。

(7) その他の毒性試験

1) 光毒性試験

3T3-NRU 法を用いた光毒性試験が実施され、本薬に光毒性はないことが示唆された。

2) 抗原性試験

モルモット ASA 試験、マウス・ラット PCA 試験及びモルモット接触皮膚感作性試験が実施され、いずれも陰性の結果が得られた。

3) 不純物の毒性

本薬に含有される不純物のうち、有機不純物B*、有機不純物C*及び有機不純物A*については、安全性確認が必要とされている（「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」平成14年12月16日厚生労働省医薬局審査管理課長通知 医薬安発第1216001号、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」平成15年6月24日厚生労働省医薬局審査管理課長通知 医薬安発第0624001号）。これらのうち、有機不純物B*及び有機不純物C*については既存の反復投与毒性試験の結果から、安全性が担保できるものと判断された。また有機不純物A*については、含有量の異なる2製剤を用いた28日間反復投与毒性試験が実施され、毒性プロファイルに差がないことから、問題ないものと判断された。

<審査の概略>

本薬は抗エストロゲン剤であり、動物試験で認められた所見の大部分は薬理作用に起因するものであり、安全域は存在するものの、心臓へ影響を与える可能性が示唆されている点については注意すべきと考える。なお、薬理作用に起因した生殖発生毒性が認められることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦に対する本薬の投与は、禁忌に設定される予定である。

また、製剤中の添加物に起因する局所刺激性については、同一部位への反復注射を避けることにより、その影響を最小限に留めることが考慮されている（「2.<審査の概略> (3) 新添加物について」の項参照）。

(1) 不純物の遺伝毒性について

機構は、不純物の遺伝毒性に関して、有機不純物A*の染色体異常誘発性、並びに有機不純物B*、有機不純物C*及び有機不純物A*の突然変異誘発性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

有機不純物A*の染色体異常誘発性については、培養ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びマウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験（染色体異常誘発性についても検出可能）に用いられたロットに含まれる不純物濃度とヒト血漿中における不純物濃度の比較から、十分な安全域が認められている。また、有機不純物B*、有機不純物C*及び有機不純物A*の突然変異誘発性については、マウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験に用いられたロットに含まれる不純物濃度とヒト血漿中における不純物濃度の比較から、十分な安全域が認められている。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 本薬の心臓への影響について

イヌの単回静脈内投与試験及び1カ月反復経口投与試験において心電図への影響が認められており、また、近年の報告（Pharmacol Sci 2009; 109: 334-40）では性ホルモンが心筋のイオンチャネルへ影響を与える可能性も示唆されている。

機構は、当該非臨床試験成績等を基に、本薬が心電図に影響を与える機序、及び本薬の臨床使用時におけるリスクについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

単回投与で認められた徐脈は、エタノールを含む溶媒への生体反応に加え、拘束状態への不適応等の原因により、心拍数が大きく変動したことに起因するものであり、本薬投与との関連性は低いものとする。また、洞停止については1例のイヌのみで観察されてお

*：新薬承認情報提供時に置き換え

り、当該動物では投与前にも洞停止が認められていることから、個体差に起因するもの
と考える。反復投与試験において認められたS-T上昇については、原因は明確ではないが、
当該試験の無毒性量（60mg/kg/日）での C_{max} （497ng/mL）と臨床使用時の C_{max} （29.4ng/mL）
との間に約17倍の安全域が認められている。

以上より、臨床使用時において、本薬が心臓に与えるリスクは低いと考える。

機構は、現時点においては申請者の回答を了承するものの、本薬が潜在的に心臓へ影響
を与える可能性があることについては、製造販売後に情報提供する必要があると考える（4.
（iii）＜審査の概略＞「（3）11）心臓障害」の項参照）。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）定量法

本薬、ジアステレオマー（スルホキシドA及びB）及び代謝物（17-ケトン体及びスルホン
体）のヒト血漿中濃度は、LC-MS/MS法により測定された。

（2）海外第I相試験（5.3.3.1.3：9238IL/0038試験＜19年 月～月＞）

健康成人男性8例、閉経前健康女性8例及び閉経後健康女性7例（PK解析対象は6例）を対
象に、本薬10mgを1時間かけて単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。
血漿中本薬濃度は三相性の消失を示し、投与終了後1～1.5時間には投与終了時点の約1/10ま
で速やかに低下した。CLは大きく、ヒト肝血漿流量（約10.5mL/min/kg、Clinical
Pharmacokinetics: Concepts and Applications, Forth Edition (Lippincott Williams & Wilkins,
Philadelphia, 2011)）と同程度であった。また、PKの性差について、男性と閉経後女性の
 $AUC_{0-\infty}$ は同様であったが、閉経前女性の $AUC_{0-\infty}$ は男性に比べて低値（0.83倍）を示した。
しかしながら、その程度は小さく、臨床的に意義のある差異ではない、と申請者は説明し
ている。

本薬を単回静脈内投与したときの本薬のPKパラメータ

対象	n	C_{mf}^* (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}^*$ (ng·h/mL)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)
男性	8	148.9 (15.7)	13.8±3.5	231 (12.6)	9.6±1.7	3.0±1.0
閉経前女性	8	114.0 (17.4)	13.5±4.5	192 (14.7)	14.3±1.2	5.3±2.0
閉経後女性	6	148.9 (27.3)	14.4±3.1	241 (16.2)	11.1±1.7	4.1±1.6

平均値±標準偏差、*：投与終了直後の血漿中濃度（幾何平均値（変動係数%））

（3）海外第I相試験（5.3.3.1.5：9238IL/0029試験＜19年 月～月＞）

健康成人男性4例及び閉経後健康女性3例を対象に、 ^{14}C 標識した本薬（SA製剤）18mgを単
回筋肉内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。血漿中本薬濃度は、投与後8.0～
24.0時間に C_{max} に到達した後、緩徐に低下した。

本薬（SA製剤）を単回筋肉内投与したときの本薬のPKパラメータ

対象	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^{*1} (h)	$t_{1/2}^{*2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
男性	4	14.6 (25.9)	8.0 (6.0, 24.0)	25.7±6.3	568 (17.5)
閉経後女性	3	13.3 (69.5)	24.0 (4.0, 24.0)	30.3±16.7	661 (9.5)

幾何平均値（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：平均値±標準偏差

（4）国内第I相試験（5.3.3.1.1：O-15-11試験＜19年 月～19年 月＞）

閉経後健康女性20例を対象に、本薬（LA製剤）25、50、125又は250mgを単回筋肉内投与
し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。血漿中本薬濃度は、投与後6日に C_{max} を示し、2

～9日目ではほぼ一定の濃度で推移した。その後、緩徐な二相性の消失を示した。また、9238IL/0038試験において、外国人閉経後健康女性に本薬10mgを単回静脈内投与したときのAUC_{0-∞}（幾何平均値）との比較（9238IL/0038試験：241ng・h/mL、O-15-11試験125mg群：2,952ng・h/mL、250mg群：7,512ng・h/mL）から、LA製剤を筋肉内投与したときのBAは98～125%と推測された、と申請者は説明している。

本薬（LA製剤）を単回筋肉内投与したときの本薬のPKパラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	C _{27d} (ng/mL)	t _{max} [*] (day)	t _{1/2} (day)	AUC _{0-27d} (ng・h/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
25	1.26±0.36	0.34±0.10	6 (2, 9)	NC	475±106	NC
50	2.58±0.42	0.73±0.11	6 (3, 9)	NC	974±119	NC
125	4.56±1.72	1.11±0.34	6 (3, 9)	35.4±12.5	1,750±485	3,000±610
250	10.6±4.32	2.74±1.06	6 (3, 6)	38.3±5.12	4,030±1,510	7,850±2,420

平均値±標準偏差、n=5、NC：消失相を十分に評価できなかったため、算出せず、*：中央値（範囲）

(5) 海外第I相試験（5.3.3.1.6：9238IL/0036試験<19年 月～月>）

閉経後健康女性30例（PK解析対象は20例）を対象に、本薬（LA製剤）125又は250mgを単回筋肉内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。血漿中本薬濃度は投与後6日にC_{max}に到達した後、緩徐に低下した。

本薬（LA製剤）を単回筋肉内投与したときの本薬のPKパラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	C _{27d} (ng/mL)	t _{max} [*] (day)	AUC _{0-27d} (ng・h/mL)
125	4.55 (51.6)	1.17 (30.5)	6.0 (6.0, 10.1)	1,685 (46.5)
250	11.4 (44.8)	2.64 (25.2)	6.0 (6.0, 6.1)	4,248 (34.5)

幾何平均値（変動係数%）、n=10、*：中央値（範囲）

(6) 海外第I相試験（5.3.3.2.2：9238IL/0039試験<19年 月～20年 月>）

閉経後進行乳癌患者38例を対象に、本薬250mg（LA製剤）を1カ所（5mL×1）又は2カ所（2.5mL×2）に単回筋肉内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。本薬のPKパラメータは投与部位数によらず同程度であったことから、必要に応じて本薬を2カ所に分割投与することは可能である、と申請者は説明している。

本薬（LA製剤）を1カ所又は2カ所に筋肉内投与したときの本薬のPKパラメータ

投与部位数 (薬液量)	n	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (day)	AUC _{0-28d} (ng・h/mL)
1カ所（5mL×1）	20	6.01 (83.2)	2.32 (57.6)	7.0 (1.2, 11.0)	2,563 (69.7)
2カ所（2.5mL×2）	18	6.17 (67.3)	2.13 (41.0) *2	7.0 (3.0, 9.1)	2,532 (59.3) *2

幾何平均値（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：n=17

(7) 製剤間の比較に関する申請者の考察

静脈内投与時の本薬の消失は速やかであるため、SA製剤又はLA製剤を筋肉内投与した後に認められた血漿中本薬濃度の緩やかな低下は、製剤からの持続的な本薬の放出に起因すると考えられる。

t_{max}の比較から、長時間作用型のLA製剤では、SA製剤より吸収が緩徐であることが示された。また、t_{1/2}はSA製剤及びLA製剤でそれぞれ25.7～30.3時間（9238IL/0029試験）及び35.4～38.3日（O-15-11試験）であり、LA製剤ではSA製剤よりも投与間隔を長くでき、臨床使用により適していると考えられた。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、LA製剤では、SA製剤に比べて、本薬の血漿中濃度をより長期間維持することが可能であると考えられる。

また、投与部位数の違いによるPKの明らかな差異は認められておらず、LA製剤を必要に応じて2カ所に分割投与することは、薬物動態学的観点からは、許容できると考える。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

健康成人及び乳癌患者における本薬のPKは、単独投与時、及びケトコナゾール又はリファンピシン併用投与時について検討された。

なお、以下の項では、筋肉内投与時のレジメンとして検討された「SD投与」、「LD投与」及び「HD投与」を下記のように定義する。

- SD投与 (Standard dose regimen) :
本薬250mgを28日ごとに筋肉内投与
- LD投与 (Loading dose regimen) :
本薬500mgを1日目、250mgを14及び28日後に投与し、その後28日ごとに250mgを筋肉内投与
- HD投与 (High dose regimen) :
本薬500mgを1日目、14及び28日後に投与し、その後28日ごとに500mgを筋肉内投与

(1) 健康成人

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.4 : 9238IL/0012 試験<19 年 月~ 月>)

健康成人男性及び閉経後健康女性各4例を対象に、¹⁴C標識した本薬10mgを1時間かけて単回静脈内投与し、マスバランスが検討された。本試験の結果について、申請者は以下のように説明している。

- 放射能は投与後48~120時間に主に排泄され、投与後120時間以降の排泄は緩徐であった。投与後168時間までの総放射能回収率は投与量の約72%であり、糞中及び尿中回収率はそれぞれ投与量の71.7%及び0.3%であった。なお、糞中には投与量の8%の未変化体が認められた。非臨床での検討結果から、未変化体又は代謝物は主に胆汁中排泄されると考えられること(「3. (ii) <提出された資料の概略> (4) 排泄」の項参照)から、本試験で認められたヒトにおける緩徐な排泄は、未変化体又は代謝物の腸肝循環に起因する可能性が考えられる。
- 血漿中本薬濃度は血漿中放射能濃度に比べて低濃度で推移し、血漿中代謝物の存在が示唆された。

2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.2 : 9238IL/0026試験<19 年 月~ 月>)

健康成人男性18例 (PK解析対象は15例) を対象に、本薬0.5、2.0、5.0又は10mgを1時間かけて単回静脈内投与したとき、 C_{inf} は投与量にほぼ比例して上昇した。

本薬を単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	n	C_{inf}^* (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)
0.5	3	3.19 (254)	NC	NC	NC	NC
2.0	4	27.9 (19.8)	NC	NC	NC	NC
5.0	4	82.9 (13.2)	NC	NC	NC	NC
10	4	125 (29.1)	18.5±5.17	205 (23.8)	9.25±1.00	4.40±0.47

平均値±標準偏差、NC：消失相を十分に評価できなかったため、算出せず、*：幾何平均値 (変動係数%)

3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.5 : 9238IL/0029試験<19 年 月~ 月>)

健康成人男性4例及び閉経後健康女性3例を対象に、¹⁴C標識した本薬 (SA製剤) 18mgを単回筋肉内投与し、マスバランスが検討された。本試験では、被験者への放射能の曝露期間を考慮し、LA製剤ではなく、SA製剤が使用された。なお、PKパラメータは、「(i) <提

出された資料の概略> (3) 海外第 I 相試験 (9238IL/0029試験)」の項に記載している。

筋肉内投与時の吸収は静脈内投与時に比べて緩やかであるため、本試験での放射能の排泄は静脈内投与時に比べて緩徐であり、投与後24時間までの総放射能回収率は投与量の0.2% (9238IL/0012試験では4.7%) に留まった。投与後21日までの総放射能回収率は投与量の91.7%であり、糞中及び尿中回収率はそれぞれ投与量の91.1%及び0.6%であったことから、未変化体又は代謝物はほとんどが糞中され、未変化体のPKに対する腎クリアランスの寄与は非常に小さい、と申請者は説明している。

4) 国内第 I 相試験 (5.3.3.1.1 : O-15-11試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

閉経後健康女性20例を対象に、本薬 (LA製剤) 25、50、125又は250mgを単回筋肉内投与し、血漿中本薬濃度が検討された。PKパラメータは、「(i) <提出された資料の概略> (4) 国内第 I 相試験 (O-15-11試験)」の項に記載している。C_{max}及びAUC_{0-27d}は概ね用量に比例して上昇したことから、本薬のPKは線形性を示すことが示唆された、と申請者は説明している。

また、ジアステレオマーであるスルホキシドA及びBの血漿中濃度が検討された結果、両異性体の血漿中濃度比は原薬中の混合比 (A : B=約45 : 55) と同程度であり、両異性体のPKに明らかな差異は認められなかった、と申請者は説明している。

(2) 乳癌患者

1) 国内第 II 相試験 (5.3.5.2.1 : O-15-22試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

内分泌療法既治療のER又はPgR陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者30例を対象に、本薬 (LA製剤) をSD投与したとき、本薬1、5及び6回目投与後のC_{min}はそれぞれ3.55、6.80及び6.95ng/mLと反復投与に伴い上昇し、5又は6回目投与後に定常状態に到達すると考えられた。

2) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2.1 : 9238IL/0062試験<2004年4月~2006年2月>)

内分泌療法未治療又は一次内分泌療法既治療のER又はPgR陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者20例を対象に、本薬 (LA製剤) をLD投与又はHD投与し、血漿中本薬濃度が検討された。両投与方法ともに、初回投与後及び投与2回目のC_{min} (実測値) は投与3回目以降と同程度であり、C_{min}は初回投与から定常状態に達していると考えられた。また、後述する海外第 III 相試験 (9238IL/0020試験及び9238IL/0021試験) の母集団薬物動態 (PPK) 解析から得られたPKモデル (「(5) 母集団薬物動態解析」の項参照) を用いて、ベイズ推定法により定常状態における各被験者のPKパラメータが算出された (下表)。本薬のCL/F及びV_{ss}/Fは投与方法間で同様であり、HD投与における定常状態のAUC_{ss}、C_{ss,max}及びC_{ss,min}はそれぞれLD投与の約2倍であった。以上から、LD投与及びHD投与では、O-15-22試験で検討されたSD投与に比べて速やかに血漿中濃度を定常状態に到達させることが可能であり、また、HD投与では定常状態の血漿中濃度をLD投与の約2倍に上昇させることが可能である、と申請者は説明している。

本薬 (LA製剤) を LD 投与又は HD 投与したときの定常状態における本薬の PK パラメータ推定値

投与方法	C _{ss,max} (ng/mL)	C _{ss,min} (ng/mL)	t _{max,ss} ^{*1} (day)	AUC _{ss} (ng·h/mL)	CL/F ^{*2} (L/h)	V _{ss} /F ^{*2} (L)
LD 投与	20.3 (22.2)	8.00 (23.0)	3.8 (3.2, 4.6)	9,060 (19.7)	28.1±5.3	40,600±14,700
HD 投与	37.5 (24.7)	16.1 (19.0)	4.3 (2.8, 5.3)	17,800 (21.9)	28.7±5.7	46,600±10,000

幾何平均値 (変動係数%)、n=10、*1 : 中央値 (範囲)、*2 : 平均値±標準偏差

3) 国内第 II 相試験 (5.3.5.1.1 : D6997C00004 試験<2006年3月~2008年3月>)

内分泌療法既治療のER陽性閉経後転移性又は再発乳癌患者143例 (PK解析対象は70例) を対象に、本薬 (LA製剤) をSD投与、LD投与又はHD投与し、得られた410測定点の血漿中濃度を基に、PPK解析が実施された。本薬のPKは、後述する海外第 III 相試験 (9238IL/0020

試験及び9238IL/0021試験)のPPK解析と同様に、一次吸収を伴う2-コンパートメントモデルにより記述され、CL/Fは34.4L/h(個体間変動は30.9%)、 V_1/F 及び V_2/F はそれぞれ17900L(同41.8%)及び17400Lと推定された。また、当該PKモデルを用いて、ベイズ推定法により各被験者のPKパラメータが算出された(下表)。LD投与及びHD投与では、投与1カ月目の C_{max} 、 C_{min} 及び $AUC_{0-\tau}$ は投与3カ月目と比べて高いか同程度であり、投与後1カ月目で定常状態に達していると考えられた。一方、SD投与では、 $t_{1/2}$ より、血漿中本薬濃度は投与3~4カ月目に定常状態の90%程度に達すると推測された、と申請者は説明している。

本薬(LA製剤)をSD投与、LD投与又はHD投与したときの本薬のPKパラメータ推定値

投与方法	時期	n	C_{max}^{*1} (ng/mL)	C_{min}^{*2} (ng/mL)	t_{max}^{*3} (day)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}^{*4}$ (day)
SD投与	1カ月目	25	11.1 (35.9)	3.02 (16.4)	4.5 (3.8, 5.2)	4,370 (27.7)	30.5±3.44*5
	3カ月目	20	15.5 (30.3)	5.39 (21.5)	4.2 (3.7, 4.6)	6,630 (24.7)	
LD投与	1カ月目	20	17.0 (29.6)	10.7 (22.2)	3.5 (3.2, 3.8)	9,260 (29.4)	28.4±2.12*6
	3カ月目	20	14.1 (30.0)	5.87 (23.9)	4.2 (3.9, 4.4)	6,600 (26.6)	
HD投与	1カ月目	24	28.7 (27.0)	17.8 (19.2)	3.9 (3.6, 4.4)	13,000 (25.9)	29.2±2.33*7
	3カ月目	20	29.4 (23.8)	11.4 (18.2)	4.2 (3.9, 4.5)	13,300 (20.6)	

幾何平均値(変動係数%)、*1:初回投与後28日までの最高血漿中濃度、*2:初回投与後28日のトラフ値、*3:中央値(範囲)、*4:平均値±標準偏差、*5:n=25、*6:n=21、*7:n=24

4) 海外第II相試験(5.3.5.1.2: D6997C00006試験<2006年5月~2008年6月>)

内分泌療法既治療のER陽性閉経後転移性又は再発乳癌患者144例(PK解析対象は72例)を対象に、本薬(LA製剤)をSD投与、LD投与又はHD投与し、得られた378測定点の血漿中濃度を基に、PPK解析が実施された。本薬のPKは、後述する海外第III相試験(9238IL/0020試験及び9238IL/0021試験)のPPK解析と同様に、一次吸収を伴う2-コンパートメントモデルにより記述され、CL/Fは31.0L/h(個体間変動は39%)、 V_{ss}/F ($V_1/F+V_2/F$)は56,300L(V_1/F の個体間変動は40%)と推定された。また、当該PKモデルを用いて、ベイズ推定法により各被験者のPKパラメータが算出された(下表)。国内D6997C00004試験と同様に、LD投与及びHD投与では、 C_{max} 、 C_{min} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、投与後1カ月目で定常状態に達した、と申請者は説明している。

本薬(LA製剤)をSD投与、LD投与又はHD投与したときの本薬のPKパラメータ推定値

投与方法	時期	n	C_{max}^{*1} (ng/mL)	C_{min}^{*2} (ng/mL)	t_{max}^{*3} (day)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}^{*4}$ (day)
SD投与	1カ月目	22	7.30 (46.2)	2.64 (22.8)	4.9 (4.1, 5.9)	3,170 (37.8)	55.4±11.5*5
	3カ月目	14	11.7 (32.7)	5.04 (25.0)	4.5 (3.9, 4.8)	5,450 (27.9)	
LD投与	1カ月目	22	15.5 (21.9)	10.3 (15.7)	3.7 (3.3, 4.0)	8,450 (22.3)	54.1±9.00*6
	3カ月目	15	13.9 (22.3)	6.93 (21.0)	4.4 (4.1, 4.6)	6,880 (20.6)	
HD投与	1カ月目	25	22.3 (38.2)	15.6 (31.1)	4.3 (3.7, 4.9)	10,100 (35.5)	54.0±9.38*7
	3カ月目	16	26.5 (32.2)	12.5 (22.9)	4.5 (4.0, 4.7)	12,800 (26.4)	

幾何平均値(変動係数%)、*1:初回投与後28日までの最高血漿中濃度、*2:初回投与後28日目のトラフ値、*3:中央値(範囲)、*4:平均値±標準偏差、*5:n=22、*6:n=24、*7:n=26

5) 海外第II相試験(5.3.4.2.1: D6997C00003試験<2005年2月~2007年7月>)

ER陽性の閉経後乳癌患者211例(PK対象は208例)を対象に、本薬(LA製剤)をSD投与又はHD投与し、得られた1,060測定点の血漿中濃度を基に、PPK解析が実施された。本薬のPKは、後述する海外第III相試験(9238IL/0020試験及び9238IL/0021試験)のPPK解析と同様に、一次吸収を伴う2-コンパートメントモデルにより記述され、CL/Fは34.5L/h(個体間変動は30%)、 V_{ss}/F ($V_1/F+V_2/F$)は34,400L(V_1/F 及び V_2/F の個体間変動はそれぞれ72%及び51%)と推定された。また、当該PKモデルを用いて、ベイズ推定法により各被験者のPKパラメータが算出された(下表)。

本薬（LA製剤）をSD投与又はHD投与したときの本薬のPKパラメータ推定値

投与法	時期	n	C _{max} ^{*1} (ng/mL)	C _{min} ^{*2} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{1/2} ^{*3} (day)
SD投与	1カ月目	101	10.3 (46.3)	2.98 (27.3)	4,030 (31.5)	29.3±4.92 ^{*4}
	4カ月目	88	15.0 (35.0)	5.17 (27.4)	7,050 (25.8)	
HD投与	1カ月目	104	27.3 (48.5)	15.3 (29.4)	12,300 (43.9)	32.2±5.65 ^{*5}
	4カ月目	97	30.2 (43.1)	11.3 (29.1)	14,600 (29.9)	

幾何平均値（変動係数%）、*1：初回投与後28日までの最高血漿中濃度、*2：初回投与後28日目のトラフ値、*3：平均値±標準偏差、*4：n=101、*5：n=107

6) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.4：9238IL/0020試験<1997年6月～1999年12月>）

内分泌療法既治療のER陽性又はPgR陽性閉経後転移性又は再発乳癌患者 541例（PK解析対象は32例）を対象に、本薬（LA製剤：5.0mL×1カ所）をSD投与し、血漿中本薬濃度が検討された。初回投与後のC_{max}、AUC_{0-28d}及びt_{max}はそれぞれ8.20ng/mL、3,550ng·h/mL及び7.0日であった。また、本薬1、3、6及び12回目投与後のC_{min}はそれぞれ2.62、5.51、6.15及び7.59ng/mLであり、6回目投与時にはほぼ定常状態に到達すると考えられた。

7) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.5：9238IL/0021試験<1997年5月～2000年6月>）

内分泌療法既治療のER陽性又はPgR陽性閉経後転移性又は再発乳癌患者 473例（PK解析対象は262例）を対象に、本薬（LA製剤：2.5mL×2カ所）をSD投与し、本薬及び代謝物（17-ケトン体及びスルホン体）の血漿中濃度が検討された。初回投与後の本薬のC_{max}、AUC_{0-28d}及びt_{max}はそれぞれ4.76ng/mL、2,120ng·h/mL及び8.8日であった。また、本薬1、3、6及び12回目投与後の本薬のC_{min}はそれぞれ2.38、4.61、6.52及び8.18ng/mLであった。代謝物について、17-ケトン体は一部の被験者で検出され、C_{min}は2.51～3.87ng/mLであった。スルホン体はいずれの被験者においても定量限界以下であった。

また、本薬6、9及び12回目投与後のスルホキシンドA及びBの血漿中濃度（C_{min}）比は、原薬中の混合比（A：B=約45：55）と同程度であった。

8) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.3.2.3：9238IL/0018試験<1997年6月～1999年8月>）

閉経後原発性乳癌患者200例（PK解析対象は58例）を対象に、本薬（LA製剤）50、125又は250mgを単回筋肉内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。血漿中本薬濃度は投与後7日にC_{max}を示した後、二相性の緩やかな消失を示した。C_{max}及びAUC_{0-28d}は概ね用量に比例して上昇したことから、本薬のPKは線形性を示すことが示唆された、と申請者は説明している。

本薬（LA製剤）を単回筋肉内投与したときの本薬のPKパラメータ

投与量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (day)	AUC _{0-28d} (ng·h/mL)
50	20	1.98 (63.5)	0.42 (34.8) ^{*2}	7 (2, 14)	789.6 (43.3) ^{*5}
125	16	4.27 (67.6)	1.16 (25.3) ^{*3}	7 (2, 19)	1,658 (51.0) ^{*6}
250	22	7.39 (28.0)	2.13 (28.1) ^{*4}	7 (2, 14)	2,784 (25.0) ^{*7}

幾何平均値（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：n=14、*3：n=11、*4：n=17、*5：n=15、*6：n=16、*7：n=20

9) 海外第Ⅱ相試験（5.3.3.2.4：9238IL/0019試験<1997年10月～1999年3月>）

子宮頸癌患者313例（PK解析対象は14例）を対象に、本薬（LA製剤）50、125又は250mgを28日ごとに3回反復筋肉内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。C_{max}及びAUC_{0-28d}は概ね用量に比例して上昇した。

本薬（LA製剤）を筋肉内投与したときの本薬のPKパラメータ

投与量 (mg)	投与回数	n	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	t _{max} * ¹ (day)	AUC _{0-28d} (ng·h/mL)
50	1回目	3	2.79 (48.8)	0.55 (93.5)	2.13 (1.99, 6.99)	948* ⁵
	3回目	3	1.23 (2.6)	0.80* ²	5.86 (1.00, 6.99)	588 (6.3)
125	1回目	4	2.21 (17.0)	0.73 (53.8)	14.0 (6.91, 14.07)	919 (8.6)
	3回目	4	4.76 (76.8)	1.94* ³	6.03 (1.80, 13.99)	1,766 (30.6)
250	1回目	7	8.06 (49.8)	3.33 (96.0)	6.94 (6.81, 14.0)	3,540 (40.3) * ⁶
	3回目	7	9.77 (73.7)	3.96 (41.9) * ⁴	6.99 (0.92, 8.99)	3,926 (49.5)

幾何平均値（変動係数%）、*¹：中央値（範囲）、*²：n=1、*³：n=2、*⁴：n=6、*⁵：n=2、*⁶：n=5

(3) 肝機能障害者を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.3.1 : D6997C00001 試験<20 年 月~20 年 月>)

肝機能の異なる被験者 21 例を対象に、本薬（SA製剤）100mgを単回筋肉内投与し、肝機能障害が本薬のPKに及ぼす影響が検討された（下表）。その結果、肝機能がChild-Pugh class A及びBの被験者におけるCL/Fは、肝機能正常者のそれぞれ 83%及び 60%であった。また、肝機能正常者のAUC_{0-∞}に対する幾何最小二乗平均比 [95%信頼区間（以下、「CI」）] は、肝機能がChild-Pugh class A及びBの被験者でそれぞれ 1.21 [0.84, 1.74] 及び 1.68 [1.17, 2.42] であり、Child-Pugh class Bの被験者におけるAUC_{0-∞}は肝機能正常者に比べて統計学的に有意に高値を示した。以上から、肝機能障害により本薬のCL/Fは低下し、血漿中濃度は上昇する、と申請者は説明している。

本薬（SA製剤）を単回筋肉内投与したときのPKパラメータ

肝機能	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * ¹ (day)	t _{1/2} (day)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
正常	36.3 (71.4)	12 (3, 24)	25.8 (3.5) * ²	2,003 (22.6) * ²	49.9 (22.6) * ²
Child-Pugh class A	51.1 (120)	12 (1, 24)	27.6 (7.1) * ³	2,423 (17.5) * ³	41.3 (17.5) * ³
Child-Pugh class B	54.3 (65.5)	8 (8, 24)	35.4 (4.8) * ³	3,366 (32.4) * ³	29.7 (32.4) * ³

幾何平均値（変動係数%）、n=7、*¹：中央値（範囲）、*²：n=5、*³：n=4

(4) 薬物相互作用試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.2 : 9238IL/0050 試験<20 年 月~ 月>)

健康成人 18 例を対象に、本薬 8mgを単独静脈内投与、又はCYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール 400mgを 1日 1回 6日間反復投与中（反復投与 4日目）に本薬 8mgを静脈内投与するクロスオーバー試験において、本薬とケトコナゾールの薬物動態学的相互作用が検討された（下表）。その結果、AUC₀₋₄の幾何最小二乗平均比 [90%CI] は 0.91 [0.83, 1.00] であり、また、単独投与時と併用投与時の血漿中本薬濃度推移は同様であったことから、ケトコナゾール等のCYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用投与は本薬のPKに影響を及ぼさない、と申請者は説明している。

本薬単独投与又はケトコナゾールと併用投与したときの本薬のPKパラメータ

	C _{inf} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC ₀₋₄ の 幾何最小二乗平均比 [90%CI]
本薬単独投与	94.8 (24.9)	157 (19.2) * ¹	0.91 [0.83, 1.00]
ケトコナゾール 併用投与	82.2 (28.6)	140 (26.1) * ²	

幾何平均値（変動係数%）、n=18、*¹：n=14、*²：n=15

2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.1 : 9238IL/0024 試験<19 年 月~ 月>)

健康成人 8 例（PK解析対象は 6 例）を対象に、本薬 10mgを単独静脈内投与、又はCYP3A4 誘導作用を有するリファンピシン 600mgを 1日 1回 7日間反復投与中（反復投与 6日目）に本薬 10mgを静脈内投与するクロスオーバー試験において、本薬とリファンピシンの薬物

動態学的相互作用が検討された（下表）。その結果、 AUC_{0-4} の幾何最小二乗平均比〔片側95%信頼限界〕は0.99〔0.65〕であり、また、単独投与時と併用投与時の血漿中本薬濃度推移は同様であったことから、リファンピシン等のCYP3A4誘導作用を有する薬剤との併用投与は本薬のPKに影響を及ぼさない、と申請者は説明している。

本薬単独投与又はリファンピシンと併用投与したときの本薬のPKパラメータ

	C_{min} (ng/mL)	AUC_{0-4} (ng·h/mL)	AUC_{0-4} の 幾何最小二乗平均比〔片側95%信頼限界〕
本薬単独投与	147 (21.6)	216 (11.7)	0.99 [0.65] *
リファンピシン 併用投与	146 (17.1)	209 (32.1)	

幾何平均値（変動係数%）、n=6、*：n=5

3) 海外第I相試験（5.3.3.4.3：9238IL/0031試験<19■■年■■月～■■月>）

健康男性8例（PK解析対象は7例）を対象に、CYP3A4基質であるミダゾラム7.5mgを単独経口投与、又は本薬36mg（SA製剤、筋肉内投与）と併用投与するクロスオーバー試験において、ミダゾラムのPKに及ぼす本薬の影響が検討された（下表）。本薬併用投与時の血漿中ミダゾラム濃度は、投与初期に単独投与時に比べ低く推移する傾向が認められ、併用投与時の平均 C_{max} は単独投与時の74%であったが、投与1.5時間以降の血漿中ミダゾラム濃度推移はミダゾラム単独投与時と本薬併用投与時で同様であり、また、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均比〔90%CI〕は1.11〔0.83, 1.47〕であった。以上から、本薬併用投与による血漿中ミダゾラム濃度の明らかな上昇は認められておらず、本薬はミダゾラム等のCYP3A4基質のPKに影響を及ぼさない、と申請者は説明している。

ミダゾラム単独投与又は本薬と併用投与したときのミダゾラムのPKパラメータ

	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ の 幾何最小二乗平均比〔90%CI〕
ミダゾラム単独投与	51.6 (52.4)	124 (55.0)	1.11 [0.83, 1.47]
本薬併用投与	38.4 (42.5)	133 (26.7)	

幾何平均値（変動係数%）、n=7

(5) 母集団薬物動態（PPK）解析

本薬のPKの変動要因を検討するために、海外第III相試験（9238IL/0020試験及び9238IL/0021試験）から得られた血漿中本薬濃度（294例、1,293測定点）を基に、一次吸収過程を伴う2-コンパートメントモデルを用いてPPK解析が実施された。その結果、検討した共変量（年齢、体重、合併症、人種、投与量、肝機能、腎機能及び治験実施施設）のうち、体重は V_1/F の有意な共変量であり、体重の増加に伴い V_1/F が減少することが示唆された。しかしながら、体重を共変量とした場合に減少する V_1/F の個体間変動は5.2%に留まり、63.1%の個体間変動が残存したことから、体重は本薬のPKに臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられる、と申請者は説明している。

また、日本人と外国人の乳癌患者のPKを比較検討するために、国内第II相試験（D6997C00004試験）及び海外第II相試験（D6997C00006試験）から得られた血漿中本薬濃度（D6997C00004試験：70例、410測定点、D6997C00006試験：72例、378測定点）を基に、一次吸収過程を伴う2-コンパートメントモデルを用いてPPK解析が実施された。その結果、検討した共変量（体重、身長、BMI、標準体重、年齢及び人種）のうち、体重が V_1/F の有意な共変量として認められ、体重の増加に伴い V_1/F が増加することが示唆されたが、人種は CL/F 及び V_1/F の有意な共変量ではなかった。 V_1/F は外国人に比べて日本人で約20%低かったが、これは体重差に起因するものと考えられた。D6997C00004試験とD6997C00006試験における体重（中央値）はそれぞれ54kg及び71.5kgであり、当該体重を両試験の代表値として両試験における本薬のPKを比較したところ、体重54kgの被験者における定常状態の C_{max} 及び C_{min} は体重71.5kgの被験者のそれぞれ1.06倍及び0.94倍であり、体重差に基づ

く曝露量の差はわずかであった、と申請者は説明している。

(6) 薬力学

本薬の薬力学について、申請者は以下のように説明している。

- 以下の結果から、本薬はERタンパクのダウンレギュレーションにより抗エストロゲン作用を示し、一方、エストロゲン様作用を示さないと考えられる。
 - 9238IL/0018 試験において、TAMのプラセボ群及びTAM群と比較して統計学的に有意な腫瘍中のERタンパクの発現量の低下が認められたこと。また、D6997C00003 試験において、SD投与及びHD投与ともに、腫瘍中のERタンパクの発現量を低下させたこと（投与後4週での投与前値からの低下率はSD投与及びHD投与でそれぞれ14%及び25%）。
 - 9238IL/0018 試験において、TAM投与によりPgR発現量の上昇が認められたが、本薬群ではTAMのプラセボ群及びTAM群と比較して統計学的に有意な腫瘍中のPgRタンパクの発現量の低下が認められたこと。また、D6997C00003 試験において、SD投与及びHD投与ともに、腫瘍中のPgRタンパクの発現量を低下させたこと（投与後4週での投与前値からの低下率はSD投与及びHD投与でそれぞれ18%及び23%）。
 - D6997C00003 試験において、SD投与及びHD投与ともに、投与後16週までの子宮内膜厚に臨床的に重要な変化は認められなかったこと。
- 以下の結果から、本薬は抗エストロゲン作用により細胞増殖抑制作用を示すと考えられる。
 - 9238IL/0018 試験において、TAMのプラセボ群と比較して統計学的に有意にKi67（細胞増殖関連抗原）陽性率を低下させたこと。
 - D6997C00003 試験において、SD投与及びHD投与ともに、Ki67陽性率を低下させたこと（投与後4週での投与前値からの低下率はSD投与及びHD投与でそれぞれ47%及び79%）。
- 9238IL/0062 試験において、本薬投与により、FSH、LH、エストラジオール及び性ホルモン結合グロブリン（SHBG）の血清中濃度に臨床的に重要な変化は認められなかったことから、本薬は視床下部-下垂体-性腺系に影響を及ぼさないと考えられる。
- D6997C00003 試験において、SD投与及びHD投与ともに、血清中骨代謝マーカーであるI型コラーゲン架橋C末端テロペプチド（CTX-I）、並びに骨形成マーカーである骨型アルカリフォスファターゼ（BAP）及びI型プロコラーゲンN末端プロペプチド（PINP）の血清中濃度に臨床的に重要な変化は認められなかったことから、本薬は骨密度に対して影響を及ぼさないと考えられる。

(7) 申請者による考察

1) 日本人と外国人における本薬のPKについて

以下の理由から、日本人と外国人における本薬のPKに明らかな差異は認められておらず、薬物動態学的観点からは、日本人と外国人に同じ用法・用量を適用することは可能であると考えられる。

- 閉経後健康女性を対象とした国内O-15-11試験及び海外9238IL/0036試験における本薬の血漿中濃度推移及びPKパラメータは同様であったこと。
- 閉経後乳癌患者に本薬をSD投与した国内O-15-22試験、海外9238IL/0020試験及び海外9238IL/0021試験における C_{min} を比較したとき、初回投与後の C_{min} は外国人患者に比べて日本人患者でやや高値を示したが、3~6回投与後の C_{min} は同程度であり、定常状態の C_{min} に明らかな差は認められなかったこと。
- 閉経後乳癌患者を対象とした国内9238IL/0062試験、国内D6997C00004試験、海外D6997C00006試験及び海外D6997C00003試験で推定されたCL/Fは試験間で同様であり、

また、同じ投与方法で投与したときの C_{max} 、 C_{min} 及び $AUC_{0-\tau}$ にも明らかな差異は認められなかったこと。

- 閉経後乳癌患者を対象とした国内D6997C00004試験及び海外D6997C00006試験のPKデータに基づくPPK解析において、人種はCL/F及び V_1/F に対する有意な共変量ではなかったこと。また、日本人と外国人との間で、体重差に起因すると考えられる V_1/F の差異が認められたが、当該体重差に基づく曝露量の差はわずかであったこと。

2) LA製剤からの本薬の吸収について

LA製剤は、投与後、徐々に本薬が放出される長時間作用型の製剤である。今般提出した臨床試験におけるPKの検討において、LA製剤筋肉内投与直後又は投与間隔中の血漿中本薬濃度が極めて高値又は低値を示した患者等は認められなかったことから、LA製剤から、本薬が安定して放出されたと考えられる。

<審査の概略>

(1) 日本人と外国人における本薬のPKについて

申請者は、日本人と外国人における本薬のPKに明らかな差異は認められていない旨を説明している（「<提出された資料の概略> (7) 1) 日本人と外国人における本薬のPKについて」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

閉経後乳癌患者を対象とした国内D6997C00004試験と海外D6997C00006試験との比較において、体重差が一因となり、 V_{ss}/F は日本人患者で低値を示し、また本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は特に初回投与時において日本人患者で高値を示しており、日本人では外国人に比べ本薬の血漿中濃度が高値となる傾向が示唆されている。しかしながら、本薬の有効性及び安全性が検証された用法・用量であるHD投与が行われた国内D6997C00004試験において、忍容性と一定の奏効が示されていること（「(iii) <審査の概略> (2) 4) 日本人患者における有効性について」、及び「(iii) <審査の概略> (3) 2) 日本人での安全性について」の項参照）から、現時点では日本人に対して外国人と異なる投与量を設定する必要性は認められていないと考える。ただし、本薬の曝露量と安全性との関係は不明である（「(2) 投与方法について」の項参照）ものの、日本人と外国人で発現頻度が異なる有害事象も認められていること（「(iii) <審査の概略> (3) 2) 日本人での安全性について」の項参照）から、血漿中本薬濃度は外国人に比べて日本人で高値を示す傾向が示唆されていることについて、医療現場に的確に情報提供する必要があると考える。

(2) 投与方法について

申請者は、本薬の開発に際して、SD投与に代わる本薬の投与方法として、HD投与を設定した理由について、以下のように説明している。

- 以下の理由から、曝露量を上昇させることにより、本薬のより高い有効性が期待できると考えられたこと。
 - 海外 9238IL/0020 試験及び 9238IL/0021 試験における、本薬 125mg/4 週投与及び 250mg/4 週投与の有効性の結果から、本薬の有効性には用量依存性があることが示唆されたこと。
 - ERタンパク発現量、PgRタンパク発現量、Ki67陽性率等の薬力学的指標において、用量反応性が示唆されたこと。
- 血漿中本薬濃度が定常状態に到達するまでに6カ月程度を必要とするSD投与に対して、HD投与では、PKモデル解析から、より早期に定常状態に到達することが示唆され、治療初期の有効性が向上することが期待されたこと。
- PKモデル解析から、HD投与の曝露量は、定常状態において、SD投与の約2倍に達す

ることが示唆されたこと。

- 投与量について、注射液 5mL 中に 250mg を超える本薬を含有する製剤の開発は技術的に困難であり、SD 投与（1 回 250mg）の 2 倍に相当する 1 回 500mg が投与量の限度と考えたこと。
- 投与間隔について、SD 投与の 4 週間より短くすることは患者への負担が大きいと考えられたことから、投与 1 カ月目のみ 2 週間間隔投与とし、以降は 4 週間間隔投与としたこと。

機構は、推奨用法・用量として HD 投与を選択した理由について、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関係も踏まえて説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の曝露量と有効性及び安全性との関係については、臨床試験において詳細な解析を実施していないため明確な関係を説明することはできないが、現時点までに得られている限られた試験成績から、本薬の曝露量と有効性との関係については以下のように考える。国内 D6997C00004 試験及び海外 D6997C00006 試験の計 138 例のデータに基づき、曝露量（ C_{max} 、 C_{min} 及び $AUC_{0-\tau}$ ）と TTP との関連性について検討した。 C_{max} 、 C_{min} 及び又は $AUC_{0-\tau}$ の値に基づき、患者集団を、 C_{max} では 8 つに、 C_{min} 及び $AUC_{0-\tau}$ ではそれぞれ 7 つに層別して、各部分集団における TTP の中央値を Kaplan-Meier 法により算出したところ、 C_{max} 、 C_{min} 及び $AUC_{0-\tau}$ がそれぞれ 22.5ng/mL、12ng/mL 及び 10,000ng·h/mL を上回る場合に、これらのパラメータが低値の場合に比べて TTP が長い傾向が認められた。

以上を踏まえ、申請用法・用量として HD 投与を選択したことについて、以下のように考える。HD 投与の有効性及び安全性は、海外第 III 相試験（D6997C00002 試験）において確認されており、推奨用法・用量として設定することが妥当であると考えられる。また、国内 D6997C00004 試験及び海外 D6997C00006 試験の PK データに基づく PPK 解析（＜提出された資料の概略＞（5）母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）から推定された投与 1 カ月目における SD 投与群及び HD 投与群の C_{max} はそれぞれ 9.12 及び 25.1ng/mL、 C_{min} はそれぞれ 2.76 及び 16.3ng/mL、 $AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 3,720 及び 11,400ng·h/mL であり、HD 投与では上記の有効性（TTP）が期待できる曝露量が得られていた。したがって、曝露量の観点からも、SD 投与に比べて HD 投与が推奨できる用法・用量であることが裏付けられていると考える。

機構は、以下のように考える。

HD 投与の投与量及び投与間隔は、主に製剤学的な観点及び患者負担の観点から設定されたものであり、明確な臨床薬理学的根拠に基づいて設定されたものではないと理解した。HD 投与を推奨用法・用量とすることについては、限られたデータに基づく探索的な検討結果であり、有効性が期待されるとする閾値（ C_{max} 、 C_{min} 及び $AUC_{0-\tau}$ でそれぞれ 22.5ng/mL 超、12ng/mL 超及び 10,000ng·h/mL 超）の妥当性は不明と考える。しかしながら、曝露量の増加に伴い、有効性が高くなる傾向は示唆されていることから、曝露量の観点から、SD 投与に比べて、HD 投与が推奨される用法・用量であるとの申請者の説明について、一定の理解は可能と考える。

なお、本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績も踏まえた用法・用量の設定内容については、「(iii) <審査の概略> (6) 用法・用量について」の項に記載する。

(3) 肝機能障害患者への本薬投与について

海外 D6997C00001 試験において、Child-Pugh A 及び B の被験者における本薬の CL/F は、肝機能正常者に比べてそれぞれ 83% 及び 60% に低下した（「＜提出された資料の概略＞ (3) 肝機能障害者を対象とした海外第 I 相試験（D6997C00001 試験）」の項参照）。

機構は、肝機能障害患者に対する注意喚起及び用量調節の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CL/F が肝機能正常患者の 60% に低下した肝機能障害患者に本薬（LA 製剤）を HD 投与（1

回投与量は 500mg) したときの血漿中本薬濃度をシミュレートした結果、投与後 6 カ月における曝露量 (C_{max} 、 C_{min} 及び AUC_{0-7}) は、肝機能正常患者の 130~170%に上昇した。一方、HD投与と同一のスケジュールで 1 回投与量を 250mg (シリンジ 1 筒分に相当) に減量して投与したとき、投与後 1 カ月及び 6 カ月における曝露量は、肝機能正常患者に本薬をHD投与したときのそれぞれ 50~63%及び 65~85%に低下した。

有効性 (TTP) の観点から、 C_{max} 、 C_{min} 及び AUC_{0-7} はそれぞれ 22.5ng/mL、12ng/mL及び 10,000ng・h/mLを上回ることが望ましいと考えるが (「(2) 投与方法について」の項参照)、肝機能障害患者に用量調節 (1 回投与量 250mg) をして投与したときの投与 1 カ月目における C_{max} 、 C_{min} 及び AUC_{0-7} はそれぞれ 15.3ng/mL、10.6ng/mL及び 7,108ng・h/mLと推定され、用量調節した場合には有効性が期待できる曝露量が得られないことが予測された。また、本薬では用量依存的な毒性の増強は認められていないこと、及び本薬は内分泌療法剤であり、重度でQOLを著しく損なう副作用の発現頻度は化学療法剤に比べて低いと考えられることも踏まえると、肝機能障害患者に対して用量調節を行わずに投与した場合においても、ベネフィットがリスクを上回ると考えられた。

以上より、肝機能障害患者に対する用量調節の必要性はないと判断した。なお、添付文書では、D6997C00001 試験成績に関して情報提供するとともに、臨床試験で本薬の投与経験がない重度の肝障害患者を慎重投与に設定し、注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

肝機能障害患者では本薬の曝露量が増加することが示唆されているものの、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関係は明確ではないこと、及び用量調節した際の本薬の有効性及び安全性について検討はなされていないことから、現時点において、肝障害患者に対する具体的な用量調節を規定することは困難と考える。したがって、肝機能障害患者に対しては、D6997C00001 試験における薬物動態成績を添付文書等の資料を用いて医療現場に的確に情報提供した上で、個々の患者の状態に応じて医師が投与中止等の必要性を判断し、投与中は曝露量の上昇に起因する副作用発現の可能性にも留意し、より慎重に投与することが望ましいと考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第 I 相試験 1 試験及び第 II 相試験 1 試験、並びに海外で実施された第 II 相試験 1 試験及び第 III 相試験 1 試験の計 4 試験が提出された。また、参考資料として、国内で実施された第 I 相試験 1 試験及び第 II 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験、並びに海外で実施された第 I 相試験 10 試験、第 I / II 相試験 1 試験、第 II 相試験 4 試験及び第 III 相試験 3 試験の計 21 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	9238IL/0062	I	内分泌療法未治療又は一次内分泌療法既治療の、ER 又は PgR 陽性閉経後転移性又は再発乳癌	20	ステップ 1: 本剤LD投与 ¹ ステップ 2: 本剤HD投与 ²	安全性 PK
		D6997C00004	II	内分泌療法既治療の、ER 陽性閉経後転移性又は再発乳癌	143	本剤SD投与 ³ 本剤 LD 投与 本剤 HD 投与	ORR 安全性 PK
	海外	D6997C00006	II	内分泌療法既治療の、ER 陽性閉経後転移性又は再発乳癌	144	本剤 SD 投与 本剤 LD 投与 本剤 HD 投与	ORR 安全性 PK

資料区分	地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		D6997C00002	III	内分泌療法（抗エストロゲン剤又はアロマターゼ阻害剤）既治療の、ER 陽性閉経後転移性又は再発乳癌	736	本剤 SD 投与 本剤 HD 投与	TTP 安全性
参考	国内	O-15-11	I	閉経後健康女性	20	本剤 25、50、125 又は 250mg を単回筋肉内投与	忍容性 PK
		O-15-22	II	内分泌療法（TAM 又はトレミフェン）既治療の、ER 又は PgR 陽性閉経後転移性又は再発乳癌	30	本剤 SD 投与	ORR
	国際共同	9238IL/0025	III	内分泌療法未治療の、ER 又は PgR 陽性陽性閉経後転移性又は再発乳癌	587	本剤 SD 投与 TAM 20mg を 1 日 1 回経口投与	TTP 安全性
	海外	9238IL/0012	I	健康男性及び閉経後健康女性	8	[¹⁴ C] - 本薬 10mg を単回静脈内投与	安全性 PK
		9238IL/0024	I	健康男性	8	<ul style="list-style-type: none"> リファンピシシ 600mg/日、7日間、6日目に本薬 10mg を単回静脈内投与、3週間以上の wash-out 期間後、本薬 10mg 静脈内投与 本薬 10mg を単回静脈内投与し、3週間以上の wash-out 期間後、リファンピシシ 600mg/日、7日間、6日目に本薬 10mg 静脈内投与 	安全性 PK
		9238IL/0026	I	健康男性	18	本薬 0.5、2、5 又は 10mg を単回静脈内投与	安全性 PK
		9238IL/0038	I	健康男性、健康女性	23	本薬 10mg を単回静脈内投与	安全性 PK
		9238IL/0050	I	健康男性、健康女性	18	<ul style="list-style-type: none"> ケトコナゾール 400mg/日を 6日間経口投与、4日目に本薬 8mg 単回静脈内投与、4日間の wash-out 期間後、6日間の投与期間の4日目に本薬 8mg を単回静脈内投与 6日間の投与期間の4日目に本薬 8mg を単回静脈内投与、4日間の wash-out 期間後、ケトコナゾール 400mg/日を 6日間経口投与、4日目に本薬 8mg 単回静脈内投与 	安全性 PK
		9238IL/0029	I	健康男性及び閉経後健康女性	7	¹⁴ C標識した本薬速放性製剤 18mg を単回筋肉内投与	安全性 PK
		9238IL/0031	I	健康男性	8	<ul style="list-style-type: none"> 本薬速放性製剤 36mg 単回筋肉内投与、24時間後にミダゾラム 7.5mg を経口投与、3週間の wash-out 期間後、2回目のミダゾラム 7.5mg を経口投与 ミダゾラム 7.5mg を経口投与、3週間の wash-out 期間後、本薬速放性製剤 36mg の単回筋肉内投与、24時間後にミダゾラム 7.5mg を経口投与 	安全性 PK
		D6997C00001	I	健康男性及び肝機能障害	21	本薬速放性製剤 100mg を単回筋肉内投与	安全性 PK
		9238IL/0036	I	閉経後健康女性	30	本剤 125、250mg 又は PL を単回筋肉内投与	安全性 薬力学

資料区分	地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		9238IL/0018	I / II	手術前閉経後原発性乳癌	200	本剤 50、125、250mg 又は PL を単回筋肉内投与 TAM 又は PL を 14～21 日間 1 日 1 回経口投与	抗エストロゲン作用、抗腫瘍作用 安全性
		9238IL/0019	II	子宮摘出を予定している子宮頸癌	313	本剤 50、125、250mg 又は PL を 4 週間間隔筋肉内投与 ゴセリン 3.6mg デポ又は PL を 4 週間間隔皮下投与	子宮内膜増殖阻害効果 子宮頸癌縮小効果 安全性
		9238IL/0039	I	閉経後転移性又は再発乳癌	38	本剤 250mg 又は 125mg×2カ所を筋肉内投与	安全性 PK
		D6997C00003	II	ER 陽性閉経後乳癌 (術前補助療法)	211	本剤 SD 投与 本剤 HD 投与	Ki-67 陽性率 安全性
		D6995C00006	II	内分泌療法未治療の、ER/PgR 陽性閉経後転移性又は再発乳癌	205	本剤 HD 投与 ANA 1mg を 1 日 1 回経口投与	臨床的ベネフィット率 安全性
		9238IL/0020	III	内分泌療法既治療の、ER 陽性閉経後転移性又は再発乳癌	541	本剤 125mg を 4 週間間隔筋肉内投与 本剤 SD 投与 ANA 1mg を 1 日 1 回経口投与	TTP 安全性
		9238IL/0021	III	内分泌療法既治療の、ER 陽性閉経後進行・再発乳癌	473	本剤 125mg を 4 週間間隔筋肉内投与 本剤 SD 投与 ANA 1mg を 1 日 1 回経口投与	TTP 安全性
		D6997L00004	II	内分泌療法 (抗エストロゲン剤) 既治療の、ER 陽性閉経後転移性又は再発乳癌	234	本剤 SD 投与 ANA 1mg を 1 日 1 回経口投与	TTP 安全性
		D6997C00048	III	内分泌療法 (非ステロイド性アロマターゼ阻害剤) 既治療の、ER/PgR 陽性閉経後転移性又は再発乳癌	693	本剤 LD 投与 EXE 25mg を 1 日 1 回経口投与	TTP 安全性

ER：エストロゲン受容体、PgR：プロゲステロン受容体、PK：薬物動態、ORR：客観的奏効率、TTP：無増悪期間、本剤：フルベストラント長時間作用性 (LA) 製剤、本薬：フルベストラント、TAM：タモキシフェンクエン酸塩、ANA：アナストロゾール、EXE：エキセメスタン、PL：プラセボ、*1：本剤 500mg を初回投与後、14 日後、28 日後、以降 28 日ごとに 250mg を筋肉内投与、*2：本剤 500mg を初回投与後、14 日後、28 日後、以降 28 日ごとに筋肉内投与、*3：本剤 250mg を 28 日ごとに筋肉内投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2.1：9238IL/0062 試験<2004 年 4 月～2006 年 2 月>)

内分泌療法未治療又は一次内分泌療法既治療の、ER 又はプロゲステロン受容体 (以下、「PgR」) 陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者 (目標症例数：20 例) を対象に、本薬を含む長時間作用型の筋肉内注射剤 (LA 製剤、以下、「本剤」) の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 6 施設で実施された。

用法・用量は、ステップ 1 では本剤を LD 投与すること、ステップ 2 では本剤を HD 投与することとされた。

本試験に登録された 20 例 (各ステップ 10 例) 全例に本剤が投与され、安全性解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

2) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.1 : D6997C00004 試験<2006年3月~2008年3月>)

内分泌療法既治療の、ER 陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者 (目標症例数 : 135 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした、二重盲検無作為化並行群間比較試験が、国内 40 施設で実施された。

用法・用量は、本剤を SD 投与、LD 投与、又は HD 投与することとされた。

本試験に登録された 143 例 (SD 投与群 45 例、LD 投与群 51 例、HD 投与群 47 例) 全例が全解析対象集団 (Full analysis set、以下、「FAS」) として、有効性解析対象とされた。また、FAS うち、選択・除外基準を満たさず本剤が投与されなかった HD 投与群の 1 例を除外した 142 例が安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた最良総合効果及び奏効率は下表のとおりであった。

最良総合効果及び奏効率 (RECIST 基準、FAS)

	例数 (%)			
	SD 投与群	LD 投与群	HD 投与群	合計
評価例数	45	51	47	143
完全奏効	2 (4.4)	0	0	2 (1.4)
部分奏効	3 (6.7)	9 (17.6)	5 (10.6)	17 (11.9)
安定	23 (51.1)	24 (47.1)	27 (57.4)	74 (51.7)
増悪	17 (37.8)	17 (33.3)	14 (29.8)	48 (33.6)
評価不能	0	1 (2.0)	1 (2.1)	2 (1.4)
奏効率*	11.1%	17.6%	10.6%	13.3%
[95% CI]	[3.7%, 24.1%]	[8.4%, 30.9%]	[3.5%, 23.1%]	[8.2%, 20.0%]

*: 完全奏効と部分奏効を合計した割合

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 1 例に認められた。死因は病勢進行であり、本剤との因果関係は否定された。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.2 : D6997C00006 試験<2006年5月~2008年6月>)

内分泌療法既治療の、ER 陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者 (目標症例数 : 135 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした、二重盲検無作為化並行群間比較試験が、海外 34 施設で実施された。

用法・用量は、本剤を SD 投与、LD 投与、又は HD 投与することとされた。

本試験に登録された 144 例 (SD 投与群 47 例、LD 投与群 51 例、HD 投与群 46 例) 全例が FAS として、有効性解析対象とされた。また、FAS のうち、選択・除外基準を満たさず本剤が投与されなかった LD 投与群の 1 例を除外した 143 例が安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率は下表のとおりであった。

客観的腫瘍縮小効果（最良効果、RECIST 基準）（FAS）

	例数 (%)			合計
	SD 投与群	LD 投与群	HD 投与群	
評価例数	47	51	46	144
完全奏効	0	0	0	0
部分奏効	4 (8.5)	3 (5.9)	7 (15.2)	14 (9.7)
安定	18 (38.3)	26 (51.0)	18 (39.1)	62 (43.1)
増悪	24 (51.1)	20 (39.2)	19 (41.3)	63 (43.8)
評価不能	1 (2.1)	2 (3.9)	2 (4.3)	5 (3.5)
奏効率 [95% CI]	8.5% [2.4%, 20.4%]	5.9% [1.2%, 16.2%]	15.2% [6.3%, 28.9%]	9.7% [5.7%, 15.8%]

*：完全奏効と部分奏効を合計した割合

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、SD 投与群 1 例、LD 投与群 2 例に認められ、HD 投与群では認められなかった。死因は、SD 投与群では肺塞栓症 1 例、LD 投与群では病勢進行 2 例であり、肺塞栓症は治験薬との因果関係は否定されなかった。

2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3 : D6997C00002 試験<2005 年 2 月～2009 年 2 月 (主要解析のデータカットオフ)>)

内分泌療法 (抗エストロゲン剤又はアロマターゼ阻害剤 (以下、「AI 剤」)) 既治療の、ER 陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者 (目標症例数 : 720 例) を対象に、本剤の低用量 (SD 投与) に対する高用量 (HD 投与) の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化並行群間比較試験が、海外 128 施設で実施された。

用法・用量は、本剤を SD 投与又は HD 投与することとされた。

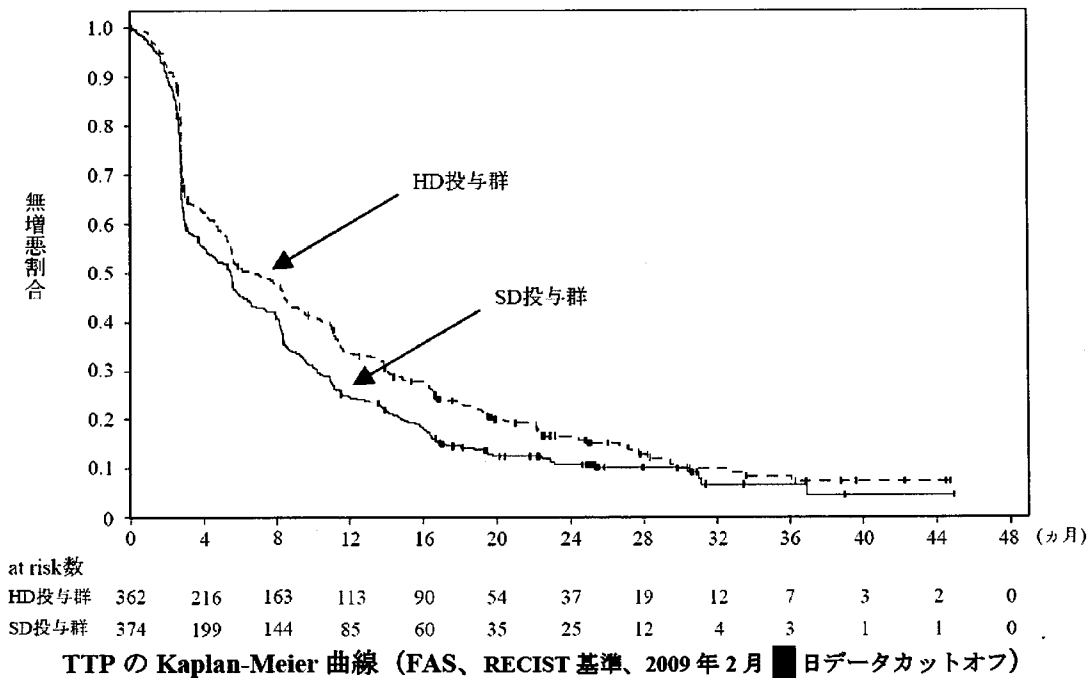
本試験に登録された 736 例 (SD 投与群 374 例、HD 投与群 362 例) 全例が FAS として、有効性解析対象とされた。また、FAS のうち、本剤が投与されなかった HD 投与群の 1 例を除外した 735 例が安全性解析対象とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目は、RECIST 基準に基づく増悪又は増悪を伴わない死亡までの期間 (TTP) とされ、SD 投与群に対する HD 投与群の優越性が検証された。各群の TTP の最終解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は下表及び下図のとおりであった。

TTP の最終評価結果 (FAS、RECIST 基準、2009 年 2 月 ■日データカットオフ)

	HD 投与群	SD 投与群
症例数	362	374
死亡又は増悪数 (%)	297 (82.0)	321 (85.8)
中央値 [95%CI], カ月	6.5 [5.45, 8.44]	5.5 [4.01, 6.34]
ハザード比 [95%CI]		0.80 [0.68, 0.94]
p値 ^{*1}		0.006

*1 : log-rank検定



安全性について、投与期間中及び投与終了後30日以内の死亡は、SD投与群23例、HD投与群17例で認められた。死因は、SD投与群では病勢進行17例、急性心筋梗塞、誤嚥、自殺既遂、髄膜炎、高血圧、急性腎不全各1例、HD投与群では病勢進行13例、呼吸困難2例、心肺不全、腸腺癌各1例であり、SD投与群の高血圧の1例を除いて、本剤との因果関係は否定された。

<参考資料>

(1) 国内臨床試験

1) 国内第Ⅰ相試験 (5.3.3.1.1 : O-15-11 試験<19 年 月~19 年 月>)

閉経後の健康女性 (目標症例数 : 20 例) を対象に、本剤の忍容性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内1施設で実施された。

用法・用量は、本剤25、50、125又は250mgを単回筋肉内投与することとされた。

本試験に登録された20例が、安全性及び薬物動態の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。

2) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1 : O-15-22 試験<20 年 月~20 年 月>)

内分泌療法 (TAM 又はトレミフェン) 既治療の、ER陽性又はPgR陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者 (目標症例数 : 30 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内13施設で実施された。

用法・用量は、本剤をSD投与することとされた。

本試験に登録された30例全例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は認められなかった。

(2) 国際共同試験

国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.4.2 : 9238IL/0025 試験<1998年11月~2001年5月>)

内分泌療法未治療の、ER又はPgR陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者を対象 (目標症例数 : 510 例) に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化並行群間比較試験が、海外171施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では、本剤をSD投与するとともに、TAMのプラセボを1日1回経口併用投与することとされ、対照群では、本剤のプラセボをSD投与するとともに、TAM 20mgを1日1回経口併用投与することとされた。

本試験に登録された587例（本剤群313例、TAM群274例）が有効性の解析対象とされ、治験薬を1回以上投与された581例（本剤群310例、TAM群271例）が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされたTTPの中央値は、本剤群206日、TAM群252日であり、ハザード比[95%CI]は1.18[0.98, 1.44]と統計学的な有意差は認められなかった。また、ハザード比の95%CIの上限が予め設定された非劣性限界値1.25を上回り、非劣性は検証されなかった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後30日以内の死亡は本剤群13例、TAM群16例に認められ、本剤群の死因は疾患進行8例、うっ血性心不全、カルシウム過剰血、無呼吸、心筋梗塞、肺炎、肺塞栓各1件であり、TAM群の死因は疾患進行6例、不整脈、動脈硬化症、脳血管発作、胃腸出血、胆管炎、消化器の新生物、心不全、腎不全、心筋梗塞、心筋虚血、消化性潰瘍出血各1件であった。本剤群の肺塞栓症以外は治験薬との因果関係は否定された。

(3) 海外臨床試験

1) 海外第I相試験 (5.3.3.1.4 : 9238IL/0012 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

健康男性及び閉経後の健康女性（目標症例数：8例）を対象に、¹⁴C標識体を用いて、本薬の代謝、排泄及び薬物動態を検討することを目的とした、非盲検非対照試験が、英国1施設で実施された。

用法・用量は、2.2MBqの¹⁴C標識した本薬10mgを、自家血漿80mLとともに1時間かけて単回静脈内投与することとされた。

本試験に登録された8例が、安全性及び薬物動態の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。

2) 海外第I相試験 (5.3.3.4.1 : 9238IL/0024 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

健康男性（目標症例数：8例）を対象に、本薬の薬物動態に対するリファンピシンの影響を検討することを目的とした非盲検クロスオーバー試験が、英国1施設で実施された。

用法・用量は、①7日間のリファンピシン600mg/日投与の6日目に、本薬10mgを単回静脈内投与し、3週間以上のwash-out期間の後、本薬10mgを静脈内投与すること、又は②本薬10mgを単回静脈内投与し、3週間以上のwash-out期間の後、7日間のリファンピシン600mg/日投与及びその6日目に本薬10mgを静脈内投与することとされた。

本試験に登録された8例が、安全性及び薬物動態の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。

3) 海外第I相試験 (5.3.3.1.2 : 9238IL/0026 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

健康男性（目標症例数：18例）を対象に、本薬の忍容性及び薬物動態を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、英国1施設で実施された。

用法・用量は、本薬0.5、2、5又は10mgを単回静脈内投与することとされた。

本試験に登録された18例が、安全性及び薬物動態の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。

4) 海外第I相試験 (5.3.3.1.3 : 9238IL/0038 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

健康男性、健康女性（目標症例数：24例）を対象に、本薬の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検試験が、英国1施設で実施された。

用法・用量は、本薬10mgを単回静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 23 例が、安全性及び薬物動態の解析対象とされた。
安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。

5) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.2 : 9238IL/0050 試験<20 年 月~20 年 月>)

健康成人 (目標症例数 : 18 例) を対象に、本薬の薬物動態に対するケトコナゾールの影響を検討することを目的とした非盲検クロスオーバー試験が、英国 1 施設で実施された。

用法・用量は、①ケトコナゾール 400mg/日を 6 日間経口投与し、その 4 日目に本薬 8mg 単回静脈内投与し、4 日間の wash-out 期間の後、6 日間の投与期間の 4 日目に本薬 8mg を単回静脈内投与すること、又は②6 日間の投与期間の 4 日目に本薬 8mg を単回静脈内投与し、4 日間の wash-out 期間の後、ケトコナゾール 400mg/日を 6 日間経口投与し、その 4 日目に本薬 8mg 単回静脈内投与すること、とされた。

本試験に登録された 18 例が、安全性及び薬物動態の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。

6) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.5 : 9238IL/0029 試験<19 年 月~19 年 月>)

健康男性及び閉経後の健康女性 (目標症例数 : 8 例) を対象に、¹⁴C 標識体を用いて、本薬速放性製剤の代謝、排泄及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、英国 1 施設で実施された。

用法・用量は、¹⁴C 標識した本薬速放性製剤 18mg を単回筋肉内投与することとされた。

本試験に登録された 7 例が、安全性及び薬物動態の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。

7) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.3 : 9238IL/0031 試験<19 年 月~19 年 月>)

健康男性 (目標症例数 : 8 例) を対象に、ミダゾラム単回経口投与後の体内動態に対する本薬の影響を検討することを目的とした非盲検クロスオーバー試験が、英国 1 施設で実施された。

用法・用量は、①本薬速放性製剤 36mg を単回筋肉内投与し、24 時間後にミダゾラム 7.5mg を経口投与し、3 週間の wash-out 期間の後、2 回目のミダゾラム 7.5mg を経口投与すること、又は②ミダゾラム 7.5mg を経口投与し、3 週間の wash-out 期間の後、本薬速放性製剤 36mg を単回筋肉内投与し、24 時間後にミダゾラム 7.5mg を経口投与すること、とされた。

本試験に登録された 8 例が、安全性及び薬物動態の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。

8) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3.1 : D6997C00001 試験<20 年 月~20 年 月>)

健康成人及び肝機能障害患者 (目標症例数 : 21 例) を対象に、本薬速放性製剤の薬物動態を検討することを目的とした非盲検試験が、スロバキア共和国 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬速放性製剤 18mg (注射液 0.9mL) を単回筋肉内投与することと予定されていたが、注射液 5mL 全量で 18mg になると誤解されたため、本薬速放性製剤 100mg が筋肉内投与された。

本試験に登録された 21 例が、安全性及び薬物動態の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。

9) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.6 : 9238IL/0036 試験<19 年 月~19 年 月>)

閉経後の健康女性 (目標症例数 : 30 例) を対象に、本剤の女性生殖器官に対する抗エストロゲン作用を検討することを目的とした二重盲検無作為化並行群間比較試験が、英国 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 125mg、250mg 又はプラセボを単回筋肉内投与することとされた。

本試験に登録された 30 例が、安全性及び薬力学の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。

10) 海外第 I / II 相試験 (5.3.3.2.3 : 9238IL/0018 試験<1997 年 6 月~1999 年 8 月>)

手術前の閉経後原発性乳癌患者 (目標症例数 : 200 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした部分盲検無作為化並行群間比較試験が、英国 15 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 50mg、125mg、250mg を単回筋肉内投与、又は TAM 20mg 若しくは TAM のプラセボを 14~21 日間、1 日 1 回経口投与することとされた。

本試験に登録された 200 例が、有効性及び安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は TAM のプラセボ群に 1 例認められた。死因は病勢進行であり、治験薬との因果関係は否定された。

11) 海外第 II 相試験 (5.3.3.2.4 : 9238IL/0019 試験<1997 年 10 月~1999 年 3 月>)

子宮摘出を予定している子宮頸癌患者 (目標症例数 : 250 例) を対象に、本剤の子宮内膜増殖の阻害効果及び骨吸収の程度を検討することを目的とした無作為化並行群間比較試験が、海外 42 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 50mg、125mg、250mg 若しくは本剤のプラセボを 4 週間に 1 回筋肉内投与すること、又はゴセリン 3.6mg デポ若しくはゴセリン 3.6mg デポのプラセボを 4 週間に 1 回皮下投与することとされた。

本試験に登録された 313 例が、有効性及び安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。

12) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.2 : 9238IL/0039 試験<19 年 月~20 年 月>)

閉経後転移性又は再発乳癌患者 (目標症例数 : 38 例) を対象に、本剤の忍容性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検無作為化並行群間比較試験が、英国 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 250mg (5mL) を 1 カ所又は本剤 125mg (2.5mL) を 2 カ所に単回筋肉内投与することとされた。

本試験に登録された 38 例が、安全性及び薬物動態の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。

13) 海外第 II 相試験 (5.3.4.2.1 : D6997C00003 試験<2005 年 2 月~2007 年 7 月>)

ER 陽性の閉経後乳癌患者 (目標症例数 : 160 例) を対象に、本剤の術前補助療法としての有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 36 施設で実施された。

用法・用量は、本剤を SD 投与又は HD 投与することとされた。

本試験に登録された 211 例全例が有効性の解析対象とされ、本剤の投与を 1 回以上受けた 208 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

14) 海外第 II 相試験 (5.3.5.4.1 : D6995C00006 試験<2006 年 2 月~2008 年 1 月>)

内分泌療法未治療の ER 陽性又は PgR 陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者 (目標症例数 : 200 例) を対象に、本剤の ANA に対する有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化並行群間比較試験が、海外 62 施設で実施された。

用法・用量は、本剤を HD 投与すること、又は ANA 1mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。

本試験に登録された 233 例のうち 205 例 (本剤群 102 例、ANA 群 103 例) が無作為割り付けられ、有効性の解析対象とされた。また、本剤又は ANA の投与を 1 回以上受けた 204

例（本剤群 101 例、ANA 群 103 例）が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた臨床的ベネフィット割合は本剤群 72.5% (74/102 例) 及び ANA 群 67.0% (69/103 例) であり、ANA 群に対する本剤群のオッズ比は 1.302 (95%CI [0.717, 2.380]) であった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は本剤群 1 例、ANA 群 1 例に認められ、本剤群の死因は疾患進行であり、ANA 群の死因は死亡であった。治験薬との因果関係はいずれも否定された。

15) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.4 : 9238IL/0020 試験<1997年6月~1999年12月>)

内分泌療法既治療の、ER 陽性又は PgR 陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者（目標症例数：588 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化並行群間比較試験が、海外 83 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 125mg (125mg 群は途中中止) 若しくは 250mg を 28 日ごとに筋肉内投与すること、又は ANA 1mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。

本試験に登録された 541 例 (125mg 群 90 例、250mg 群 222 例、ANA 群 229 例) 全例が安全性の解析対象とされ、途中中止となった 125mg 群の 90 例を除く 451 例 (250mg 群 222 例、ANA 群 229 例) が有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた TTP の中央値は 250mg 群 166 日、ANA 群 156 日、ANA 群に対する本剤群のハザード比 [95.14%CI] は 0.98 [0.80, 1.21] であり、統計学的な有意差は認められなかった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は本剤群 7 例、ANA 群 9 例に認められ、本剤群の死因は疾患進行 4 例、心臓停止、感染、肺塞栓、敗血症各 1 件であり、ANA 群の死因は、全例疾患進行であった。治験薬との因果関係はいずれも否定された。

16) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.5 : 9238IL/0021 試験<1997年5月~2000年6月>)

内分泌療法既治療の、ER 陽性又は PgR 陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者（目標症例数：588 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化並行群間比較試験が、海外 83 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、本剤 125mg (125mg 群は途中中止) 又は 250mg を 28 日ごとに筋肉内投与するとともに、ANA のプラセボを 1 日 1 回経口併用投与することとされ、対照群では、本剤のプラセボを SD 投与するとともに、ANA 1mg を 1 日 1 回経口併用投与することとされた。

本試験に登録された 473 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 470 例 (125mg 群 73 例、250mg 群 204 例、ANA 群 193 例) が安全性の解析対象とされた。無作為化された症例から途中中止となった 125mg 群の 73 例を除く 400 例 (250mg 群 206 例、ANA 群 194 例) が有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた TTP の中央値は 250mg 群 165 日、ANA 群 103 日、ANA 群に対する本剤群のハザード比は 0.92 (95.14%CI [0.74, 1.14]) であり、両群の有効性に差は認められなかった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は本剤群 6 例、ANA 群 3 例に認められ、本剤群の死因は疾患進行 3 例、心臓停止、低ナトリウム血症、血清 GOT 増加、血清 GPT 増加、心室性不整脈各 1 件であり、ANA 群の死因は、血液量不足、閉塞、肺炎、敗血症各 1 件であった。治験薬との因果関係はいずれも否定された。

17) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.6 : D6997L00004 試験<2005年11月~2007年9月>)

内分泌療法 (抗エストロゲン剤) 既治療の、ER 陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者 (目標症例数：222 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした、二重

盲検無作為化並行群間比較試験が海外 19 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では、本剤を SD 投与するとともに、ANA のプラセボを 1 日 1 回経口投与することとされ、対照群では、本剤のプラセボを SD 投与するとともに、ANA 1mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。

本試験に登録された 234 例（本剤群 121 例、ANA 群 113 例）全例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた TTP の中央値は本剤群 110 日、ANA 群 159 日、ANA 群に対する本剤群のハザード比 [95%CI] は 1.314 [0.948, 1.822] であり、統計学的な有意差は認められなかった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は本剤群 12 例、ANA 群 10 例で認められた。本剤群の死因は疾患進行 11 例、呼吸不全 1 例であり、ANA 群の死因は疾患進行 6 例、肺感染、死亡、腎不全、窒息各 1 例であった。治験薬との因果関係はいずれも否定された。

18) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.7 : D6997C00048 試験<2003 年 8 月~2006 年 6 月>)

内分泌療法（非ステロイド性 AI 剤）既治療の、ER 又は PgR 陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者（目標症例数：660 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化並行群間比較試験が海外 138 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では、本剤を LD 投与するとともに、EXE のプラセボを 1 日 1 回経口併用投与することとされ、対照群では、本剤のプラセボを LD 投与するとともに、EXE 25mg を 1 日 1 回経口併用投与することとされた。

本試験に登録され無作為割り付けされた 693 例（本剤群 351 例、EXE 群 342 例）が有効性の解析対象とされ、治験薬が 1 回以上投与された 691 例（本剤群 351 例、EXE 群 340 例）が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた TTP の中央値は、両群とも 112 日、EXE 群に対する本剤群のハザード比 [95%CI] 0.96 [0.82, 1.13] であり、統計学的な有意差は認められず優越性は検証されなかった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は本剤群 11 例、EXE 群 24 例に認められ、本剤群の死因は疾患進行 9 例、腸管穿孔、肺塞栓症各 1 例であり、EXE 群の死因は疾患進行 21 例、昏睡、脳炎、肺塞栓症各 1 例であった。治験薬との因果関係はいずれも否定された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、申請用法・用量における本剤の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験は、抗エストロゲン剤又は AI 剤による内分泌療法既治療（術後内分泌療法後に再発又は一次内分泌療法後に増悪）の、ER 陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者を対象に、本剤の SD 投与と HD 投与の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験（D6997C00002 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本剤の有効性及び安全性については、本剤の HD 投与を検討した国内第Ⅱ相試験（D6997C00004 試験）を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、D6997C00002 試験について、以下に示す検討を行なった結果、内分泌療法既治療の、ER 陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者に対して、本剤の有効性は期待されるものと判断した。

1) 対照群の設定について

申請者は、D6997C00002 試験において、対照群として本剤 SD 投与、試験群として本剤 HD 投与を設定した経緯について、以下のように説明している。

内分泌療法の適応となるホルモン受容体陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者に対しては、一次内分泌療法施行中又は施行後に進行した場合、引き続き病勢をコントロールするために他の内分泌療法薬による治療が選択される。本剤の SD 投与は 2002 年 4 月に米国で、2004 年 3 月には EU で承認され、海外では一次内分泌療法に抵抗性となった患者に対する標準的な治療法の一つと考えられた。

一方、本剤は、開発当初、臀部への筋肉内投与の 1 回投与量は 5mL が限界であると想定されたため、250mg を最高投与量とする臨床試験を実施したが、臨床における薬物動態試験成績からは、本剤を SD で投与した場合、血漿中本薬濃度が定常状態に到達するまでに 3 カ月程度必要であることが示された。さらに、薬力学的指標において、用量反応性が認められたことより、早期に定常状態に到達し、かつ定常状態の血漿中濃度も SD 投与より高くさせる投与方法として HD 投与を設定した。EU での承認取得の際に、SD 投与よりも高用量のレジメンの有効性の検討することを EMA と合意したため、SD 投与を対照群、HD 投与を試験治療群として D6997C00002 試験を計画した。

機構は、以下のように考える。

本邦の乳癌診療ガイドラインである「科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1.薬物療法 2010 年版」（日本乳癌学会編、金原出版株式会社）（以下、「国内乳癌ガイドライン」）及び米国 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer (v.2.2011)（以下、「NCCN ガイドライン」）においても、一次内分泌療法に抵抗性となった閉経後転移性又は再発乳癌患者に対して推奨される単一のレジメンは存在せず、異なる種類の内分泌療法剤への切り換えが推奨されている。

対照群に設定された本剤の SD 投与は、試験計画当時の欧米において一次内分泌療法に抵抗性となった患者に対する治療選択肢の一つとして使用されており、対照群の設定として適切であったと考える。

2) 主要評価項目について

機構は、D6997C00002 試験において、有効性の主要評価項目として TTP を設定した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

D6997C00002 試験における TTP は、イベントの定義に病勢の進行のみでなく、病勢の進行が認められない死亡を含んでおり、一般的に使用される無増悪生存期間（Progression free survival、以下、「PFS」）と同じものである。

進行・再発乳癌に対する治療目的は、病勢の進行を遅らせること、症状緩和と生活の質（Quality of life、以下、「QOL」）の向上及び生存期間の延長である。本試験の対象患者である、ホルモン受容体陽性の閉経後転移性又は再発乳癌は、治療選択肢が多く存在するが、内分泌療法は重篤な有害事象の発現頻度が細胞傷害作用を有する化学療法剤より低いため、可能な限り内分泌療法を継続させることが推奨されている。TTP を延長することにより重篤な有害事象の発現頻度の高い化学療法の開始を遅らせることが可能であり、臨床的意義があると考えられる。また、副次評価項目として OS を設定し補足的に評価した。

機構は、以下のように考える。

転移性又は再発乳癌患者に対する治療は、延命を目的として実施されることから、当該患者を対象とした試験の評価項目としては、OS が重要であると考えられる。しかしながら、一般的に、内分泌療法は延命効果が示されている化学療法に先行して行われること、及び内分泌療法では化学療法と比較して有害事象の発現頻度やその重篤性が低いと考えられることから、TTP の結果を基に本試験の有効性について一定の評価を行なうことは可能である。

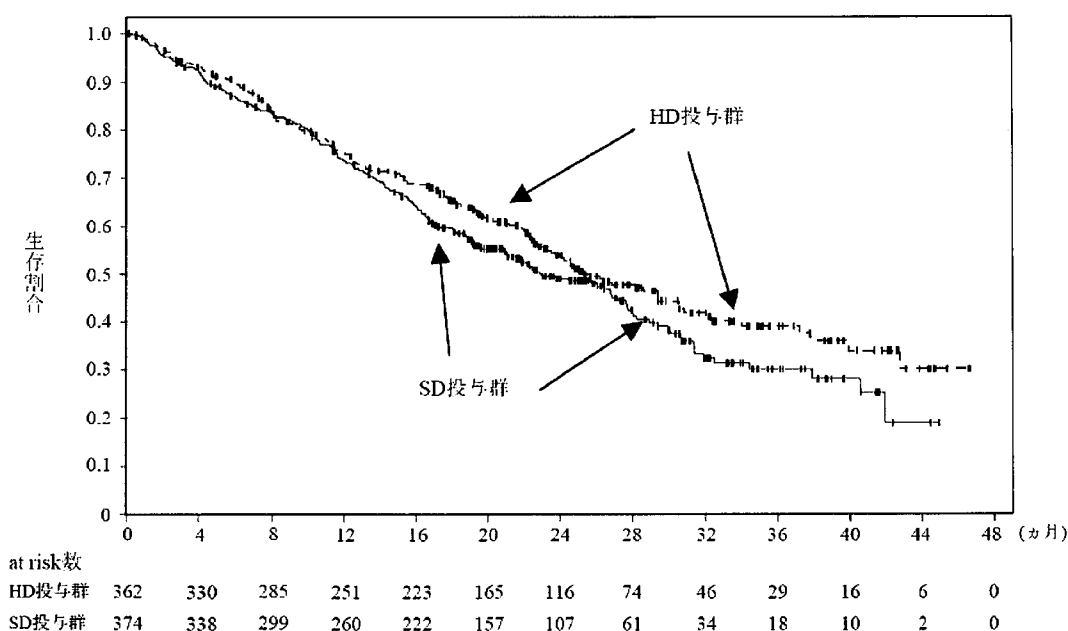
と判断した。ただし、副次評価項目である OS の成績についても確認する必要があると考える。

3) 有効性の評価結果について

D6997C00002 試験において、副次評価項目の一つである OS の最終解析結果は、下表及び下図のとおりであり、両群間で OS に統計学的な有意差は認められなかった。

OS の評価結果 (FAS、2009 年 2 月 ■日データカットオフ)		
	HD 投与群	SD 投与群
症例数	362	374
死亡数 (%)	175 (48.3)	203 (54.3)
中央値 [95%CI] , カ月	25.1 [22.93, 30.39]	22.8 [19.55, 27.47]
ハザード比 [95%CI]	0.84 [0.69, 1.03]	
p値 ^{*1}	0.091	

^{*1} : log-rank検定



OS の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、2009 年 2 月 ■日データカットオフ)

機構は、D6997C00002 試験における本剤 HD 投与の有効性の評価結果について、以下のよう考える。

主要評価項目とされた TTP について、本剤 SD 投与群と比較して、本剤 HD 投与群の優越性が検証されたこと (「(iii) <提出された資料の概略><評価資料> (2) 2) 海外第 III 相試験」の項参照) から、本剤 HD 投与群の有効性は示されたと判断した。

なお、副次評価項目とされた OS については、明確に結論付けることは困難であるが、本剤 SD 投与群と比較して、本剤 HD 投与群で OS を短縮する懸念は認められなかった。

4) 日本人患者における有効性について

D6997C00002 試験と同様の対象患者に対して実施された、国内第 II 相試験 (D6997C00004 試験) における有効性の結果は、下表のとおりであった。

奏効率（治験責任医師評価、RECIST 基準）及び TTP 中央値（FAS）

	SD 投与群 45 例	LD 投与群 51 例	HD 投与群 47 例	計 143 例
奏効率 [95%CI] (%)	11.1 [3.7, 24.1]	17.6 [8.4, 30.9]	10.6 [3.5, 23.1]	13.3 [8.2, 20.0]
死亡又は増悪数 (%)	30 (66.7)	31 (60.8)	31 (66.0)	92 (64.3)
TTP 中央値 [95%CI] , カ月	6.0 [3.1, 9.2]	7.5 [4.3, 11.0]	6.0 [4.1, 11.3]	6.2 [5.8, 9.0]

機構は、国内試験において一次内分泌療法後に進行・再発した閉経後乳癌患者に対して、本剤 HD 投与は一定の奏効率を示しており、日本人に対しても本剤 HD 投与の有効性は期待できると考える。

(3) 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、注射部位反応以外については、本剤の安全性プロファイルは他の内分泌療法剤と類似しており、本剤の使用においては、注射部位反応、血栓・塞栓症、肝機能異常、腫出血、骨粗鬆症の発現に特に注意すべきであると考え。

機構は、本剤の使用にあたって、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、本剤の休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本剤は忍容可能であると判断した。

1) SD 投与と HD 投与の安全性の差異について

D6997C00002 試験における、有害事象発現例数の要約及びいずれかの群において、5%以上で発現した有害事象は下表のとおりであった。

有害事象発現例数の要約及びいずれかの群で発現割合 5%以上の有害事象の発現状況
(D6997C00002 試験、安全性解析対象)

	SD 投与群、例数 (%) 374 例	HD 投与群、例数 (%) 361 例
有害事象の発現	240 (64.2)	243 (67.3)
重篤な有害事象の発現	25 (6.7)	29 (8.0)
Grade 3 以上の有害事象の発現	60 (16.0)	53 (14.7)
有害事象による中止	9 (2.4)	8 (2.2)
有害事象による死亡	6 (1.6)	5 (1.4)
注射部位疼痛	34 (9.1)	42 (11.6)
悪心	51 (13.6)	35 (9.7)
骨痛	28 (7.5)	34 (9.4)
関節痛	29 (7.8)	29 (8.0)
頭痛	25 (6.7)	28 (7.8)
背部痛	40 (10.7)	27 (7.5)
疲労	24 (6.4)	27 (7.5)
四肢痛	26 (7.0)	25 (6.9)
ほてり	22 (5.9)	24 (6.6)
嘔吐	21 (5.6)	22 (6.1)
食欲不振	14 (3.7)	22 (6.1)
無力症	23 (6.1)	21 (5.8)
筋骨格痛	12 (3.2)	20 (5.5)
咳嗽	20 (5.3)	19 (5.3)
便秘	13 (3.5)	81 (5.0)
呼吸困難	19 (5.1)	16 (4.4)
例数 (%)		

申請者は、本剤 SD 投与及び HD 投与の安全性の差異について、以下のように説明している。

本剤の薬理作用、安全性プロファイル及び他の内分泌療法剤で認められる有害事象から、安全性の問題点と考えられる子宮内膜異形成、消化器障害、ほてり、注射部位反応、虚血性心血管障害、関節障害、骨粗鬆症、血栓塞栓症、尿路感染、膣炎、及び体重増加に関連する有害事象をカテゴリー化し、本剤 SD 投与と比較した HD 投与の安全性に関する相対リスクを評価したが、注射部位反応以外はリスクの増加は認められなかった。また、注射部位反応についても、非盲検であった D6997C00003 試験を除いた試験の検討からは、注射部位反応のリスクは本剤の用量増加が関連しているのではなく、来院ごとの注射回数に関連することが示唆された。

以上より、本剤 HD 投与と SD 投与との間に、安全性について大きな差異はないと考える。

機構は、以下のように考える。

D6997C00002 試験においてレジメン間の安全性に大きな差異を認めず、本剤の他のレジメン間で有効性及び安全性を比較した第Ⅱ相試験においても、国内外いずれもレジメン間の安全性に注射部位反応を除いて大きな差異がないことから、本剤の SD 投与及び HD 投与で注射部位反応を除いた安全性に大きな差異はないと考える。ただし、注射部位反応については、二重盲検試験においてレジメン間で大きな差異を認めていないものの、HD 投与では SD 投与より注射部位数が増えることから、注射部位反応に対しては注意が必要であると考える（「4）注射部位反応」の項参照）。

2) 日本人での安全性について

申請者は、国内外の安全性の差異について、以下のように説明している。

同じデザインで実施した国内 D6997C00004 試験及び海外 D6997C00006 試験における有害事象の発現状況は、下表のとおりであった。

国内 D6997C00004 試験及び海外 D6997C00006 試験における有害事象の発現状況

	D6997C00004 試験、例数 (%)				D6997C00006 試験、例数 (%)			
	SD 投与群 45 例	LD 投与群 51 例	HD 投与群 46 例	計 142 例	SD 投与群 47 例	LD 投与群 50 例	HD 投与群 46 例	計 143 例
有害事象の発現	44 (97.8)	49 (96.1)	44 (95.7)	137 (96.5)	36 (76.6)	36 (72.0)	32 (69.6)	104 (72.7)
Grade 3 以上の有害事象	5 (11.1)	10 (19.6)	8 (17.4)	23 (16.2)	7 (14.9)	13 (26.0)	10 (21.7)	30 (21.0)
有害事象による死亡	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (2.0)	1 (2.2)	3 (2.1)
重篤な有害事象	2 (4.4)	5 (9.8)	1 (2.2)	8 (5.6)	5 (10.6)	10 (20.0)	5 (10.9)	20 (14.0)
有害事象による中止	1 (2.2)	1 (2.0)	1 (2.2)	3 (2.1)	2 (4.3)	3 (6.0)	1 (2.2)	6 (4.2)

主な有害事象は、日本人患者（142 例）では鼻咽頭炎 48 例（33.8%）、注射部位疼痛 39 例（27.5%）、ほてり 26 例（18.3%）、悪心 26 例（18.3%）、注射部位硬結 25 例（17.6%）、疲労 21 例（14.8%）、便秘 16 例（11.3%）、頭痛 15 例（10.6%）であり、欧米人患者（143 例）では、悪心 28 例（19.6%）、疲労 22 例（15.4%）、背部痛 20 例（14.0%）、注射部位疼痛 19 例（13.3%）、ほてり 17 例（11.9%）、呼吸困難 17 例（11.9%）、咳嗽 16 例（11.2%）、関節痛 15 例（10.5%）であった。日本人患者と欧米人患者において、有害事象の種類や発現頻度には一部違いが認められたが、死亡又は重篤な有害事象が発現した症例は、日本人・欧米人ともに少なく、本剤の忍容性は国内外で異ならないと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の安全性について、国内外の発現頻度が一部異なる事象があるものの、海外第Ⅲ相試験（D6997C00002 試験）を含めて安全性プロファイル及び重篤な有害事象の発現はほぼ同様であり、発現した有害事象に対しては、適切な処置により国内においても忍容可能で

あると判断した。ただし、日本人に対する本剤 HD 投与の投与経験は限られていることから、国内外の臨床試験で発現した有害事象について適切に情報提供を行うとともに、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると考え（「(7) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

3) 他の内分泌療法剤との安全性の差異について

①本剤 SD 投与と ANA、②本剤 SD 投与と TAM、③本剤 LD 投与と EXE、及び④本剤 HD 投与と ANA の有効性及び安全性を比較した海外第Ⅲ相試験（それぞれ、①9238IL/0020 試験及び 9238IL/0021 試験、②9238IL/0025 試験、③D6997C00048 試験 ④D6995C00006 試験）において発現した安全性の概要及び有害事象の要約は下表のとおりであった。

本剤と他の内分泌療法剤を比較した海外試験における安全性の概要

	9238IL/0020 試験		9238IL/0021 試験		9238IL/0025 試験	
	SD 群 219 例	ANA 群 230 例	SD 群 204 例	ANA 群 193 例	SD 群 310 例	TAM 群 271 例
有害事象の発現	187 (85.4)	199 (86.5)	198 (97.1)	181 (93.8)	269 (86.8)	239 (88.2)
重篤な有害事象の発現	42 (19.2)	35 (15.2)	39 (19.1)	30 (15.5)	55 (17.7)	55 (20.3)
有害事象による中止	7 (3.2)	5 (2.2)	5 (2.5)	5 (2.6)	9 (2.9)	14 (5.2)
有害事象による死亡	4 (1.8)	5 (2.2)	1 (0.5)	3 (1.6)	7 (2.3)	13 (4.8)

例数 (%)

本剤と他の内分泌療法剤を比較した海外試験における安全性の概要（続き）

	D6997C00048 試験		D6995C00006 試験	
	LD 群 351 例	EXE 群 340 例	HD 群 101 例	ANA 群 103 例
有害事象の発現	312 (88.9)	302 (88.8)	71 (70.3)	72 (69.9)
重篤な有害事象の発現	40 (11.4)	42 (12.4)	12 (11.9)	10 (9.7)
Grade 3 以上の有害事象の発現	76 (21.7)	77 (22.6)	18 (17.8)	11 (10.7)
有害事象による中止	7 (2.0)	9 (2.6)	3 (3.0)	3 (2.9)
有害事象による死亡	3 (0.9) *	3 (0.9) *	0	1 (1.0)

例数 (%)、*：死亡に至った重篤な有害事象

また、各試験におけるいずれかの群において、10%以上で発現した主な有害事象は下表のとおりであった。

本剤と他の内分泌療法剤を比較した海外試験における主な有害事象（いずれかの群で10%以上発現）

	9238IL/0020 及び 0021 試験の併合データ		9238IL/0025 試験		D6997C00048 試験		D6995C00006 試験	
	SD 群 423 例	ANA 群 423 例	SD 群 310 例	TAM 群 271 例	LD 群 351 例	EXE 群 340 例	HD 群 101 例	ANA 群 103 例
無力症	100 (23.6)	117 (27.7)	60 (19.4)	55 (20.3)	41 (11.7)	28 (8.2)	8 (7.9)	8 (7.8)
疲労	—	—	—	—	56 (16.0)	79 (23.2)	1 (1.0)	8 (7.8)
疼痛	83 (19.6)	93 (22.0)	43 (13.9)	52 (19.2)	8 (2.3)	12 (3.5)	—	—
頭痛	67 (15.8)	74 (17.5)	31 (10.0)	28 (10.3)	42 (12.0)	41 (12.1)	4 (4.0)	13 (12.6)
関節痛	8 (1.9)	16 (3.8)	3 (1.0)	5 (1.8)	49 (14.0)	49 (14.4)	10 (9.9)	9 (8.7)
四肢痛	—	—	—	—	30 (8.5)	43 (12.6)	0	3 (2.9)
背部痛	64 (15.1)	61 (14.4)	29 (9.4)	34 (12.5)	28 (8.0)	34 (10.0)	4 (4.0)	3 (2.9)
腹痛	56 (13.2)	53 (12.5)	21 (6.8)	26 (9.6)	20 (5.7)	13 (3.8)	2 (2.0)	2 (1.9)
注射部位疼痛	46 (10.9)	29 (6.9)	26 (8.4)	22 (8.1)	33 (9.4)	31 (9.1)	6 (5.9)	0
骨盤痛	44 (10.4)	40 (9.5)	10 (3.2)	14 (5.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	—	—
ほてり	76 (18.0)	76 (18.0)	46 (14.8)	58 (21.4)	37 (10.5)	49 (14.4)	8 (7.9)	14 (13.6)
悪心	116 (27.4)	111 (26.2)	63 (20.3)	61 (22.5)	70 (19.9)	74 (21.8)	11 (10.9)	7 (6.8)
嘔吐	60 (14.2)	51 (12.1)	30 (9.7)	30 (11.1)	36 (10.3)	37 (10.9)	9 (8.9)	3 (2.9)
便秘	57 (13.5)	47 (11.1)	32 (10.3)	27 (10.0)	31 (8.8)	28 (8.2)	10 (9.9)	5 (4.9)
下痢	59 (13.9)	56 (13.2)	31 (10.0)	30 (11.1)	46 (13.1)	45 (13.2)	6 (5.9)	7 (6.8)
食欲不振	41 (9.7)	46 (10.9)	17 (5.5)	16 (5.9)	33 (9.4)	32 (9.4)	3 (3.0)	3 (2.9)
末梢性浮腫	42 (9.9)	47 (11.1)	25 (8.1)	33 (12.2)	19 (5.4)	23 (6.8)	0	4 (3.9)
骨痛	70 (16.5)	61 (14.4)	43 (13.9)	46 (17.0)	23 (6.6)	26 (7.6)	14 (13.9)	10 (9.7)
咽頭炎	71 (16.8)	51 (12.1)	35 (11.3)	44 (16.2)	3 (0.9)	5 (1.5)	—	—
呼吸困難	66 (15.6)	56 (13.2)	25 (8.1)	31 (11.4)	30 (8.5)	30 (8.8)	9 (8.9)	7 (6.8)
咳嗽増加	48 (11.3)	47 (11.1)	26 (8.4)	25 (9.2)	33 (9.4) *	39 (11.5) *	5 (5.0) *	8 (7.8) *

例数 (%), —: 報告なし, *1: 咳嗽

申請者は、本剤 SD 投与と ANA 又は TAM、本剤 LD 投与と EXE、本剤 HD 投与と ANA を比較した各試験において、忍容性及び安全性プロファイルは概ね類似していると説明している。ただし、TAM との比較に関しては、薬理学的特徴の相違により、本剤において子宮体癌のリスク及び血栓・塞栓症のリスクが低く、骨密度上昇及び血清中コレステロール低下は認められないことが予想されると説明している。

機構は、以下のように考える。

本剤の各レジメンと他の内分泌療法薬 (TAM、ANA 及び EXE) を比較した試験において、安全性プロファイルは概ね類似していると考えられる。ただし、本剤を投与した場合に注意すべき有害事象である注射部位反応、血栓・塞栓症、肝機能異常、腫出血、子宮体癌、骨粗鬆症、高血圧については、以下で更に検討を行なった。

4) 注射部位反応

海外第Ⅲ相試験 (D6997C00002 試験) 及び国内第Ⅱ相試験 (D6997C00004 試験) における注射部位反応に関連する有害事象は下表のとおりであった。

主要な試験における注射部位反応関連有害事象

	D6997C00002 試験		D6997C00004 試験		
	SD 投与群 374 例	HD 投与群 361 例	SD 投与群 45 例	LD 投与群 51 例	HD 投与群 46 例
注射部位疼痛	34 (9.1)	42 (11.6)	14 (31.1)	11 (21.6)	14 (30.4)
注射部位反応	10 (2.7)	6 (1.7)	2 (4.4)	1 (2.0)	2 (4.3)
注射部位そう痒	8 (2.1)	3 (0.8)	4 (8.9)	2 (3.9)	4 (8.7)
注射部位紅斑	4 (1.1)	2 (0.6)	3 (6.7)	2 (3.9)	1 (2.2)
注射部位血腫	0	2 (0.6)	—	—	—
注射部位出血	0	1 (0.3)	2 (4.4)	0	1 (2.2)
注射部位過敏性	0	1 (0.3)	—	—	—
注射部位炎症	1 (0.3)	0	—	—	—
注射部位潰瘍	1 (0.3)	0	—	—	—
注射部位硬結	—	—	9 (20.0)	6 (11.8)	10 (21.7)
注射部位腫脹	—	—	1 (2.2)	0	1 (2.2)
注射部位知覚消失	—	—	1 (2.2)	0	0
注射部位熱感	—	—	1 (2.2)	0	0

例数 (%)、—: 報告なし

注射部位関連有害事象のうち Grade 3 以上のものは、注射部位疼痛 1 例 (D6997C00002 試験: HD 投与) のみであり、重篤なものは認めなかった。また、提出されたその他の資料において、Grade 3 以上の注射部位そう痒感が 1 例 (D6997C00006 試験) 及び重度の注射部位疼痛 (9238IL/0020、0021 試験) が 1 例報告されているのみであり、重篤な注射部位関連事象の発現はまれであった。

機構は、以下のように考える。

本剤の注射部位関連有害事象の頻度は高く、注意すべき有害事象ではあるものの、Grade 1 又は 2 の患者がほとんどであり、忍容可能であると考え。しかし、注射部位疼痛や注射部位硬結の発現率は日本人で高いことから、本剤 HD 投与では、5mL プレフィルドシリンジ 2 筒を筋肉内投与するため、左右に 1 筒ずつ、確実に臀部の筋肉内に投与する旨を十分に情報提供する必要があると考え。

5) 血栓・塞栓症

申請者は、本剤の血液凝固系に対する影響について、以下のように説明している。

本薬の毒性試験では、プロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間に有意な影響は認められず、血小板凝集に対しても影響を及ぼさなかった。一方、TAM では、ラットでプロトロンビン時間を延長させることが報告され、ヒトにおいても血液凝固系へ影響を及ぼすことが知られている。以上より、本剤は、TAM と比較して血栓・塞栓症発症のリスクが低い可能性を期待しているが、臨床試験において、本剤 HD 投与と TAM を直接比較したデータはない。

また、本剤の臨床試験での安全性の併合データ解析 (D6997C00002 試験、D6997C00003 試験、D6997C00004 試験、D6997C00006 試験) における血栓・塞栓症の発現は、SD 投与 9/567 例 (1.6%)、HD 投与 5/560 例 (0.9%) と報告されているが、一般的に乳癌患者の血栓・塞栓症の罹患率は 0.8~7.0% と報告 (Thromb Haemost 2006; 4: 529-35、Arch Intern Med 2006; 166: 458-64) されており、疫学的データと同様と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の毒性試験において、血液凝固系への有意な影響は認められていないものの、内分泌療法未治療の乳癌患者に対する本剤 SD 投与と TAM の比較試験 (9238IL/0025 試験) において、血栓・塞栓症は本剤 SD 投与 18/310 例 (5.8%)、TAM 9/271 例 (3.3%) に報告されている。また、内分泌療法既治療患者に対して本剤を投与した試験においても血栓・塞

栓症が報告され、このうち重篤例も認められているため、国内外で発現した頻度等に関する情報提供及び注意喚起を行ない、製造販売後においても情報収集が必要であると考え。

6) 肝機能異常

申請者は、本剤投与による肝機能異常について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験 (D6997C00002 試験) のHD 投与群 (361 例) において、肝臓関連の検査値異常の有害事象として、AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇 (高ビリルビン血症を含む) が、それぞれ 4 例 (1.1%)、6 例 (1.7%)、4 例 (1.1%)、2 例 (0.6%) で認められ、国内第Ⅱ相試験 (D6997C00004 試験) のHD 投与群 (46 例) においても、それぞれ 1 例 (2.2%)、1 例 (2.2%)、0 例 (0%)、0 例 (0%) で認められた。Grade 3 以上の患者は、D6997C00002 試験のHD 投与群 (361 例) では、AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇 (高ビリルビン血症を含む) が、それぞれ 3 例 (0.8%)、0 例 (0%)、1 例 (0.3%)、1 例 (0.3%) で認められ、D6997C00004 試験のHD 投与群 (46 例) においても、それぞれ 0 例 (0%)、1 例 (2.2%)、0 例 (0%)、0 例 (0%) で認められた。

また、D6997C00002 試験において、1 例高ビリルビン血症による投与中止に至った患者が報告されているものの、肝不全や肝機能障害による死亡例は認めなかった。

機構は、以下のように考える。

本剤投与による肝機能障害については、Grade 3 以上の発現は少なく、重篤な例もまれであることから、忍容可能と考える。ただし、定期的に肝機能検査を実施し、高度な肝機能障害が発現した場合には、本剤投与を中止する等の適切な対処を行なう必要があると考える。

7) 膣出血

機構は、米国添付文書において、他の内分泌療法薬から本剤に切り換えた最初の 6 週間に膣出血が報告されている旨の注意喚起がなされている経緯について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

米国における初回承認時の、主要な臨床試験であった 9238IL/0020 及び 9238IL/0021 試験では、本剤 SD 投与の 7/423 例 (1.7%) で、本剤投与開始後 1~306 日後に膣出血が報告されたため、発現頻度は低いものの米国添付文書において膣出血について注意喚起された。しかし、今回の承認申請で提出した他の臨床試験における膣出血の発現は、全例が Grade 1~2 又は軽度の症例であったこと、また 20 年 月までに海外製造販売後の安全性情報において報告された膣出血は 18 例のみであり、本剤以外に関連性が疑われる要因が存在する症例もあることから、本剤と膣出血との関連性は明らかでないと考え。

機構は、以下のように考える。

本剤投与による膣出血について、発現頻度が低く、重篤な患者も認められていないことから、忍容可能と考える。ただし、内分泌療法剤の薬理作用による女性生殖器に関連する有害事象が、他の内分泌療法剤においても報告されており、本剤投与時に発現する可能性が否定できないことから、発現頻度等に関して情報提供する必要があると考える。

8) 子宮体癌

申請者は、本剤の子宮に及ぼす影響について、以下のように説明している。

TAM では、乳癌患者に長期投与した際に、子宮内膜厚増加が認められており (Obstet Gynecol 1993; 81: 660-4)、子宮体癌のリスク増加が報告されている (J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1652-62, Drugs 1999; 57: 653-63)。

一方、本剤 SD 投与による治療前後の子宮に対する影響を検討した臨床試験において、平均子宮内膜は有意に減少し、平均子宮容量も減少傾向を認めたことが報告されている

(Breast Cancer Res Treat 2009; 117: 77-81)。また、安全性の併合データ解析 (D6997C00002 試験、D6997C00003 試験、D6997C00004 試験、及び D6997C00006 試験) においても、本剤の SD 投与及び HD 投与ともに、子宮内膜異形成の有害事象は認められなかった。さらに、海外製造販売後の安全性情報でも、本剤の全世界安全性データベースにおいて 7 例の子宮内膜形成異常が報告されているものの、6 例で本剤以外の要因が示唆されており、本剤と子宮内膜形成異常に十分な因果関係がないと考える。

以上より、臨床試験において、本剤と TAM を直接比較したデータはないものの、本剤は、TAM と比較して、子宮体癌発生のリスクが低いことが期待され、特段の注意喚起は必要ないと考ええる。

機構は、以下のように考える。

TAM は、対象臓器により ER に対する作用が異なり、子宮内膜に対してはアゴニスト作用を示すことより、子宮体癌のリスク上昇が指摘されている (Endcri Rev 1999; 20: 418-34)。一方、本剤は、非臨床薬理試験ではアゴニスト様作用は検出されていないこと、臨床試験で子宮内膜増殖作用を認めていないこと、及び国内外の臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報において子宮体癌のリスク増加は明らかでないことから、現時点で特段の注意喚起は必要ないとの申請者の説明は、許容できると考える。

9) 骨粗鬆症

申請者は、本剤の骨代謝に及ぼす影響について、以下のように説明している。

エストロゲンは骨形成促進及び骨破壊抑制作用を有しており、AI 剤では、閉経後のエストロゲン抑制により骨量低下の可能性があるが、骨折等の有害事象が報告されている。一方、TAM では、骨密度上昇作用が認められている。

本剤は、ラットの骨密度に影響を及ぼさず、本剤の SD 投与及び HD 投与を投与した臨床試験 (D6997C00003 試験) でも、骨代謝マーカーである BAP、CTX-1、及び PINP に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

また、本剤と AI 剤を比較した臨床試験 (D6995C00006 試験、9238IL/0020 試験、9238IL/0021 試験、D6997L00004 試験、D6997C00048 試験) において発現した骨関連有害事象 (下表) では、骨痛の発現頻度はほぼ同程度であり、骨痛以外のものは発現頻度が低いものの、AI 剤の方が高いと考えられた。

本剤と AI 剤を比較した海外臨床試験における骨関連有害事象

	D6995C00006 試験		9238IL/0020 及び 0021 試験の併合データ		D6997L00004 試験		D6997C00048 試験	
	HD 群	ANA 群	SD 群	ANA 群	SD 群	ANA 群	LD 群	EXE 群
	101 例	103 例	423 例	423 例	121 例	113 例	351 例	340 例
骨痛	14 (13.9)	10 (9.7)	70 (16.5)	61 (14.4)	1 (0.8)	2 (1.8)	23 (6.6)	26 (7.6)
骨盤痛			44 (10.4)	40 (9.5)				
骨折	4 (4.0)	3 (3.0)	8 (1.9)	14 (3.3)	0	1 (0.9)	4 (1.1)	10 (2.9)
骨粗鬆症			3 (0.7)	3 (0.7)			0	1 (0.3)
骨障害			1 (0.2)	2 (0.5)				
骨壊死			1 (0.2)	0				
関節硬直	0 (0)	1 (1.0)					1 (0.3)	2 (0.6)
例数 (%)								

機構は、以下のように考える。

非臨床試験及び臨床薬理試験において、本剤の骨代謝に対する影響は検出されていないものの、①薬理作用からは骨量を低下させる可能性があり、長期投与での骨代謝への影響は不明であること、②臨床試験において AI 剤と同程度の骨関連有害事象が報告されていることから、発現頻度等に関する情報提供及び注意喚起を行う必要があると考える。

10) 高血圧

申請者は、本剤投与による高血圧について、以下のように説明している。

安全性の併合データ解析（D6997C00002 試験、D6997C00003 試験、D6997C00004 試験、D6997C00006 試験）において、収縮期血圧が 160mmHg 又は拡張期血圧が 100mmHg 以上であった症例は、以下の表の通りであった。

臨床試験（安全性併合解析）におけるベースライン及び開始後の高血圧の割合

	SD 投与群 (567 例) 例数、 (%)	HD 投与群 (560 例) 例数、 (%)
ベースラインの収縮期血圧 \geq 160mmHg	38 (6.7)	37 (6.6)
投与開始後の収縮期血圧 \geq 160mmHg	74 (13.1)	95 (17.0)
ベースラインの拡張期血圧 \geq 100mmHg	7 (1.2)	11 (2.0)
投与開始後の拡張期血圧 \geq 100mmHg	27 (4.8)	38 (6.8)

例数 (%)

しかし、HD 投与（併合解析）における投与 24 週まで及びそれ以降の収縮期血圧及び拡張期血圧の推移を確認したところ、臨床上問題となる明らかな変化は認められなかった（下表）。

臨床試験（安全性併合解析）における血圧の推移

	投与前	第 4 週目	第 8 週目	第 12 週目	第 16 週目	第 24 週目	中止時	
	552 例	553 例	496 例	403 例	372 例	222 例	320 例	
収縮期血圧 (mmHg)	平均	134.16	132.93	133.34	134.77	134.96	131.55	130.95
	(標準偏差)	(18.35)	(16.49)	(17.77)	(17.43)	(17.99)	(16.36)	(16.08)
	中央値	130	130	130	130	131	130	130
	範囲	90 - 222	90 - 200	89 - 220	95 - 220	94 - 210	87 - 200	90 - 200
拡張期血圧 (mmHg)	平均	80.90	80.26	80.64	80.60	80.50	79.14	79.33
	(標準偏差)	(10.42)	(10.20)	(9.61)	(9.72)	(9.43)	(9.34)	(10.37)
	中央値	80	80	80	80	80	80	80
	範囲	47 - 123	50 - 130	51 - 120	48 - 120	44 - 129	50 - 110	45 - 110

また、D6997C00002 試験において、死亡に至った有害事象として、高血圧が 1 例報告されているが、糖尿病の合併症を有し、副作用として高血圧が挙げられているケトロラクトロメタミン（国内未承認）も服用していたため、本剤との因果関係は明確に推測できなかった。

以上より、本剤と高血圧には明確な因果関係は認めず、特に注意喚起は必要ないと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤投与前と比較して、本剤投与後に収縮期血圧 160mmHg 以上、拡張期血圧 100mmHg 以上に変動を認めた患者が一定数認められていることから、注意する必要があると考える。また、製造販売後に新たな知見が得られた際には、迅速な情報提供及び注意喚起を行う必要があると考える。

11) 心臓障害

申請者は、本剤投与による心臓障害について、以下のように説明している。

本剤 SD 投与又は HD 投与を含む 4 つの臨床試験（D6997C00002 試験、D6997C00003 試験、D6997C00004 試験、D6997C00006 試験の併合データ）で発現した重篤な心臓障害は、SD 投与 4/567 例 (0.7%)、HD 投与 1/560 例 (0.2%) と低かった。また、海外における製造販売後の安全性データベースにおいて、心臓障害に関連する報告は 36 例報告されている。

しかしながら、本剤以外に関連性が疑われる要因が存在する患者も認められており、本剤と心臓障害との関連性は明らかでないことから、本剤投与による心臓障害について添付文書において注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験における心臓障害の発現頻度は低く、他の内分泌療法や化学療法の施行歴を有する症例が対象患者に多く含まれていたこと等から、現時点では本剤と心臓障害との関連性は不明であり、添付文書において特段の注意喚起を行う必要はないとの申請者の説明は許容できると考える。ただし、非臨床試験において心電図変化（心拍数の変化及びS-T 上昇）が報告されており、本薬が心臓へ影響を与える可能性は否定できないことから、当該非臨床試験成績については情報提供する必要があると考える（「3. (iii) <審査の概略> (2) 本薬の心臓への影響について」の項参照）。

12) 長期投与における安全性について

申請者は、本剤を長期投与した場合の安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ相試験（D6997C00004 試験）及び海外第Ⅲ相試験（D6997C00002 試験）における本剤のHD投与の投与期間の平均（範囲）は、それぞれ313.0（10～1441）日及び238（67～589）日であった。評価資料として提出した国内外の臨床試験において、本剤投与24週まで及び24週以降に発現した2%以上の有害事象について検討したところ、24週以降に新たに発生した有害事象はなく、24週以降に発生した有害事象で発生頻度が24週以前よりも高くなっている事象はインフルエンザ、鼻咽頭炎、高血圧であり、発現率の差も1.5%未満であった。また、SD投与に関して、海外製造販売後に投与6カ月を過ぎた時点で報告された有害事象についても、同様の傾向であった。

以上より、本剤HD投与を6カ月以上の長期投与した場合に、特別な注意が必要な問題はないと考える。

機構は、現時点で6カ月以上の投与で新たに注意すべき安全性の問題点は示唆されていないと考えるものの、本剤HD投与を長期に投与した患者は限られているため、製造販売後において新たな情報が得られた際には、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

(4) 臨床的位置付けについて

機構は、最近の国内外の各種診療ガイドライン及び教科書における、転移性又は再発乳癌に対する本剤の記載内容については、以下のとおりであることを確認した。

<診療ガイドライン>

- NCCNガイドラインでは、抗エストロゲン剤又はAI剤による治療後の二次内分泌療法における選択肢の一つとして、本剤の投与が推奨されると記載されている。
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ、最終更新日2011年7月1日)では、内分泌療法の適切な投与順序は不明であるものの、二つの無作為化比較試験において、本剤がANAと同様のPFSが示された結果が記載されている。
- 国内乳癌ガイドラインでは、一次内分泌療法として本剤は推奨されないが、TAM抵抗性及びAI剤抵抗性の二次内分泌療法として、本剤HD投与が選択肢の一つとして推奨されると記載されている。

<教科書>

- 国内外の臨床腫瘍医が参考の一つとする腫瘍学の国際的な教科書 (De Vita, Hallman, and Rosenberg's Cancer: Principle and Practice of Oncology 8th edition (Lippincott Williams

& Wilkins, 2008)) では、TAM による治療後の患者に対して、本剤により AI 剤と同様の効果が期待できると記載されている。

- 乳癌領域の主要な教科書である Disease of the breast (4th edition) では、非ステロイド性 AI 剤による治療後の二次治療において、本剤と EXE の有効性を検討した無作為化比較試験 (D6997C00048 試験) の成績から、本剤が非ステロイド性 AI 剤による治療後の選択肢の一つとして推奨されると記載されている。

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

「(2) 有効性について」の項での検討の結果及び国内外のガイドライン等の記載から、本剤 HD 投与は、ER 陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者に対する、ER アンタゴニスト製剤又は AI 剤による一次内分泌療法に抵抗性となった場合の、二次内分泌療法における選択肢の一つとして位置付けられると考える。加えて、一次内分泌療法及び手術の補助療法における本剤 HD 投与の有効性は検討されておらず、また、本剤 SD 投与は TAM に対して非劣性が示されていないこと (9238IL/0025 試験) も考慮すると、本剤 HD 投与は、現時点では一次内分泌療法及び手術の補助療法として推奨できるエビデンスはないと考える。

二次内分泌療法における本剤と他の内分泌療法剤との使い分け、及び三次内分泌療法以降の本剤の臨床的位置付けについては、本剤 HD 投与と他の内分泌療法剤を直接比較した検証試験成績や三次内分泌療法以降の患者に対する本剤 HD 投与の有効性を示した試験成績は提出されておらず、現時点で得られている臨床試験成績からは不明であると考え。したがって、本剤が投与される患者については、患者の集学的な治療戦略、患者背景、並びに本剤と他の内分泌療法剤の有効性及び安全性情報を十分に考慮した上で、個々に判断されるものとする。

(5) 効能・効果について

本剤の申請効能・効果は「閉経後進行・再発乳癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、臨床試験における使用経験がないことを踏まえ、術後補助療法及び内分泌療法未治療患者における有効性及び安全性は確立していない旨が設定されていた。

機構は、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」、「(4) 臨床的位置付けについて」、及び以下に記載する「本剤投与が推奨される患者について」の項における検討の結果、本剤は閉経後乳癌に対する治療選択肢の一つになると考えることから、本剤の効能・効果を「閉経後乳癌」と設定することは可能と判断した。ただし、本剤の臨床的有用性は、ホルモン受容体陽性の、閉経後転移性又は再発乳癌に対して示されており、①ホルモン受容体陰性の乳癌患者に対する使用は推奨できないこと、並びに②一次内分泌療法における使用や手術の補助療法としての使用は推奨できないこと（「本剤投与が推奨される患者について」及び「(4) 臨床的位置付けについて」の項参照）から、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を記載し、注意喚起する必要があると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。
- 本剤の内分泌療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

本剤投与が推奨される対象患者について

申請者は、本剤の投与が推奨される対象について、以下のように説明している。

本剤 HD 投与の有効性が検証された D6997C00002 試験では、ER 陽性の乳癌患者が対象と

された。一方、本剤 SD 投与の有効性及び安全性を検討した 9238IL/0020 試験及び 9238IL/0021 試験では、ER 陽性又は PgR 陽性患者が対象とされ、登録された ER 陰性かつ PgR 陽性（以下、「ER-/PgR+」）患者 16 例のうち、2 例で奏効を認めた。

ER-/PgR+患者と ER 陽性患者との間で、本剤の有効性が同等であると説明することはできないが、ER-/PgR+患者に対しても本剤の有効性が示唆されており、当該患者に対する本剤の投与が否定されるものではないと考える。また、内分泌療法は、一般に ER-/PgR+を含めたホルモン受容体陽性患者を対象に施行されていることも踏まえると、本剤投与は、ER-/PgR+を含めたホルモン受容体陽性の乳癌患者に対して推奨されると考える。

なお、本邦においては、内分泌療法剤をホルモン受容体陽性の乳癌患者に使用することは自明のことと考えられていることから、効能・効果に「ホルモン受容体陽性」と明記する必要はないと考える。

機構は、本剤投与が推奨される対象患者について、以下のように考える。

①本剤 HD 投与の有効性が検証された D6997C00002 試験では ER 陽性の閉経後乳癌患者が対象とされていたこと、並びに②本剤は主に ER のダウンレギュレーションを介して効果を示す抗エストロゲン剤であると考えられていること（「2. (i) <審査の概略> (1) 本薬と TAM の作用機序の差異について」の項参照）から、本剤の投与が推奨される対象は、ER 陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者であると判断した。

ただし、以下の理由から、承認事項である本剤の効能・効果を ER 陽性患者に限定することは適切ではないと判断した。

- 国内外の教科書（De Vita, Hallman, and Rosenberg's Cancer: Principle and Practice of Oncology 8th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2008)、新臨床腫瘍学 改訂第 2 版 日本臨床腫瘍学会研究会編（南江堂、2009 年）等）や NCCN ガイドラインでは、ER 陽性又は PgR 陽性の乳癌患者が内分泌療法の対象とされ、本剤も含め内分泌療法の種類によって ER 陽性に限定する記載はないこと。
- 他の内分泌療法剤により、ER-/PgR+乳癌に対しても奏効が認められることが報告されていること（Cancer 1980; 46 (12S) :2884-8）。
- 臨床現場において、一般的に ER-/PgR+を含めた ER 陽性又は PgR 陽性乳癌患者をホルモン受容体陽性と考え、内分泌療法が使用されていると考えられること。

(6) 用法・用量について

機構は、以下に示す検討の結果、本剤の用法・用量は、申請どおり「通常、成人には本剤 2 筒（フルベストラントとして 500mg 含有）を、初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに 1 回、左右の臀部に 1 筒ずつ筋肉内投与する」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本剤 2 筒を一側の臀部に投与しないことの旨を注意喚起することが適切であると判断した。

1) 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している（「(2) 有効性について」の項参照）。

薬物動態試験において、当初、欧米で承認され、標準的な用法・用量として設定された SD 投与では、血漿中本薬濃度が定常状態に到達するまでに 3 カ月程度必要であることが示された。また、ER 発現、PgR 発現及び細胞増殖関連抗原 Ki67 等の薬力学的指標において、用量反応性が認められた。さらに、HD 投与での定常状態の曝露量は、SD 投与の 2 倍に達することも示された。以上より、早期に定常状態に到達し、定常状態の血漿中濃度も増加させるレジメンの開発が必要と考えた。

一方、5mL に 250mg を超える濃度の本薬を含有する製剤の開発が技術的に困難であったこと、投与間隔を 28 日より短くすることは治療継続に対する患者の負担が大きいと考

れたことより、1回当たりの投与量を増加させ、かつ定常状態への到達を早めることを期待した、開始早期のみ初回、2週後、4週後に投与しその後4週ごとに1回投与するHD投与を検討することとした。

本剤HD投与とSD投与の有効性及び安全性を検証したD6997C00002試験において、本剤HD投与の有効性が検証され、安全性に関してもSD投与とほぼ同様の良好な忍容性が認められたため、HD投与レジメンを推奨用法・用量として設定することが妥当であると考えられる。

機構は、以下のように考える。

本剤のSD投与では、本剤濃度が定常状態に到達するまでに3カ月以上要することが推定され、EUの承認条件として、SD投与より高用量の本剤の用法・用量の検討が指示されていることも考慮すると、本剤の適切な用法・用量について、より早期から検討する必要があると考えられる。

国内第Ⅱ相試験(D6997C00004試験)では、3つの投与方法間のTTP中央値に差異は認められなかったものの、①本剤HD投与により、海外D6997C00002試験においてSD投与に対するTTPの延長が検証されたこと、及び②日本人においても本剤HD投与の忍容が可能であったことから、本剤の用法・用量としては、D6997C00002試験において設定されたHD投与と同様に設定することが適切であると判断した。ただし、用法・用量を「左右の臀部に1筒ずつ筋肉内投与」と設定しているものの、日常診療では有害事象等の理由により、一方の臀部に2筒が投与される可能性があること、及び一方の臀部に2筒が投与される場合の安全性情報が不明であることから、本剤2筒を一侧の臀部に投与しないことを用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

2) 本剤の投与部位について

機構は、一侧の臀部が有害事象等で投与不能な場合の対処について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤の臨床試験において、一侧の臀部に2筒投与された患者は認められなかった。また、海外製造販売後の安全性情報においても、一侧の臀部に2筒投与された患者の有害事象報告は認められなかった。ただし、海外第Ⅱ相試験において、本剤750mgを大臀筋又は外側広筋のいずれかに3カ所投与した場合にも、治療介入が必要な有害事象は認められなかったと報告されていること(Eur J Cancer 2008; 44: 391-9)から、本剤の治療中に有害事象等により一侧の臀部に投与が困難となった場合、臀部に代わって左右いずれかの大腿部外側に投与することは、選択肢の一つであると考えられる。

機構は、以下のように考える。

一侧の臀部が投与不能な場合には、大腿部外側は投与部位の選択肢の一つとなる可能性はあると考えられる。しかしながら、①文献報告のみの結果を以て、大腿部外側に投与した場合の安全性を評価することは困難であること、並びに②本剤の臨床試験及び海外の製造販売後において当該患者での安全性に関する情報が得られていないことから、大腿部外側が投与部位の選択肢の一つとなる可能性について、現時点で情報提供する必要はないと考える。ただし、製造販売後調査において、注射部位反応発現後の本剤の投与状況(投与部位及び休業状況)についての情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供が必要であると考えられる(「(7) 製造販売後の検討事項について」の項参照)。

3) 本剤の減量・休業について

申請者は、本剤の減量・休業基準について、以下のように説明している。

本剤 HD 投与の有効性及び安全性が検討されたいずれの試験においても、用量調節は認められていなかった。また、本剤の有効性は HD 投与で高いことが示されており、SD 投与と HD 投与の安全性は注射部位反応を除いて大きな差異はないこと及び注射部位反応については多くが Grade 2 以下の忍容可能な程度であったことから、用量調整の必要性はないと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験で減量・休薬基準は設定されていなかったこと、及び SD 投与と HD 投与では注射部位反応を除く有害事象に大きな差異が認められていないことから、本剤を減量・休薬した場合の有効性及び安全性は不明であると考え。したがって、減量・休薬基準は設定せず、許容できない重篤な有害事象が発現した際には本剤の投与中止を検討すべきと考える。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

日本人の内分泌療法既治療の閉経後転移性又は再発乳癌患者において、①添付文書の使用上の注意から予測できない副作用の発現、②使用実態下における本剤の有効性及び安全性、並びに③安全性、有効性等に影響を与える要因を検討し、特定使用成績調査を実施する必要性を判断することを目的として、調査期間 2 年間(観察期間 6 カ月、登録期間 1.5 年)、調査予定症例数 500 例とした製造販売後調査を計画している。

重点調査項目については、本調査では設定しない予定である。

調査予定症例数については、本剤 HD 投与で認められる主な有害事象を把握することを目的として、真の発現率が 0.6% 以上の有害事象が、約 95% の確率で 1 件以上認められる 500 例を設定した。

観察期間については、①臨床試験における TTP の中央値(海外 D6997C00002 試験で 6.5 カ月、並びに国内 D6997C00004 試験及び海外 D6997C00006 試験で 6.0 カ月)の結果から、製造販売後においても約半数の患者で、本剤が 6 カ月間投与されると想定していること、及び②日本人の閉経後転移性又は再発乳癌患者を対象とした臨床試験の統合解析の結果から、本剤投与開始後 24 週(6 カ月)までに、発現した全有害事象の 80% 以上の種類が発現していることから、6 カ月と設定した。

機構は、本剤 HD 投与時に特に注意すべき有害事象のうち、臨床試験において高頻度で発現した①注射部位反応、並びに重篤例が認められた②血栓・塞栓症及び③肝機能障害については重点調査項目に設定し、以下の情報が収集可能となるよう調査計画を再考する必要があると考える。

- ① 注射部位反応の発現状況(発現率、症状持続期間及び症状発現部位の範囲)、並びに発現後の本剤の投与状況(投与部位及び休薬状況)
- ② 血栓・塞栓症の発現状況(発現率、発現時期及び重症度)
- ③ Grade 3 以上の肝機能障害の発現状況(発現率、発現時期及び重症度)

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

【評価資料】

(1) 国内臨床試験

1) 国内第 I 相試験(9238IL/0062 試験)

有害事象は、本剤が投与された20例（LD投与群及びHD投与群各10例）全例に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は18/20例（90%）（LD投与群及びHD投与群各9例）に認められた。いずれかの投与群において20%以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率20%以上）

MedDRA 器官分類 基本語	LD 投与群 (10 例) 例数 (%)		HD 投与群 (10 例) 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	10 (100.0)	4 (40.0)	10 (100.0)	0
胃腸障害				
便秘	2 (20.0)	0	1 (10.0)	0
下痢	3 (30.0)	1 (10.0)	0	0
悪心	2 (20.0)	0	1 (10.0)	0
嘔吐	2 (20.0)	0	0	0
全身障害および投与局所様態				
疲労	1 (10.0)	0	2 (20.0)	0
注射部位硬結	4 (40.0)	0	2 (20.0)	0
注射部位疼痛	3 (30.0)	0	3 (30.0)	0
注射部位そう痒感	2 (20.0)	0	2 (20.0)	0
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	5 (50.0)	0	2 (20.0)	0
代謝および栄養障害				
食欲不振	2 (20.0)	0	1 (10.0)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	3 (30.0)	0	2 (20.0)	0
背部痛	1 (10.0)	0	2 (20.0)	0
神経系障害				
浮動性めまい	1 (10.0)	0	2 (20.0)	0
頭痛	1 (10.0)	0	2 (20.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	2 (20.0)	0	1 (10.0)	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	2 (20.0)	0	0	0
そう痒症	2 (20.0)	0	1 (10.0)	0
発疹	2 (20.0)	0	0	0
血管障害				
ほてり	2 (20.0)	0	1 (10.0)	0

重篤な有害事象は、LD投与群の1/10例（10.0%）に脳梗塞が認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象はなかった。

2) 国内第Ⅱ相試験（D6997C00004試験）

有害事象は、本剤が投与された137/142例（96.5%）（SD投与群44/45例（97.8%）、LD投与群49/51例（96.1%）、HD投与群44/46例（95.7%））に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は85/142例（59.9%）（SD投与群28/45例（62.2%）、LD投与群28/51例（54.9%）、HD投与群29/46例（63.0%））に認められた。いずれかの投与群において10%以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率 10%以上）

MedDRA 器官分類 基本語	SD 投与群 (45 例) 例数 (%)		LD 投与群 (51 例) 例数 (%)		HD 投与群 (46 例) 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	44 (97.8)	5 (11.1)	49 (96.1)	10 (19.6)	44 (95.7)	8 (17.4)
全身障害および投与局所様態						
注射部位疼痛	14 (31.1)	0	11 (21.6)	0	14 (30.4)	0
注射部位硬結	9 (20.0)	0	6 (11.8)	0	10 (21.7)	0
疲労	7 (15.6)	0	7 (13.7)	0	7 (15.2)	0
発熱	2 (4.4)	0	4 (7.8)	0	5 (10.9)	1 (2.2)
胃腸障害						
悪心	11 (24.4)	0	9 (17.6)	1 (2.0)	6 (13.0)	0
便秘	4 (8.9)	0	7 (13.7)	0	5 (10.9)	0
口内炎	2 (4.4)	0	3 (5.9)	0	5 (10.9)	0
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	17 (37.8)	0	15 (29.4)	0	16 (34.8)	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	3 (6.7)	0	6 (11.8)	1 (2.0)	3 (6.5)	0
関節痛	2 (4.4)	0	7 (13.7)	0	2 (4.3)	0
神経系障害						
頭痛	3 (6.7)	0	8 (15.7)	0	4 (8.7)	0
血管障害						
ほてり	8 (17.8)	0	11 (21.6)	0	7 (15.2)	0

重篤な有害事象は、SD 投与群で 2/45 例 (4.4%)、LD 投与群で 5/51 例 (9.8%)、HD 投与群で 1/46 例 (2.2%) に認められ、内訳は SD 投与群で脳幹梗塞及び帯状疱疹が各 1 例 (2.2%)、LD 投与群で視神経炎、卵管癌、線維腫、うっ血性心不全、憩室穿孔及び背部痛が各 1 例 (2.0%)、HD 投与群で浮動性めまいが 1 例 (2.2%) であった。このうち SD 投与群の脳幹梗塞及び LD 投与群の視神経炎は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、SD 投与群で 1/45 例 (2.2%)、LD 投与群で 1/51 例 (2.0%)、HD 投与群で 1/46 例 (2.2%) に認められ、内訳は SD 投与群で脳幹梗塞、LD 投与群で卵管癌、HD 投与群で卵巣腫大であった。このうち SD 投与群の脳幹梗塞及び HD 投与群の卵巣腫大は、本剤との因果関係が否定されなかった。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第Ⅱ相試験 (D6997C00006 試験)

有害事象は、本剤が投与された 104/143 例 (72.7%) (SD 投与群で 36/47 例 (76.6%)、LD 投与群で 36/50 例 (72.0%)、HD 投与群で 32/46 例 (69.6%)) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 45/143 例 (31.5%) (SD 投与群で 19/47 例 (40.4%)、LD 投与群で 15/50 例 (30.0%)、HD 投与群で 11/46 例 (23.9%)) に認められた。いずれかの投与群において 10%以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率 10%以上）

MedDRA 器官分類 基本語	SD 投与群 (47 例) 例数 (%)		LD 投与群 (50 例) 例数 (%)		HD 投与群 (46 例) 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	36 (76.6)	7 (14.9)	36 (72.0)	13 (26.0)	32 (69.6)	10 (21.7)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	5 (10.6)	1 (2.1)	8 (16.0)	1 (2.0)	7 (15.2)	3 (6.5)
関節痛	4 (8.5)	0	7 (14.0)	0	4 (8.7)	1 (2.2)
四肢痛	5 (10.6)	0	5 (10.0)	0	0	0
筋肉痛	6 (12.8)	0	1 (2.0)	0	2 (4.3)	0

全身障害および投与局所様態						
疲労	4 (8.5)	0	11 (22.0)	4 (8.0)	7 (15.2)	0
注射部位疼痛	6 (12.8)	0	7 (14.0)	0	6 (13.0)	0
無力症	5 (10.6)	0	4 (8.0)	1 (2.0)	4 (8.7)	0
胃腸障害						
悪心	12 (25.5)	0	9 (18.0)	0	7 (15.2)	0
下痢	3 (6.4)	0	4 (8.0)	1 (2.0)	6 (13.0)	0
嘔吐	3 (6.4)	0	4 (8.0)	1 (2.0)	5 (10.9)	0
便秘	3 (6.4)	1 (2.1)	7 (14.0)	0	1 (2.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	6 (12.8)	0	6 (12.0)	3 (6.0)	5 (10.9)	1 (2.2)
咳嗽	6 (12.8)	0	6 (12.0)	0	4 (8.7)	0
神経系障害						
頭痛	5 (10.6)	0	4 (8.0)	1 (2.0)	3 (6.5)	0
血管障害						
ほてり	9 (19.1)	0	5 (10.0)	0	3 (6.5)	0
精神障害						
不安	2 (4.3)	0	5 (10.0)	0	2 (4.3)	0
臨床検査						
体重減少	1 (2.1)	0	6 (12.0)	0	0	0

重篤な有害事象は、SD 投与群で 5/47 例 (10.6%)、LD 投与群で 10/50 例 (20.0%)、HD 投与群で 5/46 例 (10.9%) に認められ、内訳は SD 投与群で肺塞栓症、半月板障害、虚血性脳卒中、精神障害及び黄斑円孔が各 1 例 (2.1%)、LD 投与群で胸水が 2 例 (4.0%)、肺扁平上皮癌 (病期不明)、肺塞栓症、気胸、上気道の炎症、うつ病、貧血、心筋梗塞、出血性腸憩室及びメレナが各 1 例 (2.0%)、HD 投与群で全身健康状態低下、肺塞栓症、股関節部骨折、健忘、疼痛、肺炎及び腎仙痛が各 1 例 (2.2%) であった。このうち SD 投与群の肺塞栓症及び虚血性脳卒中は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、SD 投与群で 2/47 例 (4.3%)、LD 投与群で 3/50 例 (6.0%)、HD 投与群で 1/46 例 (2.2%) に認められ、内訳は SD 投与群で肺塞栓症及び虚血性脳卒中が各 1 例 (2.1%)、LD 投与群で肺扁平上皮癌 (病期不明)、呼吸困難、貧血、心筋梗塞及び全身健康状態低下が各 1 例 (2.0%)、HD 投与群で腫瘍合併症が 1 例 (2.2%) であった。このうち SD 投与群の肺塞栓症及び虚血性脳卒中は、本剤との因果関係が否定されなかった。

2) 海外第Ⅲ相試験 (D6997C00002 試験)

有害事象は、本剤が投与された 483/735 例 (65.8%) (SD 投与群で 240/374 例 (64.2%)、HD 投与群で 243/361 例 (67.3%)) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 197/735 例 (26.8%) (SD 投与群で 101/374 例 (27.0%)、HD 投与群で 96/361 例 (26.6%)) に認められた。いずれかの投与群において 10%以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率 10%以上）

MedDRA 器官分類 基本語	SD 投与群 (374 例) 例数 (%)		HD 投与群 (361 例) 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	240 (64.2)	60 (16.0)	243 (67.3)	53 (14.7)
全身障害および投与局所様態				
注射部位疼痛	34 (9.1)	0	42 (11.6)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	40 (10.7)	6 (1.6)	27 (7.5)	4 (1.1)
胃腸障害				
悪心	51 (13.6)	1 (0.3)	35 (9.7)	1 (0.3)

重篤な有害事象は、SD 投与群で 25/374 例 (6.7%)、HD 投与群で 29/361 例 (8.0%) に認められ、内訳は SD 投与群で気管支肺炎、髄膜炎、嘔吐、便秘、胃腸出血、大腿骨骨折、顔面骨骨折、頭部損傷、呼吸困難、肺塞栓症、誤嚥、胸水症、気胸、胸膜炎、呼吸不全、失神、貧血、血小板減少症、発熱性好中球減少症、全身健康状態低下、発熱、筋力低下、骨関節炎、病的骨折、高血圧、四肢動脈血栓、深部静脈血栓症、腸骨動脈塞栓症、静脈血栓症、急性心筋梗塞、心筋虚血、高カルシウム血症、自殺既遂、急性腎不全が各 1 例 (0.3%)、HD 投与群で嘔吐 3 例 (0.8%)、気管支炎及び呼吸困難各 2 例 (0.6%)、気管支肺炎、肺炎、尿路感染、ウイルス感染、腹痛、便秘、穿孔性十二指腸潰瘍、腹膜炎、足関節部骨折、造影剤反応、大腿骨骨折、上腕骨骨折、肋骨骨折、間質性肺疾患、胸水、肺塞栓症、脳虚血、脳血管発作、髄膜出血、貧血、好中球減少症、血小板減少症、医薬品副作用、死亡、関節痛、背部痛、縦隔の良性新生物、腸管腺癌、高血圧、四肢静脈血栓症、心肺不全、高ビリルビン血症、高血糖が各 1 例 (0.3%) であった。このうち SD 投与群の高血圧及び HD 投与群の間質性肺疾患は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、SD 投与群で 9/374 例 (2.4%)、HD 投与群で 8/361 例 (2.2%) に認められ、内訳は SD 投与群で呼吸困難、急性呼吸不全、誤嚥、胸水、全身健康状態低下、注射部位紅斑、気管支肺炎、髄膜炎、尿路感染、狭心症、急性腎不全、深部静脈血栓症及び高血圧が各 1 例 (0.3%)、HD 投与群で脳虚血、脳血管発作、呼吸困難、間質性肺疾患、嚥下障害、末梢性浮腫、高ビリルビン血症、過敏症、気管支肺炎及び腸管腺癌が各 1 例 (0.3%) であった。このうち SD 投与群の急性呼吸不全、注射部位紅斑及び高血圧、HD 投与群の間質性肺疾患、嚥下障害及び過敏症は、本剤との因果関係が否定されなかった。

【参考資料】

(1) 国内臨床試験

1) 国内第 I 相試験 (O-15-11 試験<19 年 月~19 年 月>)

有害事象は、本剤 25mg が投与された 4/5 例 (80.0%)、50mg が投与された 2/5 例 (40.0%)、125mg が投与された 4/5 例 (80.0%)、250mg が投与された 2/5 例 (40.0%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 50mg 投与群以外、各 2 例に認められた。有害事象の内訳は、25mg 投与群で頭重感が 3 例、腹鳴、軟便/粘液便、頭頸部熱感、注射部位違和感、下痢症及び Na、Cl の減少が各 1 例、50mg 投与群で感冒及び急性上気道炎が各 1 例、125mg 投与群で白血球数の増加、下痢症、注射部位の圧痛及び注射部位の重圧感が各 1 例、250mg 投与群で注射部位の圧痛・違和感、注射部位の疼痛及び LDH、CPK の増加が各 1 例であった。

重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 国内第 II 相試験 (O-15-22 試験<20 年 月~20 年 月>)

有害事象は、28/30 例 (93.3%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 19/30 例 (63.3%) に認められた。10%以上で認められた有害事象は下表のとおりであつ

た。

有害事象（発現率 10%以上）

COSTART 器官分類 有害事象名	SD 投与群 (30 例) 例数 (%)	
	全て	重度以上
全有害事象	28 (93.3)	1 (3.3)
消化器系		
便秘	3 (10.0)	0
下痢	4 (13.3)	0
嘔気	6 (20.0)	0
嘔吐	5 (16.7)	0
代謝・栄養系		
高血糖	3 (10.0)	0
高脂血症	3 (10.0)	0
神経系		
不眠症	3 (10.0)	0
呼吸器系		
咽頭炎	8 (26.7)	0
皮膚・皮膚付属器系		
皮疹	3 (10.0)	0
泌尿・生殖系		
膣出血	3 (10.0)	0
全身系		
事故による外傷	3 (10.0)	0
背部痛	4 (13.3)	0
頭痛	7 (23.3)	0
注射部位疼痛	4 (13.3)	0

重篤な有害事象は、1/30 例（3.3%）に病的骨折が認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 国際共同試験

国際共同第Ⅲ相試験（9238IL/0025 試験）

有害事象は、本剤が投与された 508/581 例（87.4%）（SD 投与群で 269/310 例（86.8%）、TAM 群で 239/271 例（88.2%））に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 268/581 例（46.1%）（SD 投与群で 129/310 例（41.6%）、TAM 群で 139/271 例（51.3%））に認められた。いずれかの投与群において 10%以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率 10%以上）

COSTART 器官分類 有害事象名	SD 投与群 (310 例) 例数 (%)		TAM 群 (271 例) 例数 (%)	
	全重症度	重度以上	全重症度	重度以上
全有害事象	269 (86.8)	21 (6.8)	239 (88.2)	16 (5.9)
薬剤と関連がある有害事象	129 (41.6)	7 (2.3)	139 (51.3)	3 (1.1)
全身系				
無力症	60 (19.4)	1 (0.3)	55 (20.3)	2 (0.7)
疼痛	43 (13.9)	4 (1.3)	52 (19.2)	0
頭痛	31 (10.0)	1 (0.3)	28 (10.3)	1 (0.4)
背部痛	29 (9.4)	2 (0.6)	34 (12.5)	7 (2.6)
心血管系				
ほてり	46 (14.8)	0	58 (21.4)	1 (0.4)

消化器系				
悪心	63 (20.3)	2 (0.6)	61 (22.5)	2 (0.7)
便秘	32 (10.3)	0	27 (10.0)	1 (0.4)
下痢	31 (10.0)	0	30 (11.1)	2 (0.7)
嘔吐	30 (9.7)	2 (0.6)	30 (11.1)	2 (0.7)
代謝・栄養系				
末梢性浮腫	25 (8.1)	2 (0.6)	33 (12.2)	0
筋・骨格系				
骨痛	43 (13.9)	6 (1.9)	46 (17.0)	1 (0.4)
呼吸器系				
咽頭炎	35 (11.3)	0	44 (16.2)	0
呼吸困難	25 (8.1)	2 (0.6)	31 (11.4)	2 (0.7)

重篤な有害事象は、SD 投与群で 55/310 例 (17.7%)、TAM 群で 55/271 例 (20.3%) に認められ、2 例以上に認められた事象は、SD 投与群で呼吸困難が 6 例 (1.9%)、うっ血性心不全、悪心及び病的骨折が各 4 例 (1.3%)、心房細動、高カルシウム血症、肺炎及び尿路感染が各 3 例 (1.0%)、TAM 群で病的骨折が 6 例 (2.2%)、感染、白血球減少症、骨痛及び呼吸困難が各 3 例 (1.1%) であった。これらの事象については、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

本剤の投与中止に至った有害事象は、SD 投与群で 9/310 例 (2.9%)、TAM 群で 14/271 例 (5.2%) に認められ、内訳は SD 投与群でうっ血性心不全が 2 例 (0.6%)、脳血管発作、深部血栓性静脈炎、心筋梗塞、肺塞栓症、病的骨折、無呼吸及び肺炎が各 1 例 (0.3%)、TAM 群で脳血管発作、深部血栓性静脈炎、心筋梗塞、肺塞栓症、不整脈、動脈硬化症、心不全、心筋虚血、喘息、無力症、胆管炎、下痢、胃腸出血、B 型肝炎陽性 SA、消化性潰瘍出血、嘔吐、情緒不安定、麻痺及び腎不全が各 1 例 (0.4%) であった。このうち SD 投与群の脳血管発作、深部血栓性静脈炎及び肺塞栓症、TAM 群の無力症、下痢、嘔吐及び情緒不安定は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験 (9238IL/0012 試験)

本試験では、8 例の健康被験者に¹⁴C 標識した本薬 10mg を 1 時間かけて単回静脈内投与した。

有害事象は、本剤が投与された 3/8 例 (37.5%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。有害事象の内訳は、腹痛、背部痛、鼓腸、悪心、副鼻腔炎、結膜炎が各 1 例であった。

重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 海外第 I 相試験 (9238IL/0024 試験)

有害事象は、本剤が単独投与された 4/7 例 (57.1%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。有害事象の内訳は、頭痛、注射部位反応、疼痛、下痢、咽頭炎及び発疹が各 1 例であった。また、本剤とリファピシンが併用投与された 1/8 例 (12.5%) に咽頭炎が認められ、本剤との因果関係は否定された。

重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3) 海外第 I 相試験 (9238IL/0026 試験)

有害事象は、本剤 0.5mg が投与された 1/4 例 (25.0%) に鼻出血及び咽頭炎、10mg が投与された 2/4 例 (50.0%) にインフルエンザ症候群、1/4 例 (25.0%) に頭痛が認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。

重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

4) 海外第 I 相試験 (9238IL/0038 試験)

有害事象は、本剤が投与された12/23例 (52.2%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は2例に認められた。有害事象の内訳は、咽頭炎及び疼痛が各2例、錯感覚、耳の障害、背部痛、頭痛、斑状出血、筋緊張亢進、咳嗽増加、咽頭炎、鼻炎、月経困難症、排尿困難、不正子宮出血、頻尿、頭痛、食欲亢進、錯感覚が各1例であった。

重篤な有害事象は認められなかった

本剤の投与中止に至った有害事象は、1例 (14.3%) で疼痛が認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。

5) 海外第 I 相試験 (9238IL/0050 試験)

有害事象は、本剤が投与された9/18例 (50.0%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は3例に認められた。有害事象の内訳は、鼻炎NOS 3例、頭痛NOS、カタルが各2例、下痢NOS、カニューレ挿入部位反応、疲労、冷感、浮動性めまい、感覚鈍麻、紅斑性皮疹、斑状皮疹が各1例であった。また、本剤とケトコナゾールが併用投与された12/18例 (66.7%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は2例に認められた。有害事象の内訳は、頭痛NOS 5例、浮動性めまい2例、腹部膨満、下痢NOS、悪心、嘔吐NOS、カニューレ挿入部位反応、冷感、注入部位疼痛、鼻咽頭炎、関節痛、脂肪腫NOS、咽頭炎、接触性皮膚炎、湿疹、斑状皮疹が各1例であった。

重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6) 海外第 I 相試験 (9238IL/0029 試験)

有害事象は、本剤が投与された5/7例 (71.4%) に認められ、内訳は、頭痛が2例、背部痛、頸部痛、疼痛、浮動性めまい、ざ瘡、皮膚乾燥及び発汗が各1例であった。いずれも本剤との因果関係は否定された。

重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7) 海外第 I 相試験 (9238IL/0031 試験)

有害事象は、本剤単独投与中に1/8例 (12.5%) に血管浮腫、そう痒症及び発疹が認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。また、本剤とミダゾラムを併用投与後に1/7例 (14.3%) に鼻炎が認められ、本剤との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は認められなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、本剤単独投与中に1/8例 (12.5%) に血管浮腫、そう痒症及び発疹が認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。

8) 海外第 I 相試験 (D6997C00001 試験)

有害事象は、本剤 100mg が投与された各 7 例の健康被験者及び Child-Pugh class A の患者には認められず、Child-Pugh class B の患者 1/7 例 (14.3%) に関節炎及び扁桃障害が認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。

本試験では重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

9) 海外第 I 相試験 (9238IL/0036 試験)

有害事象は、本剤125mgが投与された5/10例 (50.0%)、250mgが投与された5/10例 (50.0%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は各4例に認められた。2例以上に認められた有害事象は、本剤125mg投与時で腹部腫脹、ほてり及び点状出血が各2例、250mg投与時で頭痛及び注射部位反応が各2例であった。

また、本剤125mg及びエチニルエストラジオールが投与された7/10例 (70.0%)、本剤250mg及びエチニルエストラジオールが投与された6/10例 (60.0%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ6例及び5例に認められた。2例以上に認められた有害

事象は、本剤125mg投与時では無力症及び白帯下が各4例、斑状出血が2例、本剤250mg投与時では、無力症、疼痛、白帯下、頻尿が各2例であった。

重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

10) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (9238IL/0018 試験)

有害事象は、本剤が投与された108/121例 (89.3%) (50mg群が36/39例 (92.3%)、125mg群が32/38例 (84.2%)、250mg群が40/44例 (90.9%)) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は9例 (50mg群が4例、125mg群が2例、250mg群が3例) に認められた。

5例以上に認められた有害事象は、50mg群で疼痛35例、悪心13例、嚢胞8例、敗血症及び不眠症各7例、便秘6例、嘔吐5例、125mg群で疼痛31例、悪心12例、不眠症10例、嚢胞8例、貧血7例、敗血症6例、250mg群で疼痛36例、悪心20例、不眠症7例、敗血症6例、頭痛及び便秘各5例であった。

重篤な有害事象は、本剤50mg群で5/39例 (12.8%)、125mg群で3/38例 (7.9%)、250mg群で4/44例 (9.1%) に認められ、2例以上に認められた有害事象は、50mg群で血栓性静脈炎2例 (5.1%)、125mg群で嚢胞2例 (5.3%) であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

本剤の投与中止に至った有害事象は、50mg群でのみ1/39例 (2.6%) に血栓性静脈炎が認められ、本剤との因果関係は否定された。

11) 海外第Ⅱ相試験 (9238IL/0019 試験)

有害事象は、本剤が投与された97/187例 (51.9%) (50mg群が27/55例 (49.1%)、125mg群が37/65例 (56.9%)、250mg群が33/67例 (49.3%)) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は41例 (50mg群が10例、125mg群が16例、250mg群が15例) に認められた。

5例以上認められた有害事象は、50mg群で頭痛7例、125mg群で咽頭炎9例、頭痛6例、血管拡張5例、250mg群で頭痛10例、咽頭炎6例、注射部位疼痛5例であった。

重篤な有害事象は、本剤50mg群で2/55例 (3.6%)、125mg群で3/65例 (4.6%)、250mg群で3/67例 (4.5%) に認められ、2例以上に認められた事象は、50mg群で貧血が2例 (3.6%) であり、本剤との因果関係は否定された。

本剤の投与中止に至った有害事象は、50mg群で1/55例 (1.8%) に予定外妊娠、125mg群で1/65例 (1.5%) に悪心及びそう痒症が認められ、悪心及びそう痒症については、本剤との因果関係が否定されなかった。

12) 海外第Ⅰ相試験 (9238IL/0039 試験)

有害事象は、本剤が投与された20/38例 (52.6%) (5mL×1カ所投与群9/20例 (45.0%)、2.5mL×2カ所投与群11/18例 (61.1%)) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は各群1例に認められた。

2例以上に認められた有害事象は、5mL×1カ所投与群で下痢、悪心及び咳嗽増加が各2例、2.5mL×2カ所投与群で悪心4例、呼吸困難及び骨痛各2例であった。

重篤な有害事象は、5mL×1カ所投与群で1/20例 (5.0%) に呼吸困難、2.5mL×2カ所投与群で1/18例 (5.6%) に呼吸困難及び骨痛が認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。

本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

13) 海外第Ⅱ相試験 (D6997C00003 試験)

有害事象は、本剤が投与された148/208例 (71.2%) (SD投与群で70/101例 (69.3%)、HD投与群で78/107例 (72.9%)) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は71/208例 (34.1%) (SD投与群で31/101例 (30.7%)、HD投与群で40/107例 (37.4%)) に認められた。いずれかの投与群において10%以上に認められた有害事象は下表のとおり

であった。

有害事象（発現率 10%以上）

MedDRA 器官分類 基本語	SD 投与群 (101 例) 例数 (%)		HD 投与群 (107 例) 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	70 (69.3)	12 (11.9)	78 (72.9)	15 (14.0)
胃腸症状				
悪心	7 (6.9)	0	11 (10.3)	0
全身障害および投与局所様態				
疲労	5 (5.0)	1 (1.0)	15 (14.0)	0
注射部位疼痛	4 (4.0)	0	16 (15.0)	0
血管障害				
ほてり	10 (9.9)	0	15 (14.0)	0

重篤な有害事象は、SD 投与群で 13/101 例 (12.9%)、HD 投与群で 14/107 例 (13.1%) に認められ、内訳は SD 投与群で術後創感染 3 例 (3.0%)、悪性乳房腫瘍摘除 2 例 (2.0%)、死亡、肺塞栓症、痔核、脳虚血、高血圧、無力症、高血圧クリーゼ及び一過性脳虚血発作、徐脈、心房細動、低血圧が各 1 例 (1.0%)、HD 投与群で悪性乳房腫瘍摘除 3 例 (2.8%)、術後創合併症、術後創感染及び創し開、術後創感染、発熱、深部静脈血栓症、全身健康状態低下及び回転性めまい、丹毒、処置後蜂巣炎、一過性脳虚血発作、治癒不良及び漿液腫、胃炎が各 1 例 (0.9%) であった。このうち SD 投与群の悪性乳房腫瘍摘除 2 例、高血圧クリーゼ及び一過性脳虚血発作、HD 投与群の治癒不良及び漿液腫は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、SD 投与群で 1/101 例 (1.0%)、HD 投与群で 1/107 例 (0.9%) に認められ、内訳は SD 投与群で肺塞栓症、HD 投与群で一過性脳虚血発作であった。これらの有害事象については、いずれも本剤との因果関係は否定された。

14) 海外第Ⅱ相試験 (D6995C00006 試験)

有害事象は、本剤が投与された 143/204 例 (70.1%) (本剤 HD 投与群で 71/101 例 (70.3%)、ANA 群で 72/103 例 (69.9%)) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 58/204 例 (28.4%) (本剤 HD 投与群で 30/101 例 (29.7%)、ANA 群で 28/103 例 (27.2%)) に認められた。いずれかの投与群において 10%以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率 10%以上）

MedDRA 器官分類 基本語	HD 投与群 (101 例) 例数 (%)		ANA 群 (103 例) 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	71 (70.3)	18 (17.8)	72 (69.9)	11 (10.7)
筋骨格系および結合組織障害				
骨痛	14 (13.9)	3 (3.0)	10 (9.7)	2 (1.9)
胃腸障害				
悪心	11 (10.9)	0	7 (6.8)	0
神経系障害				
頭痛	4 (4.0)	0	13 (12.6)	1 (1.0)
血管障害				
ほてり	8 (7.9)	0	14 (13.6)	0

重篤な有害事象は、本剤 HD 投与群で 12/101 例 (11.9%)、ANA 群で 10/103 例 (9.7%) に認められ、内訳は本剤 HD 投与群で呼吸困難が 2 例 (2.0%)、大腿骨骨折、転倒・転落、胃潰瘍、悪心、舌浮腫、嘔吐、慢性閉塞性肺疾患、胸膜痛、気管支炎、ウイルス性胃腸炎、

食欲不振、脱水、骨関節炎、神経痛、心房細動、錯乱状態、高血圧が各1例（1.0%）、ANA群で死亡、大腿骨骨折、上腕骨骨折、橈骨骨折、肺気腫、肺炎、関節痛、一過性脳虚血発作、リンパ節症、悪性線維性組織球腫が各1例（1.0%）であった。このうち本剤HD投与群の高血圧は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、本剤HD投与群で3/101例（3.0%）、ANA群で3/103例（2.9%）に認められ、内訳は本剤HD投与群で大腿骨骨折、関節痛、筋肉痛、高血圧が各1例（1.0%）、ANA群で無力症、死亡及び悪性線維性組織球腫が各1例（1.0%）であった。このうち、本剤HD投与群の高血圧は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

15) 海外第Ⅲ相試験（9238IL/0020試験及び9238IL/0021試験）

有害事象は、765/846例（90.4%）（本剤SD投与群で385/423例（91.0%）、ANA群で380/423例（89.8%））に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は58/204例（28.4%）（本剤SD投与群で199/423例（47.0%）、ANA群で172/423例（40.7%））に認められた。いずれかの投与群において10%以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

COSTART 器官分類 有害事象名	SD 投与群 (423 例) 例数 (%)		ANA 群 (423 例) 例数 (%)	
	全重症度	重度以上	全重症度	重度以上
全有害事象	385 (91.0)	-	380 (89.8)	-
全身系				
無力症	100 (23.6)	5 (1.2)	117 (27.7)	12 (2.8)
疼痛	83 (19.6)	9 (2.1)	93 (22.0)	11 (2.6)
頭痛	67 (15.8)	9 (2.1)	74 (17.5)	5 (1.2)
背部痛	64 (15.1)	5 (1.2)	61 (14.4)	5 (1.2)
腹痛	56 (13.2)	4 (0.9)	53 (12.5)	8 (1.9)
注射部位疼痛	46 (10.9)	1 (0.2)	29 (6.9)	0
骨盤痛	44 (10.4)	5 (1.2)	40 (9.5)	6 (1.4)
心血管系				
ほてり	76 (18.0)	4 (0.9)	76 (18.0)	1 (0.2)
消化器系				
悪心	116 (27.4)	10 (2.4)	111 (26.2)	5 (1.2)
嘔吐	60 (14.2)	7 (1.7)	51 (12.2)	5 (1.2)
便秘	57 (13.5)	2 (0.5)	47 (11.1)	2 (0.5)
下痢	59 (13.9)	1 (0.2)	56 (13.2)	1 (0.2)
食欲不振	41 (9.7)	1 (0.2)	46 (10.9)	1 (0.2)
代謝・栄養系				
末梢浮腫	42 (9.9)	3 (0.7)	47 (11.1)	0
筋・骨格系				
骨痛	70 (16.5)	8 (1.9)	61 (14.4)	5 (1.2)
呼吸器系				
咽頭炎	71 (16.8)	0	51 (12.1)	0
呼吸困難	66 (15.6)	5 (1.2)	56 (13.2)	10 (2.4)
咳嗽増加	48 (11.3)	2 (0.5)	47 (11.1)	1 (0.2)

重篤な有害事象は、本剤SD投与群で81/423例（19.1%）、ANA群で65/423例（15.4%）に認められ、5例以上に認められた事象は、本剤SD投与群で肺炎が9例（2.1%）、悪心及び嘔吐が各7例（1.7%）、発熱及び脱水が各6例（1.4%）、血栓性静脈炎、肺塞栓症及び貧血が各5例（1.2%）、ANA群で肺炎が8例（1.9%）、病的骨折が6例（1.4%）、血栓性静脈炎及び敗血症が各5例（1.2%）であった。このうち、本剤SD投与群の血栓性静脈炎3例（0.7%）、肺塞栓症1例（0.2%）、ANA群の血栓性静脈炎2例（0.5%）は、治験薬との

因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、本剤 SD 投与群で 12/423 例 (2.8%)、ANA 群で 10/423 例 (2.4%) に認められ、2 例以上に認められた事象は、本剤 SD 投与群では骨痛が 2 例 (0.5%)、ANA 群では呼吸困難が 2 例 (0.5%) であった。このうち本剤 SD 投与群の骨痛 1 例及び ANA 群の呼吸困難 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

16) 海外第Ⅱ相試験 (D6997L00004 試験)

有害事象は、89/234 例 (38%) (本剤 SD 投与群で 48/121 例 (40%)、ANA 群で 41/113 例 (36%)) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 57/234 例 (24%) (本剤 SD 投与群で 32/121 例 (26%)、ANA 群で 25/113 例 (22%)) に認められた。いずれかの投与群において 10%以上に認められた有害事象は、無力症 (本剤 SD 投与群で 14 例 (12%)、ANA 群で 12 例 (11%)) のみであり、当該事象はいずれも Grade 3 未満であった。

重篤な有害事象は、本剤 SD 投与群で 5/121 例 (4%)、ANA 群で 6/113 例 (5%) に認められ、内訳は本剤 SD 投与群で子宮内膜肥厚 2 例 (2%)、急性膵炎、糖尿病、呼吸不全各 1 例 (1%)、ANA 群では心不全、死亡、肺感染、損傷、下肢骨折、腎不全及び窒息が各 1 例 (1%) であった。このうち本剤 SD 投与群の子宮内膜肥厚は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、本剤 SD 投与群で 2/121 例 (2%)、ANA 群で 4/113 例 (4%) に認められ、内訳は本剤 SD 投与群では血小板数減少及び呼吸不全が各 1 例 (1%)、ANA 群では死亡、肺感染、腎不全及び窒息が各 1 例 (1%) であった。このうち本剤 SD 投与群の血小板数減少は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

17) 海外第Ⅲ相試験 (D6997C00048 試験)

有害事象は、本剤が投与された 614/691 例 (88.9%) (本剤 LD 投与群で 312/351 例 (88.9%)、EXE 群で 302/340 例 (88.8%)) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 327/691 例 (47.3%) (本剤 LD 投与群で 161/351 例 (45.9%)、EXE 群で 166/340 例 (48.8%)) に認められた。いずれかの投与群において 10%以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率 10%以上)

MedDRA 器官分類 基本語	LD 投与群 (351 例) 例数 (%)		EXE 群 (340 例) 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	312 (88.9)	76 (21.7)	302 (88.8)	77 (22.6)
薬剤と関連がある有害事象	161 (45.9)	3 (0.9)	166 (48.8)	14 (4.1)
全身障害および投与局所様態				
疲労	56 (16.0)	5 (1.4)	79 (23.2)	7 (2.1)
無力症	41 (11.7)	2 (0.6)	28 (8.2)	4 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	49 (14.0)	1 (0.3)	49 (14.4)	5 (1.5)
四肢痛	30 (8.5)	4 (1.1)	43 (12.6)	3 (0.9)
背部痛	28 (8.0)	5 (1.4)	34 (10.0)	2 (0.6)
胃腸障害				
悪心	70 (19.9)	4 (1.1)	74 (21.8)	0
下痢	46 (13.1)	4 (1.1)	45 (13.2)	2 (0.6)
嘔吐	36 (10.3)	4 (1.1)	37 (10.9)	0
神経系障害				
頭痛	42 (12.0)	0	41 (12.1)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	33 (9.4)	1 (0.3)	39 (11.5)	2 (0.6)

血管障害				
ほてり	37 (10.5)	1 (0.3)	49 (14.4)	1 (0.3)

重篤な有害事象は、本剤 LD 投与群で 40/351 例 (11.4%)、EXE 群で 42/340 例 (12.4%) に認められ、2 例以上に認められた事象は、本剤 LD 投与群で嘔吐が 3 例 (0.9%)、小腸閉塞、尿路感染、蜂巣炎、呼吸困難増悪、股関節部骨折及び深部静脈血栓症が各 2 例 (0.6%)、EXE 群では胸水及び骨痛が各 3 例 (0.9%)、肺炎、呼吸困難増悪、呼吸困難、股関節部骨折、貧血、深部静脈血栓症及び急性腎不全が各 2 例 (0.6%) であった。このうち本剤 LD 投与群の嘔吐及び深部静脈血栓症各 1 例、EXE 群の深部静脈血栓症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、本剤 LD 投与群で 7/351 例 (2.0%)、EXE 群で 9/340 例 (2.6%) に認められ、内訳は本剤 LD 投与群で味覚異常、腸管穿孔、筋痙縮、呼吸困難増悪、深部静脈血栓症、心筋虚血及び乳房出血が各 1 例 (0.3%)、EXE 群で昏睡、脳炎、下痢、殿部痛、肺塞栓症、出血、蓄膿、予期不安及び急性腎不全が各 1 例 (0.3%) であった。このうち本剤 LD 投与群の味覚異常、深部静脈血栓症、EXE 群の殿部痛及び予期不安は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.3.2.1、5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、委受託業務契約書の記載に不備があるまま契約が締結されていた事例、同意取得に先立ち治験実施計画書に規定された検査が実施されていた事例及び治験実施計画書からの逸脱 (抗腫瘍効果の測定方法に係る規定の不遵守、薬物動態解析のための検体採取に係る規定の不遵守) が認められた。また、治験依頼者において、上記の治験実施計画書からの逸脱の一部に関しモニタリングで適切に把握していなかった事例、重篤で予測できない副作用等の情報入手後、直ちに治験責任医師及び実施医療機関の長に通知していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の閉経後乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、主にエストロゲン受容体 (ER) のダウンレギュレーションを介して抗エストロゲン作用を発現すると考えられている薬剤であり、閉経後乳癌における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 8 月 12 日

I. 申請品目

- [販売名] フェソロデックス筋注250mg
- [一般名] フルベストラント
- [申請者名] アストラゼネカ株式会社
- [申請年月日] 平成21年12月18日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

なお、以下の項では、フルベストラントを「本薬」、フルベストラントを有効成分とする長時間作用型の筋肉内注射剤（LA 製剤）を「本剤」と定義し、本剤の投与方法については以下のように定義して記載する。

- SD 投与：本剤 250mg を 28 日ごとに筋肉内投与
- HD 投与：本剤 500mg を 1 日目、14 及び 28 日後に投与し、その後 28 日ごとに 500mg を筋肉内投与

(1) 有効性について

機構は、提出された海外第Ⅲ相試験（D6997C00002 試験）において、主要評価項目とされた無増悪期間（TTP）について、対照群とされた本剤 SD 投与と比較して、試験群である本剤 HD 投与の優越性が検証されたことから、内分泌療法既治療の、ER 陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者に対して、本剤 HD 投与の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、提出された試験の結果から、本剤の安全性プロファイルは閉経後乳癌に使用される他の内分泌療法剤と類似しており、本剤の使用においては、注射部位反応に加えて、血栓・塞栓症、肝機能異常、膣出血、及び骨粗鬆症の発現に特に注意すべきであると判断した。

機構は、本剤の使用においては当該有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、本剤の休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本剤は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 注射部位反応の頻度が高いことから、他の徐放性の注射剤を参考として、注射部位を毎回変更する等、硬結を予防するための注意喚起の必要性について検討する必要があると考える。
- 血栓・塞栓症に関しては、因果関係が否定できない重篤例も認められていることを踏まえ、注意喚起する必要があると考える。
- 本剤は、長時間作用型の製剤であることを考慮し、本剤投与によって発現する副作用が長期間持続する可能性についての注意喚起の方策を検討する必要があると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、硬結を予防するための投与方法及び血栓・塞栓症については添付文書において、また、本剤の製剤的特徴に伴う注意喚起については資料を用いて、適切に情報提供する必要があると判断し、申請者に指示した。申請者はこれに従う旨を回答した。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)における「(2)有効性について」、「(4)臨床的位置付けについて」及び「(5)効能・効果について」の項での検討を踏まえ、本剤は、ER陽性の閉経後乳癌患者に対する二次内分泌療法における選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

また、機構は、国内外の教科書及び診療ガイドラインにおける内分泌療法の対象患者の記載内容等を踏まえ、承認事項である効能・効果においてエストロゲン受容体(ER)陰性かつプロゲステロン受容体(PgR)陽性(以下、「ER-/PgR+」)の患者を敢えて除外し、ER陽性患者に投与対象を限定する必要はなく、本剤の効能・効果を「閉経後乳癌」と設定することは可能であると判断した。ただし、本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験の対象患者及び結果を踏まえると、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を記載して注意喚起する必要があると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。
- 本剤の内分泌療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 臨床現場において、ER-/PgR+患者が内分泌療法の対象となっていることのみでは、当該患者を本剤の投与対象から除外しない理由にはならないことから、ER-/PgR+患者を本剤の投与対象から除外しないことの合理性について検討する必要があると考える。
- 効能・効果に関連する使用上の注意の項で「ホルモン受容体陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと」と注意喚起するのであれば、効能・効果に「ホルモン受容体陽性の閉経後乳癌」とすることも一案と考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

本承認申請で提出された資料からは、本剤の投与が推奨される対象はER陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者に留まると考える。しかし、国内外のガイドライン及び教科書の記載内容から、ER-/PgR+患者も内分泌療法の適応対象と考えられることに加えて、①本剤をHD投与した臨床試験において、ER-/PgR+患者でも奏効例が認められていること、及び②他の内分泌療法剤によりER-/PgR+乳癌に対しても奏効例が認められたとの報告(Cancer 1980; 46(12S):2884-8)があること等から、現時点において、本剤の投与対象を効能・効果で「ER陽性患者」に限定する必要はないと判断した。したがって、ER-/PgR+患者に対しては、個々の患者の状況に応じて、最新の知見を参考に本剤投与の可否を慎重に判断することが適切であると考える。

また、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師に対して、本剤の有効性及び安全性が示された臨床試験の内容が適切に情報提供される場合には、他の内分泌療法剤の効能・効果も踏まえると、承認事項である効能・効果で「ホルモン受容体陽性」について明記す

る必要性は低く、本剤の効能・効果を「閉経後乳癌」と設定することは可能であると判断した。

以上から、機構は、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果>

閉経後乳癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。
- 本剤の内分泌療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)における「(6) 用法・用量について」の項での検討を踏まえ、本剤の用法・用量は、申請どおり「通常、成人には本剤2筒(フルベストラントとして500mg含有)を、初回、2週後、4週後、その後4週ごとに1回、左右の臀部に1筒ずつ筋肉内投与する」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本剤2筒を一側の臀部に投与しないことの旨を注意喚起することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員からは、米国における本剤の添付文書では、肝機能障害患者(Child-Pugh class B)に対して、250mgに減量することが明記されていることを踏まえ、国内の添付文書においても同様の投与基準を明確に記載することを検討する必要がある、との意見が出された。

機構は、以下のように考える。

肝機能障害患者に対して本薬を投与した場合には肝機能正常者に比して曝露量の上昇が認められているものの、①本薬の曝露量と有効性及び安全性との関係は明確ではないこと、並びに②用量調節した際の本薬の有効性及び安全性について検討はなされていないことから、現時点では、肝機能障害患者(Child-Pugh class B)に対して具体的な投与基準を規定することは困難と考える。

以上から、機構は、「(2) 安全性について」の項における検討も踏まえ、以下のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定することが適切であると判断した。また、添付文書の薬物動態の項で、肝機能障害患者(Child-Pugh class A及びB)を対象に薬物動態に関する検討が実施された海外D6997C00001試験の薬物動態成績を記載し、肝機能正常被験者と比較して曝露量が増加することを注意喚起することが適切であると判断し、これらの内容に変更するよう申請者に指示した。申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量>

通常、成人には本剤2筒(フルベストラントとして500mg含有)を、初回、2週後、4週後、その後4週ごとに1回、左右の臀部に1筒ずつ筋肉内投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1回の投与で本剤2筒を一側の臀部に投与しないこと。また、硬結に至ることがあるので、注射部位を毎回変更するなど十分注意して投与すること。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後において、調査予定症例数 500 例、観察期間 6 カ月とする製造販売後調査の実施を予定している。なお、重点調査項目については、設定しない予定であると説明している。

機構は、申請者の提案する製造販売後調査計画について検討した結果、本剤投与時に特に注意すべき有害事象のうち、臨床試験において高頻度で発現した①注射部位反応、並びに重篤例が認められた②血栓・塞栓症及び③肝機能障害については重点調査項目に設定し、以下の情報が収集可能となるよう調査計画を再考する必要があると判断した。

- ① 注射部位反応の発現状況（発現率、症状持続期間及び症状発現部位の範囲）、並びに発現後の本剤の投与状況（投与部位及び休薬状況）
- ② 血栓・塞栓症の発現状況（発現率、発現時期及び重症度）
- ③ Grade 3以上の肝機能障害の発現状況（発現率、発現時期及び重症度）

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、製造販売後調査計画について、上記の内容を踏まえて変更するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、専門委員からは、本剤の申請用法・用量での TTP が 6.5 カ月であることを考慮し、観察期間を 6 カ月よりも長期間設定する必要性について検討する必要がある、との意見が出された。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験において、6 カ月以上の投与で新たに注意すべき安全性の問題点は示唆されていないと考える（審査報告 (1) 「II.4. (iii) <審査の概略> (3) 12) 長期投与における安全性について」の項参照）。しかし、本剤を長期に HD 投与した患者は限られていることから、専門協議における議論も踏まえ、観察期間等について再考するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(6) その他

専門協議において、専門委員より、以下の意見が出された。

- ER-/PgR+と判定された患者がホルモン感受性と判断される理由として、ER の判定に関して、免疫組織化学染色法 (IHC 法) の施設間差が大きいことが報告 (J Clin Oncol 2011; 29: 2978-84, J Clin Pathol 2000; 53: 125-30) されており、ER-のみでホルモン非感受性と判断することは適切でないと考える。

機構は、以下のように考える。

IHC 法で ER-/PgR+と判定された患者では、「ER-」は「偽陰性」の可能性があると報告されている (Ann Oncol 2009; 20: 1319-29, Am J Clin Pathol 2008; 129: 398-409) もの、現時点では、十分なコンセンサスが得られているとは判断できないと考える。ER-/PgR+患者に対する本剤投与の適切性については今後も情報収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
53	下 10	両群の有効性に差	統計学的な有意差
57	下 5 (表中)	81	18

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本剤の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 閉経後乳癌

[用法・用量] 通常、成人には本剤 2 筒（フルベストラントとして 500mg 含有）を、初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに 1 回、左右の臀部に 1 筒ずつ筋肉内投与する。

[禁忌]

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [動物実験（ラット及びウサギ）で生殖毒性が認められている。]
- (2) 授乳婦 [動物実験（ラット）において乳汁移行が認められている。また、動物実験（ラット）で授乳期に本剤を投与した場合、出生児において生存率の低値等が認められている。]
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- (1) 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。
- (2) 本剤の内分泌療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1 回の投与で本剤 2 筒を一側の臀部に投与しないこと。また、硬結に至ることがあるので、注射部位を毎回変更するなど十分注意して投与すること。