

審査報告書

平成 29 年 7 月 14 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 250 mg
[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 29 年 3 月 30 日
[剤形・含量] 1 筒 (5 mL) 中にフルベストラント 250 mg を含有する注射剤 (プランジャーで施栓されたシリンジを一次容器とするコンビネーション製品)
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 迅速審査 (平成 29 年 4 月 7 日付け薬生薬審発 0407 第 5 号)
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH-RH) アゴニスト投与下における本品目の乳癌に対する一定の有効性は示され、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。

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

(取消線部削除)

[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 500 mg 含有) を、初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに 1 回、左右の臀部に 1 筒ずつ筋肉内投与する。なお、閉経前乳癌に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で CDK4/6 阻害剤と併用すること。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 29 年 6 月 16 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] フェソロデックス筋注 250 mg
- [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 29 年 3 月 30 日
- [剤形・含量] 1 筒 (5 mL) 中にフルベストラント 250 mg を含有する注射剤 (プランジャーで施栓されたシリンジを一次容器とするコンビネーション製品)
- [申請時の効能・効果] 閉経後乳癌
(取消線部削除)
- [申請時の用法・用量] 通常、成人には本剤 2 筒 (フルベストラントとして 500 mg 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。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 4
8. 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 14
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 14

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CDK	cyclin dependent kinase	サイクリン依存性キナーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効

ESMO ガイドライン	3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC3)	
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HR	hormone receptor	ホルモン受容体 (エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体)
ITT	intent-to-treat	
LH-RH	luteinizing hormone releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not estimated	推定不可
OS	overall survival	全生存期間
PALOMA-3 試験		A5481023 試験
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
QD	quaque die	1 日 1 回
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔
SD	stable disease	安定
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2015 年版 日本乳癌学会編
ゴセレリン		ゴセレリン酢酸塩
タモキシフェン		タモキシフェンクエン酸塩
本剤		フルベストラントを含有する長時間作用型の製剤
本剤/パルボシクリブ		本剤とパルボシクリブとの併用
本剤/プラセボ		本剤とプラセボとの併用

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本申請品目は、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フルベストラントを有効成分として含有する、ヒマシ油を溶剤とした長時間作用型の筋肉内注射剤である。フルベストラントは、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し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、2011年9月に「閉経後乳癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

閉経前乳癌に対する本剤の臨床開発として、海外において、ファイザー株式会社により、本剤/パルボシクリブ投与の第Ⅲ相試験（PALOMA-3 試験）が、2013年9月から実施された。

米国及びEUでは、PALOMA-3試験を主要な試験成績として、それぞれ2015年11月及び2016年1月に、乳癌（閉経前乳癌を含む）に対する本剤/パルボシクリブ投与に係る承認申請が行われ、米国では2016年3月に「FASLODEX is indicated for the treatment of HR-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced or metastatic breast cancer in combination with palbociclib in women with disease progression after endocrine therapy.」を効能・効果として承認され、EUでは審査中である。

なお、2017年4月時点において、本剤は、閉経前乳癌に関する効能・効果にて2カ国で承認されている。

本邦においては、ファイザー株式会社により、上記 PALOMA-3 試験への患者登録が2016年11月から開始された。

今般、PALOMA-3 試験を主要な試験成績として、閉経前乳癌に係る効能・効果を追加する本剤の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表1に示す国際共同第Ⅲ相試験1試験が提出された。

表1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	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	国際共同	PALOMA-3	Ⅲ	HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者	521 ①347 ②174	本剤500mgを第1、15及び29日目、以降Q4Wで筋肉内投与との併用で、①パルボシクリブ125mg又は②プラセボをQDで3週間経口投与後、1週間休薬	有効性 安全性

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、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1.1 : PALOMA-3 試験<2013年9月～実施中 [データカットオフ日 : 2016年2月26日] >)

HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法に抵抗性¹⁾の手術不能又は再発乳癌患者(目標症例数: 417例)を対象に、本剤/パルボシクリブと本剤/プラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む17カ国、144施設で実施された。

用法・用量は、本剤500mgを第1、15及び29日目、以降Q4Wで筋肉内投与との併用で、パルボシクリブ125mg又はプラセボをQDで3週間経口投与後、1週間休薬することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。なお、閉経前の患者には本剤/パルボシクリブ投与開始28日以上前にLH-RHアゴニストの投与を開始し、本剤/パルボシクリブ投与の開始後はゴセレリンをQ4Wで皮下投与することとされた。

本試験に登録され無作為化された521例(本剤/パルボシクリブ群347例、本剤/プラセボ群174例)全例がITT集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。また、ITT集団のうち、治験薬が投与されなかった4例を除く517例(本剤/パルボシクリブ群345例、本剤/プラセボ群172例)が安全性の解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、治験責任医師判定によるPFSとされ、最終解析に必要なイベント数(238件)の60%(143件)のイベントが観察された時点で、有効性及び無益性の評価並びに症例数の再設定を目的とした中間解析が計画された。PFSの中間解析及び症例数の再設定に伴う第一種の過誤確率の調整には、Haybittle-Petoの方法及びCuiらが提案した解析方法(Biometrics 1999; 55: 853-7)を使用することとされた。また、中間解析又は最終解析において、PFSが統計学的に有意であった場合に、副次評価項目とされたOSについても検定することとされた。なお、OSについても有効性評価を目的とした中間

¹⁾ 補助内分泌療法中又は終了後12カ月以内に疾患進行が認められた患者、及び手術不能又は再発乳癌に対する内分泌療法中又は終了後1カ月以内に疾患進行が認められた患者が組入れ可能とされた。

解析の実施が計画され、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を利用することとされた。

2014年12月5日をデータカットオフとしてPFSの中間解析が行われ、PFSの中間解析の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表2及び図1のとおりであり、2014年12月5日に開催された外部データモニタリング委員会により試験の早期終了が提言された。

表2 PFSの中間解析結果（治験責任医師判定、ITT集団、2014年12月5日データカットオフ）

	本剤/パルボシクリブ群	本剤/プラセボ群
例数	347	174
イベント数 (%)	102 (29.4)	93 (53.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.2 [7.5, NE]	3.8 [3.5, 5.5]
ハザード比 [95%CI] *1	0.422 [0.318, 0.560]	
p 値 (片側) *2	<0.000001	

*1：内臓転移（あり、なし）、前治療の内分泌療法による最良総合効果がCR、PR若しくは24週間以上のSD、又は乳癌の再発までに受けた内分泌療法が24カ月以上（該当、非該当）を層別因子とした層別Cox回帰、*2：内臓転移（あり、なし）、内分泌療法による最良総合効果がCR、PR若しくは24週間以上のSD、又は乳癌の再発までに受けた内分泌療法が24カ月以上（該当、非該当）を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準（片側）0.00135

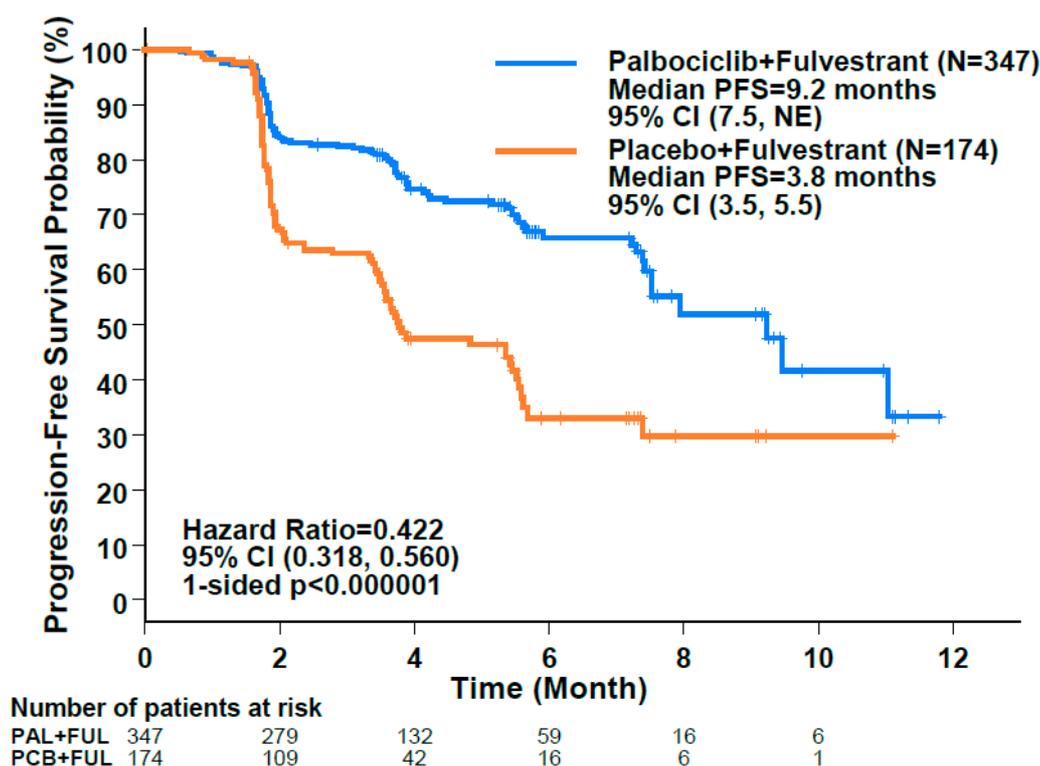


図1 PFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(治験責任医師判定、ITT集団、2014年12月5日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、本剤/パルボシクリブ群5例、本剤/プラセボ群3例に認められた。疾患進行による死亡（本剤/パルボシクリブ群2例）を除く患者の死因は、本剤/パルボシクリブ群では播種性血管内凝固、下垂体機能低下症及び多臓器機能不全症候群/好中球減少性敗血症各1例、本剤/プラセボ群では急性呼吸窮迫症候群、乳癌及び脳出血各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

本申請は、本剤の既承認の効能・効果である「閉経後乳癌」に「閉経前乳癌」を追加することを目的としていた。しかしながら、提出された評価資料は、HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、本剤（閉経前乳癌患者に対しては本剤と LH-RH アゴニストとの併用投与）に対するパルボシクリブの上乗せ効果を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（PALOMA-3 試験）のみであった。

上記のような状況を踏まえ、機構は、PALOMA-3 試験に加えて、乳癌に関する代表的な診療ガイドライン及び教科書を基に、閉経前乳癌患者に対する本剤/パルボシクリブ投与の有効性及び安全性の評価を行う方針とした。

7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について

申請者は、閉経前乳癌患者に対する本剤/パルボシクリブ投与の有効性について、以下のように説明している。

PALOMA-3 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、中間解析（2014 年 12 月 5 日データカットオフ）において本剤/プラセボ群に対する本剤/パルボシクリブ群の優越性が示された（7.1.1.1 参照）。

また、PALOMA-3 試験の閉経状態別の PFS の結果は表 3 のとおりであった。

表 3 閉経状態別の PFS の解析結果（治験責任医師判定、ITT 集団、2014 年 12 月 5 日データカットオフ）

閉経状態	本剤/パルボシクリブ群*1		本剤/プラセボ群*1		ハザード比*2 [95%CI]
	例数	中央値（カ月） [95%CI]	例数	中央値（カ月） [95%CI]	
閉経前	72	9.5 [7.2, NE]	36	5.6 [1.8, NE]	0.435 [0.228, 0.831]
閉経後	275	9.2 [7.5, NE]	138	3.7 [3.5, 5.4]	0.409 [0.298, 0.560]

*1：閉経前の患者に対してはLH-RHアゴニストが併用投与された、*2：非層別Cox比例ハザードモデル

なお、PALOMA-3 試験の PFS の中間解析時点（2014 年 12 月 5 日データカットオフ）において、日本人集団での閉経状態別の PFS イベント数は少なく、いずれの群も中央値は算出できなかったが、2015 年 10 月 23 日をデータカットオフ日として PALOMA-3 試験の PFS の追加解析²⁾ が行われた際の日本人集団における閉経状態別の PFS の追加解析の結果は、表 4 のとおりであった。

表 4 日本人患者における閉経状態別の PFS の解析結果（治験責任医師判定、ITT 集団、2015 年 10 月 23 日データカットオフ）

閉経状態	本剤/パルボシクリブ群*1		本剤/プラセボ群*1		ハザード比*2 [95%CI]
	例数	中央値（カ月） [95%CI]	例数	中央値（カ月） [95%CI]	
閉経前	13	13.6 [3.7, NE]	4	11.2 [5.6, 13.8]	0.541 [0.156, 1.873]
閉経後	14	16.6 [5.3, NE]	4	NE [7.2, NE]	1.435 [0.301, 6.837]

*1：閉経前の患者に対してはLH-RHアゴニストが併用投与された、*2：非層別Cox比例ハザードモデル

次に、国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において記載のある、閉経前乳癌に対する本剤/パルボシクリブ投与に関する内容は以下のとおりであった。

²⁾ PALOMA-3 試験の PFS の中間解析時点（2014 年 12 月 5 日データカットオフ）での PFS イベント数は、本剤/パルボシクリブ群及び本剤/プラセボ群で、それぞれ 102/347 件（29.4%）及び 93/174 件（53.4%）と少なく、また追跡期間の中央値は 5.6 カ月と短かったことから、PFS の追加解析が実施された。

<診療ガイドライン>

- NCCNガイドライン (v.2.2017) :
HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌治療抵抗性の手術不能又は再発の閉経前乳癌に対して、LH-RHアゴニスト等により卵巣機能抑制を行った上で本剤/パルボシクリブの投与が強く推奨される。
- 米国NCI PDQ (2017年2月3日版) :
HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法抵抗性の手術不能又は再発の閉経後又はLH-RHアゴニストにより卵巣機能が抑制された閉経前の乳癌患者を対象としたPALOMA-3試験の結果、本剤/プラセボ群と比較して本剤/パルボシクリブ群でPFSの延長が認められた。
- ESMOガイドライン (2016年版) :
HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法抵抗性の手術不能又は再発閉経前乳癌患者に対して、LH-RHアゴニストにより卵巣機能抑制を行った上で本剤/パルボシクリブの投与が強く推奨される。

上記の状況等を踏まえると、HR陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発の閉経前乳癌患者に対して、LH-RHアゴニスト投与により卵巣機能抑制を行った上で、本剤/パルボシクリブ投与の一定の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、閉経前乳癌患者に対してLH-RHアゴニスト投与下において本剤/パルボシクリブ投与する際に注意を要する有害事象は認められるものの、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を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、各薬剤の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、閉経前乳癌患者に対する当該併用投与の忍容は可能であると判断した。

また、機構は、乳癌患者に対して本剤を投与する際に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象 (注射部位反応、血栓・塞栓症、肝機能異常、膣出血及び骨粗鬆症) (「平成23年8月15日付け審査報告書 フェソロデックス筋注 250 mg」参照) であり、本剤の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に引き続き注意が必要であると判断した。

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

PALOMA-3試験の閉経状態別の安全性は表5のとおりであった。

表5 閉経状態別の安全性の概要 (PALOMA-3 試験)

	例数 (%)			
	閉経前患者 (LH-RH アゴニスト併用)		閉経後患者	
	本剤/ パルボシクリブ群 71 例	本剤/ プラセボ群 36 例	本剤/ パルボシクリブ群 274 例	本剤/ プラセボ群 136 例
全有害事象	71 (100)	35 (97.2)	270 (98.5)	126 (92.6)
Grade 3 以上の有害事象	61 (85.9)	9 (25.0)	210 (76.6)	32 (23.5)
死亡に至った有害事象	2 (2.8)	0	3 (1.1)	3 (2.2)
重篤な有害事象	14 (19.7)	7 (19.4)	48 (17.5)	23 (16.9)
投与中止に至った有害事象				
本剤	4 (5.6)	0	11 (4.0)	7 (5.1)
パルボシクリブ又はプラセボ	5 (7.0)	0	16 (5.8)	8 (5.9)
休薬に至った有害事象				
本剤	20 (28.2)	1 (2.8)	92 (33.6)	9 (6.6)
パルボシクリブ又はプラセボ	54 (76.1)	6 (16.7)	192 (70.1)	17 (12.5)

PALOMA-3 試験の本剤/パルボシクリブ群において、閉経後患者と比較して閉経前患者で発現率が10%以上高かった有害事象は白血球数減少（閉経前患者：28例（39.4%）、閉経後患者：77例（28.1%）、以下、同順）、嘔吐（22例（31.0%）、48例（17.5%））、背部痛（19例（26.8%）、41例（15.0%））及び口内炎（16例（22.5%）、31例（11.3%））であり、発現率が5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症（44例（62.0%）、138例（50.4%））及び白血球数減少（15例（21.1%）、38例（13.9%））であった。閉経後患者と比較して閉経前患者で発現率が5%以上高かった重篤又は死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、PALOMA-3 試験の本剤/プラセボ群において、閉経後患者と比較して閉経前患者で発現率が10%以上高かった有害事象は悪心（閉経後患者：14例（38.9%）、閉経前患者：38例（27.9%）、以下、同順）、背部痛（10例（27.8%）、22例（16.2%））、嘔吐（9例（25.0%）、17例（12.5%））、上腹部痛（7例（19.4%）、7例（5.1%））、腹痛（6例（16.7%）、7例（5.1%））及び発熱（5例（13.9%）、4例（2.9%））であった。閉経後患者と比較して閉経前患者で発現率が5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、重篤又は死亡に至った有害事象は認められなかった。

申請者は、PALOMA-3 試験の本剤/プラセボ群と、HR 陽性の内分泌療法抵抗性の閉経後乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（D6997C0002 試験）及びHR 陽性の内分泌療法歴のない閉経後乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FALCON 試験）の本剤群との間での安全性プロファイル（表6）の差異について、以下のように説明している。

表6 安全性の概要 (PALOMA-3試験、D6997C0002試験及びFALCON試験)

	例数 (%)		
	PALOMA-3 試験	D6997C0002 試験	FALCON 試験
	本剤/プラセボ群 172 例	本剤群 361 例	本剤群 228 例
全有害事象	161 (93.6)	243 (67.3)	166 (72.8)
Grade 3 以上の有害事象	41 (23.8)	53 (14.7)	51 (22.4)
死亡に至った有害事象	3 (1.7)	5 (1.4)	6 (2.6)
重篤な有害事象	30 (17.4)	29 (8.0)	30 (13.2)
投与中止に至った有害事象	7 (4.1)	8 (2.2)	16 (7.0)
休薬に至った有害事象	10 (5.8)	0	11 (4.8)

D6997C0002 試験及び FALCON 試験の本剤群と比較して PALOMA-3 試験の本剤/プラセボ群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、疲労 (PALOMA-3 試験 : 30.8%、D6997C0002 試験 : 7.5%、FALCON 試験 : 11.4%、以下、同順)、悪心 (30.2%、9.7%、10.5%)、頭痛 (20.9%、7.8%、4.4%)、下痢 (19.8%、4.7%、6.1%)、背部痛 (18.6%、7.5%、9.2%)、ほてり (17.4%、6.6%、11.4%)、便秘 (16.3%、5.0%、5.7%)、四肢痛 (15.7%、6.9%、5.7%)、嘔吐 (15.1%、6.1%、3.5%)、咳嗽 (13.4%、5.3%、5.3%)、貧血 (12.8%、3.0%、3.9%)、浮動性めまい (10.5%、1.9%、3.5%)、口内乾燥 (9.3%、0%、0.9%)、疼痛 (8.7%、0.8%、0.9%)、上腹部痛 (8.1%、1.9%、0.9%)、腹痛 (7.6%、1.9%、1.8%)、口腔咽頭痛 (7.6%、1.1%、0.9%)、筋痙縮 (6.4%、0.8%、0.4%) 及び胸痛 (6.4%、0%、0%) であった。D6997C0002 試験及び FALCON 試験の本剤群と比較して PALOMA-3 試験の本剤/プラセボ群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

D6997C0002 試験及び FALCON 試験の本剤群では認められず、PALOMA-3 試験の本剤/プラセボ群で新たに認められた発現率が 5%以上であった有害事象は、胸痛 11/172 例 (6.4%) であったが、いずれも Grade 2 以下であった。

以上より、D6997C0002 試験及び FALCON 試験と比較して、PALOMA-3 試験において、本剤の投与時に新たに注意すべき安全性上の問題は認められなかったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PALOMA-3 試験において、閉経後患者と比較して閉経前患者で発現率の高い有害事象が認められたものの、大部分は Grade 2 以下であり、本剤及び併用薬の休薬・減量等により対処可能であったことを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本剤及び併用薬の休薬・減量等の適切な対応がなされるのであれば、閉経前乳癌患者に対して LH-RH アゴニスト投与下における本剤/パルボシクリブ投与の忍容は可能と判断した。

また、PALOMA-3 試験の閉経後患者の本剤/パルボシクリブ群又は本剤/プラセボ群と比較して閉経前患者の本剤/パルボシクリブ群又は本剤/プラセボ群で発現率の高い有害事象が認められたものの、いずれも Grade 2 以下であり、閉経状態別の本剤の安全性プロファイルに明確な差異はないと考える。

さらに、D6997C00002 試験及び FALCON 試験と比較して、PALOMA-3 試験で発現率が高かった有害事象は認められるものの、概ね本剤の既知の有害事象であり、新たに注意喚起を要する有害事象は認められないと判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、閉経前乳癌患者に対する LH-RH アゴニスト投与下における本剤/パルボシクリブの安全性の国内外差について、PALOMA-3 試験に組み入れられた患者の成績を基に、以下のように説明している。

PALOMA-3 試験における、日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 7 のとおりであった。

表7 安全性の概要 (PALOMA-3 試験)

	例数 (%)			
	日本人閉経前患者 (LH-RH アゴニスト併用)		外国人閉経前患者 (LH-RH アゴニスト併用)	
	本剤/ パルボシクリブ群 13 例	本剤/ プラセボ群 4 例	本剤/ パルボシクリブ群 58 例	本剤/ プラセボ群 32 例
全有害事象	13 (100)	4 (100)	58 (100)	31 (96.9)
Grade 3 以上の有害事象	13 (100)	0	48 (82.8)	9 (28.1)
死亡に至った有害事象	0	0	2 (3.4)	0
重篤な有害事象	2 (15.4)	1 (25.0)	12 (20.7)	6 (18.8)
投与中止に至った有害事象				
本剤	0	0	4 (6.9)	0
パルボシクリブ又はプラセボ	1 (7.7)	0	4 (6.9)	0
休薬に至った有害事象				
本剤	2 (15.4)	0	18 (31.0)	1 (3.1)
パルボシクリブ又はプラセボ	12 (92.3)	1 (25.0)	42 (72.4)	5 (15.6)

PALOMA-3 試験の閉経前患者の本剤/パルボシクリブ群において、外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、白血球数減少（日本人患者：8 例（61.5%）、外国人患者：20 例（34.5%）、以下、同順）、鼻咽頭炎（7 例（53.8%）、4 例（6.9%））、好中球数減少（7 例（53.8%）、10 例（17.2%））、口内炎（6 例（46.2%）、10 例（17.2%））、倦怠感（2 例（15.4%）、2 例（3.4%））、発熱（5 例（38.5%）、9 例（15.5%））、頭痛（5 例（38.5%）、15 例（25.9%））、血小板数減少（4 例（30.8%）、2 例（3.4%））、関節炎（3 例（23.1%）、1 例（1.7%））、う歯（2 例（15.4%）、0 例）、筋力低下（2 例（15.4%）、0 例）、皮膚炎（2 例（15.4%）、0 例）、膀胱炎（2 例（15.4%）、2 例（3.4%））及び結膜炎（2 例（15.4%）、3 例（5.2%））であり、10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（7 例（53.8%）、6 例（10.3%））及び白血球数減少（6 例（46.2%）、9 例（15.5%））であった。外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の閉経前乳癌患者に対する LH-RH アゴニスト投与下での本剤/パルボシクリブの投与経験は限られており、本剤の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった好中球数減少、白血球数減少等の発現には注意が必要であると判断した。

7.R.4 効能・効果について

本剤の申請効能・効果は、既承認の効能・効果である「閉経後乳癌」を「乳癌」に変更することされていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、以下の旨が設定されていた（下線部が本一変申請において追加）。

- 本剤の使用開始にあたっては、原則としてHRの発現の有無を確認し、HR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。
- LH-RHアゴニスト投与下でのCDK4/6阻害剤の併用療法を除く閉経前乳癌、及び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。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに本項における以下に示す検討の結果、本剤の効能・効果を申請どおり「乳癌」と設定することが適切であると判断した。また、効能・効果に関する使用上の注意の項について、①申請者が設定していた「LH-RH アゴニスト投与下でのCDK4/6阻害剤の併用療法を除く閉経前乳癌患者に対して有効性及び安全性が確立していない」旨は用法・用量に関する内容であり、用法・用量として設定する必要があること、並びに②本剤の投与対象については、PALOMA-3試験の対象患者を理解した上で選択される必要があることから、下記の旨を設定することが適切であると判断した。

- 本剤の使用開始にあたっては、原則としてHRの発現の有無を確認し、HR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。
- 臨床試験に組み入れられた患者のHER2の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

なお、本剤の初回の審査時に効能・効果に関連する使用上の注意の項で設定された「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」旨の注意喚起については、内分泌療法歴のないHR陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FALCON試験）の結果に基づき、本一変申請後の平成29年6月6日付けで削除された。

7.R.4.1 本剤の効能・効果等について

申請者は、本剤の効能・効果等について、以下のよう説明している。

既承認の効能・効果である「閉経後乳癌」に加え、PALOMA-3試験の結果等からHR陽性かつHER2陰性の閉経前乳癌患者に対して、LH-RHアゴニスト投与下における本剤/パルボシクリブの臨床的有用性が期待できることから、本剤の効能・効果を「乳癌」と設定した。ただし、閉経前乳癌患者に対しては、LH-RHアゴニスト投与下においてCDK4/6阻害剤であるパルボシクリブと併用投与した場合以外の本剤の有効性及び安全性は確立していないことから、当該内容を本剤の初回の審査時に効能・効果に関する使用上の注意の項で設定された内容に加えて新たに注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、LH-RHアゴニスト投与下における本剤/パルボシクリブの臨床的有用性が認められたPALOMA-3試験の対象患者はHER2陰性の患者のみであり、当該内容を理解した上で本剤の投与対象が選択される必要がある。したがって、添付文書の臨床成績の項にPALOMA-3試験の対象はHER2陰性の患者であった旨を記載した上で、下記の旨の注意喚起を効能・効果に関連する使用上の注意の項に追加することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者のHER2の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.5 用法・用量について

本申請は新効能に係るものであり、一変申請時において用法・用量は変更されていなかった。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下の旨が設定されていた（下線部が本一変申請において追加）。

- 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等十分注意して投与すること。
- 閉経前乳癌においては、LH-RHアゴニスト投与下で本剤とCDK4/6阻害剤を併用すること（併用剤の添付文書を参照すること）。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本剤の用法・用量に関連する使用上の注意の項については、本剤の初回の審査時に設定された内容から変更せず、用法・用量を以下のように設定することが適切であると判断した。

<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500 mg含有）を、初回、2週後、4週後、その後4週ごとに1回、左右の臀部に1筒ずつ筋肉内投与する。なお、閉経前乳癌に対しては、LH-RHアゴニスト投与下でCDK4/6阻害剤と併用すること。

7.R.5.1 本剤の用法・用量等について

申請者は、本剤の用法・用量等について、以下のように説明している。

本剤の有効成分であるフルベストラントとLH-RHアゴニスト及びパルボシクリブとの消失経路が異なるため、各薬剤間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えることから、PALOMA-3試験における本剤の用法・用量は、既承認の用法・用量と同一の「通常、成人には本剤2筒（フルベストラントとして500 mg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。」と設定された。その結果、本剤の有効性及び安全性が示されたことから、本一変申請時には用法・用量を変更しなかった。

ただし、閉経前乳癌に対しては、LH-RHアゴニスト投与下においてCDK4/6阻害剤であるパルボシクリブと本剤を併用投与した場合のみ本剤の臨床的有用性が期待できることから、当該内容及び本剤との併用にあたっては、併用する薬剤の添付文書を参照する必要がある旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

閉経前乳癌患者に対して、LH-RHアゴニスト投与下においてCDK4/6阻害剤であるパルボシクリブと併用投与した場合以外の本剤の有効性及び安全性は確立していない。また、本一変申請において提出された評価資料は、パルボシクリブの上乗せ効果を検討したPALOMA-3試験のみであったこと（7.1参照）を考慮すると、閉経前乳癌患者に対して本剤を投与する際には、LH-RHアゴニスト投与下においてCDK4/6阻害剤と併用投与する必要があることから、当該内容については用法・用量で明確にする必要があると判断した。

以上より、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を下記のように設定することが適切であると判断した。

<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500 mg含有）を、初回、2週後、4週後、その後4週ごとに1回、左右の臀部に1筒ずつ筋肉内投与する。なお、閉経前乳癌に対しては、LH-RHアゴニスト投与下でCDK4/6阻害剤と併用すること。

<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等十分注意して投与すること。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本申請において、新たに特定された安全性の検討事項はなく、現時点で乳癌患者を対象とした新たな製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- PALOMA-3試験において、本剤/パルボシクリブ群及び本剤/プラセボ群のいずれに関しても、閉経状態別の安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかったこと（7.R.3.1参照）。
- D69997C00002試験及びFALCON試験と比較して、PALOMA-3試験で新たに注意喚起を要する有害事象は認められなかったこと（7.R.3.1参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、閉経前乳癌患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視体制下で安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

7.2 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「7.1 評価資料」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。

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（PALOMA-3試験）

有害事象は本剤/パルボシクリブ群で341/345例（98.8%）、本剤/プラセボ群で161/172例（93.6%）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本剤/パルボシクリブ群で325/345例（94.2%）、本剤/プラセボ群で118/172例（68.6%）に認められた。いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象は表8のとおりであった。

表8 いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J 18.1)	例数			
	本剤/パルボシクリブ群 345例		本剤/プラセボ群 172例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	341 (98.8)	271 (78.6)	161 (93.6)	41 (23.8)
胃腸障害				
悪心	120 (34.8)	1 (0.3)	52 (30.2)	1 (0.6)
下痢	90 (26.1)	0	34 (19.8)	2 (1.2)
便秘	70 (20.3)	0	28 (16.3)	0
嘔吐	70 (20.3)	2 (0.6)	26 (15.1)	1 (0.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	150 (43.5)	8 (2.3)	53 (30.8)	2 (1.2)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	229 (66.4)	182 (52.8)	4 (2.3)	0
白血球減少症	111 (32.2)	78 (22.6)	2 (1.2)	1 (0.6)
貧血	102 (29.6)	12 (3.5)	22 (12.8)	3 (1.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	71 (20.6)	0	23 (13.4)	0

SOC PT (MedDRA/J 18.1)	例数			
	本剤/パルボシクリブ群		本剤/プラセボ群	
	345 例		172 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経系障害				
頭痛	93 (27.0)	2 (0.6)	36 (20.9)	0
臨床検査				
好中球数減少	82 (23.8)	64 (18.6)	2 (1.2)	0
白血球数減少	105 (30.4)	53 (15.4)	7 (4.1)	0

重篤な有害事象は本剤/パルボシクリブ群で 62/345 例 (18.0%)、本剤/プラセボ群で 30/172 例 (17.4%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤/パルボシクリブ群で発熱 5 例 (1.4%)、好中球減少症 4 例 (1.2%)、肺塞栓症 3 例 (0.9%)、疾患進行、蜂巣炎、肝不全、胸水、深部静脈血栓症、自殺企図、発熱性好中球減少症、咽頭炎及び呼吸困難各 2 例 (0.6%)、本剤/プラセボ群で胸水 3 例 (1.7%)、病的骨折、腹水及び肺炎各 2 例 (1.2%) であり、うち、本剤/パルボシクリブ群の好中球減少症 4 例、発熱性好中球減少症及び咽頭炎各 2 例、肝不全及び深部静脈血栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤/パルボシクリブ群で 15/345 例 (4.3%)、本剤/プラセボ群で 7/172 例 (4.1%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤/パルボシクリブ群で血小板減少症 2 例 (0.6%)、悪心、腹水、疲労、肺炎、肝障害、薬物性肝障害、骨痛、貧血、呼吸困難、声帯麻痺、乳房腫瘍、下垂体機能低下症、子宮内膜癌、直腸癌及び白血球数減少各 1 例 (0.3%)、本剤/プラセボ群で腹水、疼痛、急性呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、脳出血、サルコイドーシス及び胃腺癌各 1 例 (0.6%) であり、うち、本剤/パルボシクリブ群の血小板減少症 2 例、悪心、疲労、肺炎、肝障害、薬物性肝障害、骨痛、声帯麻痺及び白血球数減少各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、LH-RH アゴニスト投与下における本品目の乳癌に対する一定の有効性は示され、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。LH-RH アゴニスト投与下における本剤/パルボシクリブ投与は、乳癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、有効性、用法・用量等については、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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 7 月 14 日

申請品目

[販 売 名] フェソロデックス筋注 250 mg
[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 29 年 3 月 30 日

1. 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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、ホルモン受容体（以下、「HR」）かつヒト上皮増殖因子受容体 2 型（以下、「HER2」）陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、フルベストラントを含有する長時間作用型の製剤（以下、「本剤」）とサイクリン依存性キナーゼ 4 及び 6 阻害剤（以下、「CDK4/6 阻害剤」）であるパルボシクリブとの併用（以下、「本剤/パルボシクリブ」）投与の有効性及び安全性を検討した A5481023 試験（以下、「PALOMA-3 試験」）の成績等を考慮すると、黄体形成ホルモン放出ホルモン（以下、「LH-RH」）アゴニスト投与により卵巣機能抑制を行った閉経前乳癌患者に対して、本剤/パルボシクリブ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。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、乳癌患者に対する本剤投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（注射部位反応、血栓・塞栓症、肝機能異常、臃出血及び骨粗鬆症）であり、これらの有害事象の発現に引き続き注意が必要であると判断した。

また、機構は、閉経前乳癌患者に対して LH-RH アゴニスト投与下において本剤/パルボシクリブ投与する際に注意を要する有害事象は認められるものの、本剤/パルボシクリブ投与にあたって、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、各薬剤の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、閉経前乳癌患者に対する当該併用投与の忍容は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。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項にPALOMA-3試験の対象患者の詳細(HER2陰性等)を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、既承認の効能・効果である「閉経後乳癌」に「閉経前乳癌」を加え、本剤の効能・効果を「乳癌」に変更することは可能であると判断した。

<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HRの発現の有無を確認し、HR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。
- 臨床試験に組み入れられた患者のHER2の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

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。

以上より、機構は、上記のように効能・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申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本剤の用法・用量を「通常、成人には本剤2筒(フルベストラントとして500mg含有)を、初回、2週後、4週後、その後4週ごとに1回、左右の臀部に1筒ずつ筋肉内投与する。なお、閉経前乳癌に対しては、LH-RHアゴニスト投与下でCDK4/6阻害剤と併用すること。」と設定することが適切であると判断した。

<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等十分注意して投与すること。

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。

以上より、機構は、上記のように用法・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よう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、乳癌患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視体制下で安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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を実施した。その結果、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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（登録前の抗癌治療に係る規定の不遵守）

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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、機構は、承認申請された効能・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。なお、再審査期間は残余期間（平成 31 年 9 月 25 日まで）と設定する。

[効能・効果]（取消線部削除）

閉経後乳癌

[用法・用量]（下線部追加）

通常、成人には本剤 2 筒（フルベストラントとして 500 mg 含有）を、初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに 1 回、左右の臀部に 1 筒ずつ筋肉内投与する。なお、閉経前乳癌に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で CDK4/6 阻害剤と併用すること。

[禁忌]（変更なし）

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] (下線部追加、取消線部は本承認申請後の平成 29 年 6 月 6 日付けで削除)

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。~~
3. 臨床試験に組み入れられた患者の HER2 の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (変更なし)

- 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。

以上